



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ANTIACUAPORINA 4 EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE NEURITIS ÓPTICA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. JAZMIN IVETTE OLIVAS PADILLA



DIRECTOR DE TESIS : DRA. MARIEL PIZARRO CASTELLANOS

ASESOR DE TESIS: DR. MICHEL GUTIÉRREZ CENICEROS

Febrero 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

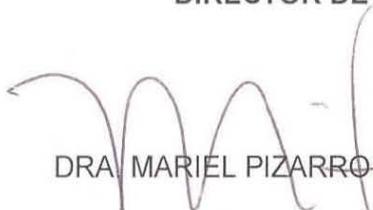
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS:



DRA. MARIEL PIZARRO CASTELLANOS

NEURÓLOGA PEDIATRA
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS
SERVICIO DE NEURODESARROLLO UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN
NEURODESARROLLO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

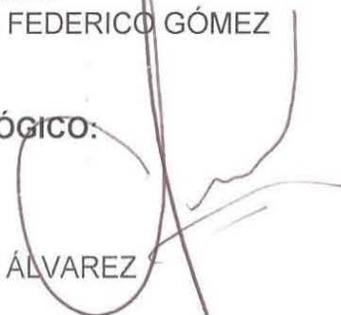
ASESOR METODOLÓGICO:



DR. MICHEL GUTIÉRREZ CENICEROS

NEURÓLOGO PEDIATRA
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS
SERVICIO DE NEURODESARROLLO UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN
NEURODESARROLLO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESOR METODOLÓGICO:



DR. CARLOS A. NÚÑEZ ÁLVAREZ

INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DEDICATORIA

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Mariel Pizarro Castellanos Directora de mi tesis así como al Dr. Michel Gutiérrez Ceniceros por el apoyo brindado, sus sugerencias e interés, en la revisión del presente trabajo.

Al Dr. Carlos A. Núñez Álvarez del Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por su apoyo en el procesamiento de las muestras, que sin el mismo no se hubiera llevado a cabo este trabajo.

A mi esposo el Dr. Carlos E. García Mendoza por su amor, comprensión y apoyo incondicional, siendo un pilar importante en la culminación de mi residencia, así como a mis padres y mis hermanas.

Y a todas aquellas personas que de algún modo contribuyeron en la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	3
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEORICO.....	8
PATOGÉNESIS	8
CLÍNICA.....	9
DIAGNÓSTICO.....	9
TRATAMIENTO.....	11
ANTECEDENTES	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
GENERAL.....	16
ESPECIFICOS	16
HIPOTESIS	17
MATERIAL Y METODOS	18
DISEÑO DEL ESTUDIO	18
ÁREA DE ESTUDIO	18
PERIODO DE ESTUDIO.....	18
UNIVERSO DE ESTUDIO	18
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	18
FUENTE DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	19
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	20
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSION.....	23
CONCLUSION	25

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 26

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 27

LIMITACIONES DEL ESTUDIO 28

ANEXOS 29

**1. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEURITIS
 ÓPTICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMÉZ EN EL PERÍODO 2002 AL
 2013.29**

**2. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEURITIS
 ÓPTICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMÉZ EN EL PERÍODO 2002 AL
 2013.30**

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO31

INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por afectar principal y selectivamente los nervios ópticos y la médula espinal, causando discapacidad en jóvenes y adultos. Clínicamente se puede manifestar de forma monofásica o polifásica. (Carnero Contentti, 2013) (Wingerchuk D. , 2007)

Se caracteriza por ataques de neuritis óptica (NO) y mielitis los cuales provocan gran invalidez neurológica, ceguera y hasta la muerte, estos eventos clínicos pueden ocurrir también en la esclerosis múltiple (EM), pero en la NMO son por lo general más agudos y severos. Durante muchos años se consideró a la NMO como un síndrome monofásico (Wingerchuk d. , 1999), caracterizado por presentarse con episodios *in novo* bilaterales y la ocurrencia de mielitis severas casi simultáneamente o en una sucesión rápida y sin repetición de los eventos; a medida que se han ido evaluando mejor a los individuos afectados, se han ido reconociendo pacientes con ataques clínicos separados en el tiempo al menos en meses e incluso en años en algunos casos, imitando muchos de ellos el curso de brotes y remisiones de la EM, lo que llevó a postular que la enfermedad era una variante de la EM. Se han informado casos pediátricos con un curso tanto monofásico como recurrente y así como en etapas más avanzadas de la vida. (Alvarez, 2012)

El inicio de la neuromielitis óptica varía desde la infancia hasta la edad adulta, con dos picos, uno en la infancia y el otro en los adultos de 40 a 50 años. En Estados Unidos, Canadá y Europa constituye solo el 1,5-2% de las enfermedades desmielinizantes del SNC, mientras que en la población asiática e India llega a ser causa del 48% de estas enfermedades (Wingerchuk D. , 2007). En la actualidad no se cuenta con estadísticas confiables en población pediátrica en México. La prevalencia estimada es de 0,3-4,4 por 100.000 habitantes. (Blanco, 2010)

Los síntomas de la NMO son por lo general más agudos y severos que la esclerosis múltiple, la presencia de un autoanticuerpo específico en sangre llamado NMO-IgG tipo acuaporina-4 (Anti-AQP4) desempeña un rol muy importante en la patogenia de esta enfermedad, asimismo se encuentran varias características adicionales de tipo clínico, laboratorio, neuroimagen y en la anatomía patológica que diferencian la esclerosis múltiple de esta enfermedad.

Son pocos los estudios encontrados en la literatura médica acerca de la neuromielitis óptica en pacientes pediátricos y su evolución clínica. La mayoría de ellos se enfocan en determinar el riesgo de adquirir esclerosis múltiple después de un curso agudo de neuritis óptica y no tanto así para progresión de neuromielitis óptica.

MARCO TEORICO

La neuromielitis óptica (Enfermedad Devic) constituye un trastorno desmielinizante, inflamatorio e idiopático del sistema nervioso central, caracterizado por ataques de neuritis óptica y mielitis aguda. La evidencia clínica y serológica de autoinmunidad mediada por células B se ha observado en una elevada proporción de pacientes con NMO. (Pittock, 2008) Así, los autoanticuerpos séricos antiacuaporina-4 (anti-AQP4) son un marcador muy sensible y específico (Weinshenker, 2008). El canal de agua AQP4 predomina en el SNC, particularmente en las zonas en íntimo contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR), como es el propio tejido ependimario. (Chiquete, 2010)

PATOGÉNESIS

La pronunciada reactividad de inmunoglobulinas acompañada de activación del complemento sugiere que el espacio perivascular es el sitio primario de daño en la NMO, debido a un anticuerpo contra antígenos vasculares. Se cree que un conjunto de antígenos liberados en el SNC durante el curso del proceso destructivo puede alcanzar el espacio perivascular y ser reconocido por anticuerpos derivados de la circulación. Finalmente, ocurre una reacción inflamatoria inespecífica iniciada por el depósito de complejos inmunes circulantes. De esta forma, se activa la vía clásica del complemento y dirige a macrófagos a los sitios perivascuales donde se unen, ya sea por vía del receptor de complemento o inmunoglobulina/ receptor de Fc. Macrófagos activados junto con eosinófilos y neutrófilos generan citocinas, proteasas y radicales libres que contribuyen al daño vascular y del parénquima, dando como resultado un daño no selectivo de la sustancia gris o blanca, incluyendo tanto axones como oligodendrocitos. El aumento de la permeabilidad vascular y edema consecuente pueden contribuir al daño del parénquima por isquemia, y pueden ser la causa de la típica lesión central en placas de la NMO dentro de la médula. Antígenos liberados

durante el proceso destructivo pueden amplificar la respuesta inmune, la vía del complemento se activa inespecíficamente por la necrosis. (Chiquete, 2010)

CLÍNICA

Los ataques de neuritis óptica son más comúnmente bilaterales y usualmente preceden a la mielitis. Lo más común es que la presentación de ambos episodios sea secuencial y no simultánea, siendo monofásica en menos del 30% de los casos. El intervalo entre la presentación de la mielitis y la neuritis óptica puede ser de años a décadas. El dolor ocular con pérdida de la visión y mielitis con paraplejía o paraparesia, pérdida de la sensibilidad por debajo de la lesión y disfunción vesical son las típicas manifestaciones de la NMO. Cuando la mielitis cervical se extiende hacia el encéfalo, puede originar fallo respiratorio agudo neurogénico, lo cual se presenta rara vez en la EM. Otras manifestaciones comunes de desmielinización de la médula espinal que se han visto tanto en NMO como en EM incluyen los espasmos tónicos paroxísticos de las extremidades y tronco, que suelen ser recurrentes, dolorosos y con duración de entre 20 y 45 segundos.

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente que se presenta con un episodio de neuritis óptica o mielitis se debe sospechar la entidad NMO y por lo tanto una serie de evaluaciones deben ser llevadas a cabo con el fin de arribar a un diagnóstico certero de NMO. Este diagnóstico se establece cuando se cumplen los criterios diagnósticos de NMO establecidos en 1999 y actualizados en 2006. Para ello se debe considerar lo siguiente durante el proceso de evaluación (Alvarez, 2012):

- Está recomendada la evaluación de la presencia de autoanticuerpos séricos, estos habitualmente se hallan presentes en títulos bajos, aproximadamente el 50% de los pacientes los presentan de manera ya sea clínica o subclínica; sin embargo, el más

importante de los anticuerpos séricos que se buscará es sin duda la presencia de IgG-NMO (anti-AQP4) que acercará al diagnóstico clínico del proceso.

- Los potenciales evocados visuales ocasionalmente pueden detectar las lesiones subclínicas del nervio óptico cuando el examen físico y la historia no lo muestren afectado.
- La Resonancia Magnética (RM) de encéfalo es un estudio de suma utilidad en pacientes con sospecha de NMO. La ausencia de lesiones en el parénquima cerebral (excluyendo los nervios ópticos) o la presencia de lesiones inespecíficas en la sustancia blanca que no cumple con los criterios para EM soportan el diagnóstico de NMO. Algunos pacientes con enfermedad recidivante acumulan con el tiempo lesiones en la sustancia blanca, pero estas tienden a ser inespecíficas y puntiformes (localizadas en el tronco cerebral y diencefalo) y periventriculares.
- Durante los episodios agudos de NO, la resonancia magnética puede mostrar realce y edema de ellos mismos o del quiasma.
- Los episodios de mielitis en NMO se acompañan de lesiones extensas en la resonancia magnética medular, con edema y realce con el contraste. Esta lesión se extiende longitudinalmente por más de 3 segmentos habitualmente; con el tiempo, el realce y el edema desaparece y conducen a una atrofia medular persistente, típicamente las lesiones se encuentran en la parte central de la médula.
- El líquido cefalorraquídeo (LCR) también puede ser de utilidad al mostrar ocasionalmente un aumento de las células, por encima de 50 por campo aproximadamente con predominio neutrofilico. Es importante y distintiva en cierta forma la escasa frecuencia con que las bandas oligoclonales se observan en NMO a diferencia de la EM, donde están presentes en más del 90% de los pacientes aproximadamente. (Alvarez, 2012)

TRATAMIENTO

La terapia con corticosteroides intravenosos normalmente es el tratamiento inicial para los ataques agudos de neuritis óptica o mielitis. La plasmaféresis es la terapia de rescate cuando no hay respuesta a los esteroides durante los ataques de neuromielitis óptica. Los agentes inmunosupresores se usan para la prevención de las recaídas.

ANTECEDENTES

En 1894, Eugene Devic caracterizó clínicamente a la enfermedad ahora conocida como neuromielitis óptica (NMO) en una descripción de 17 casos, aunque ya existían comunicaciones de padecimientos similares desde 1870, realizados por otros autores (Wingerchuk D. , 2007).

Por su naturaleza desmielinizante y su comportamiento clínico recurrente, se consideró durante muchos años como una variante de esclerosis múltiple (EM). Actualmente, se concibe como una entidad diferente a la EM, por sus características inmunopatológicas, comportamiento clínico, pronóstico y respuesta al tratamiento distintos. (Chiquete, 2010)

En el 2004, Lennon *et al* notificaron la presencia de un autoanticuerpo dirigido contra AQP4, presente en el 73% de los pacientes con NMO. El canal AQP4 es de naturaleza proteica y esta principalmente localizado en la propia barrera hematoencefálica, pia, subpia, espacios de Virchow- Robin y microvasculatura de la sustancia blanca y gris del cerebelo, mesencéfalo y medula espinal, coincidiendo sorprendentemente con los principales puntos de lesión observados en la NMO. A partir de aquella descripción original del 2004, nuevos estudios han notificado cifras distintas sobre la frecuencia de anti-AQP4 en casos de NMO. No obstante, de manera consistente se notifica que la enorme mayoría de los casos de NMO clínicamente definida presentan anti-AQP4 en algún punto de su evolución clínica. Publicaciones recientes de miembros del grupo de estudio hispano-italiano detectaron anti-AQP4 en el 62,5% de los pacientes con NMO, el 50% de los pacientes con mielitis transversa extendida longitudinalmente, el 14,3% con neuritis óptica recurrente y en ningún paciente con EM 'clásica'. Actualmente se sabe que anti-AQP4 se pueden observar en el 60-90% de casos de NMO, el 50% en mielitis longitudinal, el 14% en neuritis óptica aislada, el 54-60% en EM opticoespinal y el 0% en EM. (Chiquete, 2010)

Estudios recientes como el de Carnero Contentti *et al.* refiere que el descubrimiento de la presencia de anticuerpos IgG-NMO no solo contribuyó a la mejor caracterización de la NMO y

su distinción de la EM, sino también ampliar el espectro clínico de las enfermedades asociadas, siendo de gran valor en la práctica clínica fundamentalmente ante el primer evento de neuritis óptica o mielitis longitudinal extensa (LETM) debido a que la seropositividad cambia la conducta médica. En estos casos se justifica la terapia preventiva con fármacos inmunosupresores y deberá ser instituida tan rápido como sea posible, dado que la discapacidad se relaciona con el efecto residual de los ataques. (Carnero Contentti, 2013)

En otro estudio japonés por Takahashi *et al.* en el cual se estudió suero de 148 pacientes con NMO, alto riesgo de NMO, EM y síndrome clínicamente aislado, se encontró una sensibilidad de anticuerpos antiacuaporina-4 (anti-AQP4) de 91% (95% CI 79-100) para NMO y 85% (65-100) para pacientes con alto riesgo de NMO, con una especificidad del 100% (91-100) para ambas, siendo negativo para las otras enfermedades. Además reportaron que los niveles de anti-AQP4 disminuyeron después de administradas altas dosis de esteroide. (Takahashi, 2007)

Otro trabajo publicado en el 2009 por Blanco *et al.* en el que se evaluó la sensibilidad y la especificidad de la determinación de los anticuerpos IgG NMO (anti-AQP4) al analizar 580 muestras, no detectó falsos positivos y los casos positivos se asociaron mayoritariamente con NMO y solo un pequeño porcentaje con NO o MLE recurrente. (Blanco, 2010)

Estos hallazgos tienen una implicación fundamental en la práctica clínica, principalmente para el inicio, tan precoz como sea posible, del tratamiento inmunosupresor.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con el descubrimiento de los anti-AQP4, es posible hacer el diagnóstico certero de neuromielitis óptica, entidad que aunque es más frecuente en adultos, se puede presentar en un pequeño porcentaje en la población pediátrica. Muchos casos pueden debutar con mayor afectación ocular y con mínimas manifestaciones a nivel medular, provocando diagnóstico erróneo de neuritis óptica como primera manifestación de una neuromielitis óptica.

La gran mayoría de estos pacientes quedan como evento clínicamente aislado siendo poco claro la etiología de la afectación a la mielina.

Es crucial por lo tanto, realizar una correcta evaluación clínica, estudios de laboratorio, manejo y seguimiento de estos niños. Es por ello, que con la determinación de niveles séricos de anti-AQP4, confirmando el diagnóstico de neuromielitis óptica, será posible esclarecer algunos casos que fueron inicialmente tratados como neuritis óptica.

Con base a estas consideraciones surge la siguiente **pregunta de investigación:**

¿Qué porcentaje de pacientes con neuritis óptica diagnosticados en el HIMFG son un primer evento desmielinizante de neuromielitis óptica comprobado mediante resultados de anti-AQP4?

JUSTIFICACIÓN

Se ha descrito y analizado a través de varios estudios pacientes con un primer evento de neuritis óptica, su impacto en la agudeza visual, su evolución clínica, pronóstico y el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple o tratarse de una neuromielitis óptica que haya debutado con síntomas meramente oculares.

Se han descrito casos de neuromielitis óptica que debutan con un evento único de neuritis óptica y que posteriormente presentan alteración a nivel de medula espinal, incluso de mínimo compromiso.

La seropositividad de estos anticuerpos cambia la conducta médica, justificando la terapia preventiva con fármacos inmunosupresores que deberá ser instituida tan rápido como sea posible, dado que la discapacidad se relaciona con el efecto residual de los ataques.

En los casos de neuritis óptica diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 10 años han sido eventos clínicamente aislados en su mayoría, y solo se reportan dos casos que evolucionaron a esclerosis múltiple, por lo que el tamizaje de los niveles séricos de anti-AQP4 en estos pacientes permitirá confirmar el diagnóstico de neuromielitis óptica, misma que haya debutado con síntomas meramente oculares.

Además es importante contar con estadísticas propias y poder compararlas con otros centros de tercer nivel que tratan esta patología con la finalidad de crear bases de datos que permitan establecer a largo plazo algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

OBJETIVOS

GENERAL

- Describir la presencia de anticuerpos antiacuaporina 4 (Anti-AQP4) en pacientes con diagnóstico de neuritis óptica que fueron atendidos en el Hospital Infantil de México en el período del 2002 al 2013.

ESPECIFICOS

- Describir las características generales de la población en estudio según edad y sexo.
- Cuantificar los niveles séricos de anti-AQP4 en pacientes con un primer evento de neuritis óptica en la población de estudio.
- Establecer la relación entre neuritis óptica como primer evento de una neuromielitis óptica en la población de estudio.

HIPOTESIS

En pacientes con diagnóstico de neuritis óptica encontraremos anticuerpos antiacuaporina 4 (Anti-AQP4) en al menos un 50% de los casos.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Investigación: Descriptivo

Tipo de Diseño: Transversal

Método de Observación: Observacional

Tipo de Análisis: Comparativo

ÁREA DE ESTUDIO

Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez de la Ciudad de México, Distrito Federal

PERIODO DE ESTUDIO

El estudio se realizó en el periodo de julio del 2013 a Junio del 2014

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes de género indistinto con diagnóstico de neuritis óptica, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de tiempo estipulado para el estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no Probabilístico por Conveniencia

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DEL ESTUDIO

De inclusión:

- Sujetos con diagnóstico de un primer evento de neuritis óptica atendidos en período del año 2002 al 2013, que aceptaran participar en el presente estudio con consentimiento informado por parte de sus tutores.
- Sexo indistinto

De exclusión:

- Sujetos con otras alteraciones neurológicas al momento de su examen neurológico inicial.
- Sujetos con trastornos inmunológicos o reumatológicos
- Expediente clínico incompleto o no disponible

FUENTE DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Primaria

La recolección de la información para el presente estudio se realizó a través de una ficha de recolección de datos previamente validada.

La ficha contenía datos generales (edad, sexo) y resultados de niveles séricos de anti-AQP4. Dicha ficha de recolección fue llenada por el autor del estudio, revisando y verificando que cumplieran con los criterios de inclusión al estudio.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará estadística descriptiva, utilizando medianas y rangos, expresando los mismos en tablas y gráficos.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

No	VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA
1	Edad	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la toma de la muestra sérica.	Número de años del paciente al momento de la toma de la muestra sérica.	Años Meses	Cuantitativa continua
2	Sexo	Característica sexual de órganos genitales externos.	Característica sexual de órganos genitales externos.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal dicotómica.
3	Presencia de Anticuerpos Antiacuaporina 4.	Es la presencia de Anticuerpos Antiacuaporina 4 extraído por punción venosa mediante análisis de laboratorio.	Es la presencia de Anticuerpos Antiacuaporina 4 extraído por punción venosa mediante análisis de laboratorio.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
4	Neuritis Óptica	Es la inflamación uni o bilateral del nervio óptico, debido a múltiples causas.	Es la inflamación uni o bilateral del nervio óptico, debido a múltiples causas.	Sí No	Cualitativa nominal dicotómica

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se capturaron pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de neuritis óptica que cumplieran con los criterios de inclusión y deseaban participar en el estudio con previo consentimiento informado. Se les tomó una muestra de sangre venosa (5 ml) que fue enviada al Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

El procesamiento de las muestras se realizó como lo marca la literatura, con técnica de Inmunofluorescencia (IFI) con isotipo detectado IgG a una dilución inicial de 1:10 con sustrato de células transfectadas EU-90 (HEK: human embryonic kidney), EUROIMMUN, para la detección de anticuerpos antiacuaporina 4 (Anti-AQP4).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los pacientes mayores de edad o los tutores de los pacientes menores de edad firmaron consentimiento informado (anexo) antes de la realización de cualquier procedimiento. Toda la información recabada se encontró a cargo del investigador principal y se mantendrá en confidencialidad de acuerdo a las normas establecidas.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 21 expedientes de pacientes pediátricos diagnosticados de neuritis óptica en el período de estudio, de los cuales se excluyeron un total de 7 que no cumplieron con los criterios de elegibilidad o no se pudieron localizar para la invitación al estudio. Realizándose la toma de muestra de sangre a 14 pacientes previa firma de consentimiento informado, y se enviaron las muestras al Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán para su procesamiento.

Como se muestra en el Gráfico 1, el mayor porcentaje de pacientes se concentró en la edad adolescente, siendo 7 del sexo femenino y 7 del masculino. La resonancia magnética nuclear fue anormal en 4 pacientes, donde se evidenció hiperintensidades en nervio óptico (Tabla 1).

En cuanto a la presencia de bandas oligoclonales en el LCR, a la mayoría de los pacientes no se les practicó el estudio y el único caso que se reportó resultó positivo.

Tras una doble revisión de las muestras, se reportó el total de ellas como negativa al momento del estudio para la detección de anticuerpos antiacuaporina 4 (Anti-AQP4).

Todos los pacientes recibieron tratamiento con esteroide y un alto porcentaje no presentó recurrencia de la enfermedad hasta el momento de la determinación de Anti-AQP4.

DISCUSION

La determinación de autoanticuerpos serológicos, estudios de imagen o anti-AQP4 entre otros estudios pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de cada caso (Costa C, 2012) Siendo de suma importancia diferenciar neuromielitis óptica (NMO) de esclerosis múltiple (EM) ya que ambos difieren considerablemente tanto en pronóstico como en tratamiento.

El mayor porcentaje de pacientes de nuestro estudio fue de edad adolescente al igual que lo reportado en el estudio de *McKeon A et al.* con una mediana de edad de inicio de 12 años y en el de *Collongues N et al.* con una mediana de edad de inicio de 14 años.

Nuestro estudio se basó en la determinación de anti-AQP4 en un primer evento desmielinizante con afección de nervio óptico con el fin de poder diferenciar el diagnóstico y la probable evolución de estos cuadros a una NMO, sin embargo, nuestros resultados se reportaron negativos en su totalidad para la detección de dichos anticuerpos, lo que coincide con lo reportado por *C. Costa et al.* con una baja frecuencia de positividad en estos casos, así como lo reportado por *Chiquete et al* quien refirió la presencia de anti-AQP4 en un 14% en neuritis óptica aislada, 60-90% de casos en NMO, 50% en mielitis longitudinal y un 54-60% en EM opticoespinal y 0% en EM, sugiriendo estos resultados que su determinación de forma rutinaria no es necesaria en todos los pacientes, sin embargo podría realizarse en los casos en los que el diagnóstico no esté bien esclarecido, en conjunto con hallazgos clínicos, estudios de imagen, y demás estudios serológicos.

Pocos estudios se han realizado sobre detección de anti-AQP4 en niños con enfermedades desmielinizantes, reportándose en los mismos variaciones en relación con la presencia de dichos anticuerpos así como su evolución con la enfermedad y el antecedente de uso de tratamiento esteroideo que como se ha reportado en la literatura tiende a disminuir los niveles séricos de anti-AQP4, que en nuestro estudio se considera una limitante ya que todos

los pacientes recibieron tratamiento con esteroide durante el cuadro de neuritis óptica pudiendo estar asociado a nuestros resultados.

Se ha reportado además que la seropositividad de estos anticuerpos se relaciona con el grado de severidad de la enfermedad (Akman-Demir G 2011), sugiriendo que la presencia de anti-AQP4 tiende a presentar un curso más severo de la enfermedad, asociado a un amplio espectro de características clínicas y radiológicas que también podría justificar la negatividad de los resultados en nuestro estudio ya que la mayoría de los pacientes presentaron estudio de imagen normal y solo 4 se reportaron anormales, así como una evolución favorable y buena respuesta al tratamiento.

No se descarta que la presencia de anti-AQP4 también puedan estar presentes en pacientes con mielitis y neuritis óptica aisladas pero al igual que en otras publicaciones, solo asociado principalmente a las formas recurrentes. Ya que el porcentaje de detección de anti-AQP4 en nuestro estudio fue muy bajo, no descartando podría deberse también al bajo número de muestra de nuestro estudio, por lo que habría de realizarse un estudio más amplio para corroborar estos datos.

Estas observaciones merecen más investigaciones inclusive en otras poblaciones ya que tampoco han sido bien detectados los anti-AQP4 en niños con Esclerosis múltiple, Encefalomiелitis diseminada aguda y Mielitis transversa monofásica .

CONCLUSION

La Neuritis óptica y la Mielitis pueden ser manifestaciones iniciales de una Neuromielitis óptica (NMO), sin embargo también pueden presentarse en una Esclerosis múltiple (EM) así como en otras condiciones autoinmunes.

La NMO es un trastorno autoinmune y desmielinizante que asemeja a la EM, pero que presenta importantes diferencias inmunopatológicas, clínicas, de pronóstico y respuesta al tratamiento en comparación con ésta, por lo que su correcta caracterización clínica mediante detección de anti-AQP4 es crucial para el diagnóstico diferencial sobre todo en estadios iniciales de la enfermedad.

La detección de anti-AQP4 en nuestro estudio fue negativa en todos los pacientes, no descartando podría asociarse a varias limitantes como antecedente de tratamiento esteroideo, el periodo o estado clínico del paciente cuando se tomó la muestra, así como un bajo número de muestra.

Es necesario realizar un estudio prospectivo en estos pacientes para determinar el curso de la enfermedad y un seguimiento a largo plazo que aun con dichos resultados no se descarta vayan a tener una evolución hacia una NMO, ya que la ausencia de dichos anticuerpos no descarta la enfermedad a largo plazo,

Siendo necesario así también más estudios colaborativos diseñados para responder a las preguntas para las que el presente estudio no pudo dar respuesta, como por ejemplo el resultado del análisis estuvo influido por el estado clínico del paciente (en brote o en fase estable) o si el estudio en paralelo del LCR podría aportar información adicional.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FECHA	PLAN
Julio-Agosto 2013	Elaboración del protocolo de estudio
Septiembre-Octubre 2013	Revisión de expedientes clínicos
Noviembre-Enero 2013	Toma de muestras y envío a su análisis
Abril 2013	Entrega de resultados preliminares
Junio del 2013	Entrega de resultados finales

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

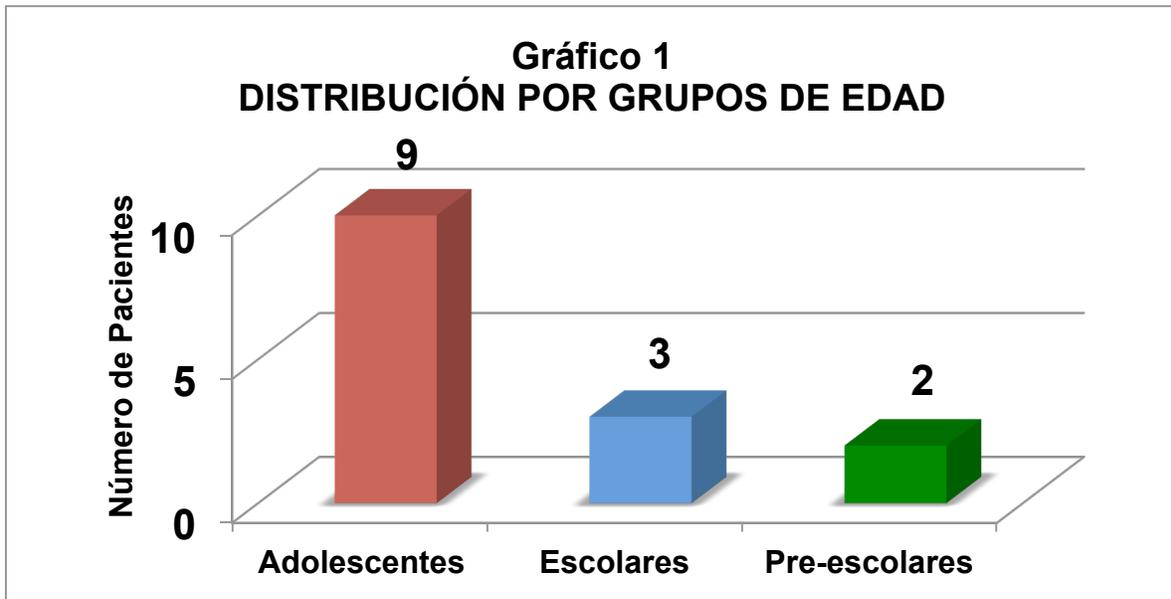
- Wingerchuk, D. (2007). The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* , 6, 805-15.
- Carnero Contentti, E. (2013). Rol de la detección de los anticuerpos anti-acuaporina (igG-NMO) en el espectro de la neuromielitis óptica. *Neurología Arg.*
- Alvarez, A. (2012). Neuromielitis óptica. Patología. Diagnóstico y Tratamiento en el Siglo XXI. *Revista Salud Bosque*, 2, 35-45.
- Blanco, Y. (2010). Espectro clínico asociado a anticuerpos contra acuaporina 4 (IgG-NMO). *Neurología*, 25(1), 5-12.
- Chiquete, E. (2010). Neuromielitis Óptica: Actualización Clínica. *Rev Neurol*, 51, 289-294.
- Pittock, S. (2008). Neuromyelitis Optica. a new perspective. *Semin Neurol*, 28, 95-104.
- Takahashi, T. (2007). Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*, 130, 1235-1243.
- Weinshenker. (2008). Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO-IgG autoantibody marker . *Curr Top Microbiol Immunol* , 318, 343-356.
- Wingerchuk, d. (1999). The clinical course of neuromyelitis optica (devic's syndrome). *Neurology*, 53, 1107-1114.
- Costa, C. (2012). Value of NMO-IgG determination at the time of presentation as CIS. *Neurology*, 78, 1608-11.
- McKeon A. (2008) CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*, 71, 93-100.
- Collongues N (2010) Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology*, 75, 1084-8.
- Akmar-Demir G (2011) Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J. Neurol.* 258, 464-70.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Todos los pacientes del presente estudio recibieron terapia esteroidea, lo cual se ha reportado en estudios científicos pueden disminuir los niveles séricos de Anti-AQP4 cuando se administran a dosis altas. Además como se reporta en la literatura la sensibilidad de los anticuerpos Anti-AQP4 puede disminuir posterior a 3 meses del cuadro o recaída, ya que como se ha visto estos tienden a elevarse durante dicho evento.

ANEXOS

1. Distribución por grupos de edad de pacientes con diagnóstico de Neuritis óptica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período 2002 al 2013.



2. Características principales de pacientes con diagnóstico de Neuritis óptica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período 2002 al 2013.

TABLA 1. Principales hallazgos en los pacientes estudiados.

#	EDAD	SEXO	IRM DURANTE EL EVENTO	BANDAS OLIGOCLONALES EN EL LCR	RECAIDA	MANEJO CON ESTEROIDE	PRESENCIA DE ANTI-AQP4
1	4 años	F	NORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
2	6 años	F	NORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
3	6 años	F	ANORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
4	7 años	F	NORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
5	12 años	M	ANORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
6	12 años	M	ANORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
7	12 años	F	NORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
8	13 años	M	NORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
9	13 años	M	NORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
10	14 años	M	ANORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
11	15 años	F	ANORMAL	POSITIVAS	SI	SI	NEGATIVO
12	15 años	F	NORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
13	15 años	M	NORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO
14	17 años	M	NORMAL	NR	NO	SI	NEGATIVO

NR. No realizadas.

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

A usted se le está invitando a participar en este *estudio de investigación*. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento. Puede haber algunas palabras que no sean claras para usted o que no entienda, de ser así pregunte al investigador y él le aclarará sus dudas.

Título del Protocolo: “Detección de Anticuerpos Antiacuaporina cuatro en pacientes pediátricos con diagnóstico de Neuritis Óptica”

Investigador principal: Dra. Jazmín Ivette Olivas Padilla
En caso de preguntas llamar al teléfono: (52) 5548207625

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF.

Nombre del paciente: _____

Objetivo de la investigación:

El objetivo de este estudio es determinar la presencia de anticuerpos antiacuaporina 4 (anti-AQP4) en pacientes con diagnóstico previo de Neuritis Óptica que fueron atendidos en el Hospital Infantil de México.

¿Qué se propone en este estudio?

Obtener muestra de sangre por medio de punción venosa para determinar la presencia de anti-AQP4.

Se ha descrito a través de varios estudios pacientes con un primer evento de neuritis óptica presentan un riesgo mayor de desarrollar esclerosis múltiple o tratarse de una neuromielitis óptica que haya debutado con síntomas meramente oculares. La seropositividad de anti-AQP4 cambia la conducta médica, el seguimiento y en ocasiones nos justifica la terapia preventiva con fármacos inmunosupresores.

Descripción del procedimiento.

Se realizará toma de muestra de sangre por medio de punción venosa, la cual se analizará para determinar la presencia de anti-AQP4.

Cantidad y edades de los participantes

Pacientes de género indistinto de los 12 meses a 18 años de edad, con diagnóstico de neuritis óptica, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de tiempo estipulado para el estudio.

Riesgos del estudio

Relacionados a la punción venosa

- Sangrado
- Desmayo o sensación de mareo
- Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel)
- Infección (un riesgo leve cada vez que se presenta ruptura de la piel)

NOTAS ACLARATORIAS

1. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
2. No recibirá pago por su participación.
3. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
4. El estudio no conlleva ningún riesgo.
5. El proceso será estrictamente confidencial. Su nombre no será utilizado en ningún informe cuando los resultados de la investigación sean publicados.
6. La participación es estrictamente voluntaria.
7. El participante tendrá el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento. No habrá ningún tipo de sanción o represalias.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento. De la cual recibirá una copia.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador:

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha