



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

UTILIDAD PRONOSTICA DE LOS ANTICUERPOS CONTRA PROTEINA
BASICA DE MIELINA EN LA PREDICCION DEL CURSO CLINICO DE LA
FUNCION VISUAL DE NIÑOS CON NEURITIS OPTICA Y SOSPECHA
DE ENFERMEDAD DE DESMIELIZANTE. Estudio Piloto.

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
NEUROLOGO PEDIATRA
P R E S E N T A :
DR. BRAULIO ALFONSO RIOS FLORES


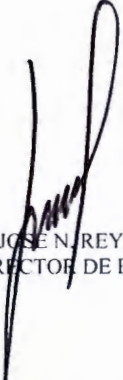
DIRECTOR DE TESIS: DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ
NEUROLOGA PEDIATRA ADSCRITA AL SERVICIO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2008

“UTILIDAD PRONOSTICA DE LOS ANTICUERPOS CONTRA PROTEINA
BASICA DE MIELINA EN LA PREDICCIÓN DEL CURSO CLÍNICO DE LA
FUNCIÓN VISUAL DE NIÑOS CON NEURITIS ÓPTICA Y SOSPECHA DE
ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE ”



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



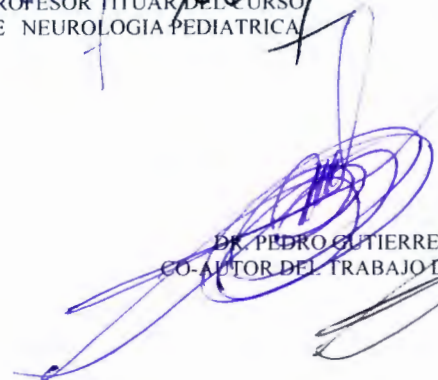
DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE NEUROLOGIA PEDIATRICA



DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ
TUTOR DEL TRABAJO DE
DE INVESTIGACION



DR. PEDRO GUTIERREZ CASTELLÓN
CO-AUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

DEDICATORIAS

A Dios por permitirme estar en este camino y ayudarme a levantar cada vez que tropiezo, Señor, gracias por dejarme SER.

A mi esposa Polly quien me ha acompañado en este camino largo y a veces tan árido, por no titubear en apoyarme todos los días para conseguir esta meta.

A mi hijo Mateo quien me ha hecho ver la vida y la medicina desde otro punto de vista.

A mis Padres que siempre han confiado en mí y me han apoyado en todos mis proyectos, les dedico esta obra que es suya.

A mis hermanos, Julio, Mara, Eréndira que nunca han dudado de mí y han sido un pilar en mi vida.

Al Instituto Nacional de Pediatría que me permitió aprender todo lo poco que se de la neurología.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Leticia Munive Báez por su apoyo, enseñanzas y sobre todo amistad, que sin ella no hubiera podido terminar este proyecto.

A la Dra. Matilde Ruiz García, por su confianza, apoyo y principalmente paciencia para la terminación de este estudio.

A la QFB Angélica Plaza González quien nos apoyo en la realización del estudio y sin su ayuda no hubiéramos podido realizar el mismo.

Al servicio de Neurología del Instituto nacional de pediatría, por ser la base de los conocimientos obtenidos en este trabajo.

Al Dr. pedro Gutiérrez Castrejón por su apoyo en la realización metodológica del estudio.

A todos los pacientes que participaron en el estudio. Que Dios los bendiga.

INDICE

1.- Resumen.....	1
2.- Antecedentes.....	2
3.- Justificación.....	8
4.- Objetivos.....	8
5.- Hipótesis.....	9
6.- Material y Métodos.....	9
7.- Análisis Estadístico.....	13
8.- Aspectos Éticos.....	13
9.- Cronograma de Actividades.....	13
10.- Carta de Consentimiento Informado.....	14
11.- Hoja de Recolección de Datos.....	16
12.- Resultados.....	20
13.- Discusión.....	25
14.- Bibliografía.....	27

Utilidad Pronóstica de los Anticuerpos contra Proteína Básica de Mielina en la Predicción del curso Clínico de la Función Visual de Niños con Neuritis Óptica y Sospecha de Enfermedad Desmielinizante.

* Braulio Alfonso Ríos Flores, * Leticia Munive Baez, * Matilde Ruíz García,
Pedro Gutiérrez Castellón, * QFB. Ma. Angélica Plaza González

* Servicio de neurología, ** Departamento de Metodología de la Investigación, *** Laboratorio de Inmunología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaria de Salud, México.

RESUMEN

Justificación: La neuritis óptica se define como la inflamación aguda del nervio óptico de etiología diversa, puede ocurrir como un hallazgo aislado, o puede estar asociada con desmielinización de otras partes del sistema nervioso central. En la actualidad se conoce que las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso como la esclerosis múltiple son resultado de una hiperreactividad del sistema inmunológico contra la proteína básica de mielina, siendo la neuritis óptica una de las manifestaciones más frecuentes. La determinación de anticuerpos contra proteína básica de mielina, los cuales se elevan en líquido cefalorraquídeo y pudieran tener un valor predictivo en el desarrollo posterior de lesiones desmielinizantes en pacientes con neuritis óptica.

Objetivo: Determinar la utilidad pronostica de anticuerpos contra proteína básica de mielina en niños con neuritis óptica.

Diseño Metodológico: Estudio observacional, comparativo, prospectivo y longitudinal.

Material y Métodos: Se incluirán 10 pacientes de 1 mes a 17 años, que acudieron al servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría, del 1 marzo del 2002 al 31 enero del 2003, con diagnóstico de neuritis óptica, en sus primeras dos semanas de evolución sin manejo médico previo. Se determinará la presencia de anticuerpos contra proteína básica de mielina en líquido cefalorraquídeo y suero. Se realizará una evaluación oftalmológica clínica y por potenciales evocados visuales a su ingreso, con seguimiento clínico.

Análisis estadístico: Se efectuara descripción de las variables a través de promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución gaussiana, mediana (min.-max.) para variables numéricas sesgadas o porcentajes para variables cualitativas. Se efectuara comparación a través de Chi cuadrada para variables cualitativas entre los grupos de acuerdo a evolución o mediante T de Student o U de Mann Whitney en caso de variables numéricas. Se efectuara curvas de supervivencia en relación con la evolución pronóstica contrastando los

grupos a través de Chi Cuadrada de log rank. Se considerara como significativo un valor de $p < 0.05$

ANTECEDENTES

La Neuritis Óptica (NO) se define como la inflamación aguda del nervio óptico de etiología diversa, puede ocurrir como un hallazgo aislado, o puede estar asociada con desmielinización de otras partes del sistema nervioso central, como la neuromielitis óptica (enfermedad de Devic) o la esclerosis múltiple (EM), menos del 2% en menores de 18 años (1). La incidencia de NO es discretamente mayor en niñas 1.5 : 1, con una edad media de presentación de 9.8 años (2). Grimaldi et al reportan una incidencia anual de 5.7 casos por cada 100,000 en una población cerrada, con predilección del sexo femenino de 2:1, haciendo referencia a susceptibilidad genética aún no determinada (3). La NO es una patología frecuente en adultos, observándose con menor frecuencia en niños, siendo la afectación binocular más frecuente en éstos últimos. La evolución en ambas poblaciones es de comportamiento diferente.

El síntoma inicial suele ser dolor retroocular , seguido de disminución de agudeza visual, evolucionando en horas o días a la pérdida parcial o total de la visión, estableciéndose una agudeza visual menor de 20/200 en la mayoría de los pacientes. Los niños típicamente se presentan con un cuadro de afectación bilateral con papilitis, seguido de un antecedente de infección viral , y aunque el pronóstico de la agudeza visual es más pobre para los niños con afectación bilateral , los niños con afectación unilateral tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (15%) como la EM (4). En general los niños que desarrollan enfermedades desmielinizantes son en promedio de mayor edad .

Una historia de infección viral o inmunización previas al inicio del cuadro son frecuentes, aunque no se ha establecido causa-efecto de ésta condiciones. La exploración oftalmoscópica en un inicio puede ser normal , si la NO es retrobulbar, sin embargo la mayoría de los pacientes se presentan con papilitis, caracterizada por edema de papila y zonas hemorrágicas.

Las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) como la EM se piensa sean una hiperreactividad del sistema inmunológico contra la proteína básica de mielina (PBM), siendo la NO una manifestación inicial frecuente de las mismas (5).

El diagnóstico se establece con la historia clínica, la exploración fundoscópica , el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) analizando el incremento de IgG policlonal asociado a la elevación de anticuerpos contra proteína básica de mielina (APBM), la determinación de alteraciones en los potenciales evocados visuales (PEV) y la realización de resonancia magnética cerebral, en los cuales se puede determinar si existen o no zonas de desmielinización (2).

El estudio de PEV es una de las herramientas empleadas para evaluar alteraciones de la vía visual, logrando diagnosticar alteraciones desmielinizantes en forma indirecta , incluso en estadios subclínicos. Se ha reportado que los potenciales evocados visuales son altamente sensibles y específicos para diagnosticar alteraciones desmielinizantes , pero con sensibilidad variable para evaluar la etiología de dicha alteración (6,7,8).

D.W.Paty en 1988 en un estudio que incluyó 261 pacientes con EM determinó una sensibilidad del 78% para la resonancia magnética y del 87% para los PEV en el diagnóstico de lesiones desmielinizantes (6) .

La NO monosintomática es una manifestación inicial común de EM , teniendo más de la mitad de los pacientes que desarrollan EM anormalidades demostradas por estudios de laboratorio o gabinete (9).

A pesar de que se han realizado diversos estudios del LCR, analizando las características del mismo como valor predictivo, para el desarrollo de EM, en niños con NO , no se han encontrado características especiales que tengan dicho valor. Sin embargo, con el advenimiento de técnicas inmunoquímicas, se pensó que la determinación de PBM sería una piedra angular en el estudio de pacientes con NO (10).

El estudio de LCR de pacientes con NO en un estudio realizado por Tian y cols, no mostró diferencias en cuanto al número de mononucleares y la cantidad de

proteína básica de mielina, en aquellos pacientes que presentaban lesiones sugestivas de desmielinización, comparándolos con los que no tenían dichas imágenes (11), sin correlacionar el curso clínico con los hallazgos con los estudios paraclínicos.

La proteína básica de mielina es una molécula de 170 aminoácidos con peso molecular de 18500 da , la cual ha sido ampliamente estudiada debido a sus propiedades encefalopatogénicas, ya que comprende el 30% de todas las proteínas del sistema nervioso central , su determinación y/o de sus péptidos, han sido utilizados como indicadores de desmielinización en SNC o rara vez en sistema nervioso periférico. Estudios de los epítomos de la PBM contenidos en el LCR , en enfermedades desmielinizantes, han mostrado que el epítomo dominante de la proteína básica de mielina para las reacciones inmunoquímicas, son los localizados en los péptidos 45-89, más específicamente en la posición carboxilo terminal 80-89 (12).

Se han realizado diversos estudios tratando de correlacionar la elevación de PBM con el desarrollo de enfermedades desmielinizantes , asociando también estudios neurofisiológicos y de resonancia magnética. Los estudios previos reportados de niveles de PBM en LCR en pacientes con neuritis óptica demuestran cifras variables de elevación desde 5%, hasta 70% . Frederiksen y cols demostraron que la elevación de PBM en el LCR en pacientes con NO monosintomática estaba asociada a persistencia de la actividad de la enfermedad y aunque raro, su incremento relacionaba lesiones desmielinizantes activas evidenciadas en la resonancia magnética cerebral (10).

La PBM tiende a disminuir dentro de los primeros 14 días de iniciado el cuadro agudo, probablemente debido a un efecto de aclaración o de degradación no bien identificado. El tratamiento de un pequeño grupo de pacientes demostró que el uso de corticoesteroides como la prednisolona aún en dosis bajas y por pocos días, pueden disminuir los valores de PBM en líquido cefalorraquídeo (11)

En pacientes con NO se reportaron niveles elevados de PBM dentro de los primeros de días de inicio de la sintomatología, así como en aquellos con mayor

afectación de la agudeza visual, y pacientes con lesiones desmielinizantes demostradas por resonancia magnética cerebral (7).

Al momento actual, no se ha encontrado valor pronóstico de la determinación de PBM en pacientes con NO aguda. Kivisakk y cols demostraron que en pacientes con NO , la determinación de citocinas (Interferón gamma, Factor de Necrosis Tumoral alfa), relacionados con actividad contra PBM, no tenían valor pronóstico para el desarrollo posterior de enfermedades desmielinizantes como la EM (13).

El papel del sistema inmunológico en la patogénesis de NO asociada a enfermedades desmielinizantes se fundamenta en la elevación de células T y B autoreactivas. La síntesis intratecal de Inmunoglobulina G y de bandas oligoclonales en algunas de las enfermedades desmielinizantes, también apoyan ésta hipótesis (14).

Por otro lado la determinación de anticuerpos contra PBM , los cuales se elevan en LCR son producidos en gran parte por células B y T con reactividad contra la PBM y proteolípidos de membrana, se piensa que pudieran tener un valor predictivo en el desarrollo posterior de lesiones desmielinizantes en pacientes con NO (15) . Link y colaboradores demostraron que la producción de anticuerpos IgG contra proteína básica de mielina se eleva en enfermedades desmielinizantes, así como en procesos infecciosos de SNC , sin embargo rara vez se detecta en pacientes con procesos no inflamatorios que afectan al mismo. Además también observaron que pacientes con procesos infecciosos, incrementan los niveles de anticuerpos IgG, en forma transitoria, no así en pacientes con procesos inflamatorios de tipo inmunológico. Sellebjerg y cols desarrollaron un estudio en donde encuentran que la determinación de anticuerpos contra PBM y anti proteolípidos de membrana, guardan relación con la presencia de procesos desmielinizantes, siendo más sensible la determinación de anti Proteolípidos sin embargo estos se elevan de forma más tardía (14,15). Estudios recientes, sugirieron que después de un cuadro de neuritis óptica, los pacientes que desarrollan enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (EM), pueden evolucionar a la forma clásica , en la cual se encuentran elevados los

anticuerpos contra proteína básica de mielina, siendo ésta la forma más severa de la enfermedad, y un segundo grupo, en el cual los anticuerpos que están elevados son aquellos contra proteolípidos de membrana, siendo menos frecuente y menos severa la afectación del sistema nervioso central (12).

Frick y cols demostraron que en pacientes con procesos inmunológicos como la esclerosis múltiple, el 95% de los pacientes, presentaban positividad para anticuerpos contra proteína básica de mielina, encontrándolos solo en 5% de los pacientes con procesos inflamatorios no inmunológicos. Cash y colaboradores, demostraron que los anticuerpos contra proteína básica de mielina reaccionaban contra secuencias de aminoácidos específicas en la PBM, siendo las más frecuentes las ubicadas en las posiciones 86-106, sin embargo, no son las únicas secuencias con las cuales reaccionan (16,17).

Se ha demostrado que la presencia de complejo de histocompatibilidad HLA DR15, se asociaba a la presencia de anticuerpos contra proteína básica de mielina, en los pacientes que desarrollaron cuadros desmielinizantes (14). Esto sugiere un papel importante del sistema HLA en pacientes que desarrollan éstas enfermedades, probablemente debido a la gran afinidad de unión a péptidos codificados por el DRB5*0101, encontrados en pacientes con NO (13).

El estudio de los epítomos con inmunoensayo, ha demostrado que los péptidos 45-60 de la PBM son los dominantes y aunque no se ha demostrado especificidad de la presencia de éstos para el desarrollo de EM, son indicadores confiables de desmielinización aguda.(12)

Se han tratado de correlacionar algunas citocinas (IFN gama, FNT alfa, Interleucina 12, interleucina 4, Interleucina 10, presentes en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con neuritis óptica, con el desarrollo posterior de enfermedades desmielinizantes, sin embargo los resultados no son concluyentes, ya que estas citocinas se observan de igual manera en los pacientes con neuritis óptica, que no desarrollan enfermedades desmielinizantes (11).

El tratamiento de la NO es a base de corticoesteroides, siendo el manejo de elección inicial los bolos con metilprednisolona 10mkdosis, seguidos de

prednisona a 1mg/día. El Comité de Tratamiento de Neuritis Óptica reporta en un estudio con un total de 457 pacientes, en los cuales se manejaron esteroides, inicialmente por vía endovenosa, recomendando su uso, debido a la baja incidencia de complicaciones con los esquemas cortos y teniendo una alta probabilidad de mejoría de la agudeza visual (4).

A la fecha actual, la mayoría de los estudios que evalúan la relación entre neuritis óptica y el desarrollo de enfermedades desmielinizantes del SNC, no están completos y sus resultados aún no son concluyentes. Sellebjerg y cols sugieren que la NO es un síntoma recurrente en pacientes con EM, además la mayoría de los pacientes con neuritis óptica idiopática presentan evidencia de lesiones desmielinizantes a otros niveles del SNC (18,19).

JUSTIFICACION

La neuritis óptica , es una de las patologías desmielinizantes más frecuentes en la población pediátrica, siendo en nuestro país una causa importante de disfunción permanente de la vía visual. Además de desarrollar daño a la vía visual , recientemente se ha relacionado como síntoma inicial de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, tales como la esclerosis múltiple, polineuropatía, encefalomiелitis aguda diseminada, siendo la esclerosis múltiple la entidad que más reporta dentro de sus antecedentes la presencia de neuritis óptica . En el servicio de neurología del Instituto Nacional de Pediatría, se reportan anualmente un promedio de 8 casos, en los cuales se han observado diferentes cursos clínicos , algunos de ellos con secuelas visuales severas, que limitan la vida de relación , incluso otros evolucionan a enfermedades desmielinizantes. En el momento actual no contamos dentro de los estudios paraclínicos, alguno que se haya utilizado para la evaluación pronóstica del curso clínico de la neuritis óptica. Pensamos que la determinación de anticuerpos contra proteína básica de mielina, pueda ser de utilidad pronóstica en los niños con neuritis óptica, modificando el tratamiento en etapas tempranas, esperando tener una evolución satisfactoria, lo cual a corto plazo , puede mejorar la agudeza visual del paciente y a largo plazo, disminuir los costos de la atención a personas con discapacidad visual, así como establecer herramientas pronósticas más accesibles en las Instituciones de Salud, que disminuyan los costos de atención por paciente.

OBJETIVOS

Determinar el valor de los anticuerpos contra proteína básica de mielina en niños con neuritis óptica, como marcador pronóstico en la predicción del curso clínico de la agudeza visual y desarrollo temprano de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central.

HIPOTESIS

La elevación de anticuerpos contra proteína básica de mielina es un factor pronóstico, clínica y estadísticamente significativo para predecir el comportamiento clínico en niños con neuritis óptica.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Estudio observacional, comparativo, prospectivo y longitudinal

MATERIAL Y METODOS

Población Objetivo

Niños de 5 a 17 años de edad que sean vistos con diagnóstico de neuritis óptica en etapa aguda , sin tratamiento médico.

Población Elegible

Niños con neuritis óptica que acudan al servicio de neurología del Instituto Nacional de Pediatría, entre marzo 2002 y enero del 2003.

Criterios de Inclusión:

- Edad de 5 a 17 años de edad
- Cualquier género
- Diagnóstico clínico de neuritis óptica
- Sin tratamiento médico
- Evolución menor de dos semana

Criterios de Exclusión

- Presencia de enfermedades inflamatorias de origen infeccioso o neoplásico.

Criterios Eliminación

- Abandono del estudio

- Desarrollo de enfermedades no neurológicas que impidan el seguimiento de los mismos
- Desarrollo de enfermedades neurodegenerativas durante el estudio

Descripción del método y variables de interés en el estudio

Se incluirán todos los pacientes de 5 a 17 años, que acudieron al servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría, del 1 marzo del 2002 al 31 enero del 2003, con diagnóstico de neuritis óptica, los cuales se encuentren debutando con su primer cuadro agudo, con menos de dos semanas de evolución, que no hayan sido manejados con inmunosupresores o inmunomoduladores previos a su ingreso. Se llevará a cabo un examen neurológico completo, incluyendo valoración oftalmológica con agudeza visual de ambos ojos, mediante cartón de Snellen (convencional y para analfabetas) y campimetría por confrontación, para determinar si existen o no datos clínicos de afectación a otro nivel del sistema nervioso central. Se determinarán las características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo y cuantificación de anticuerpos contra proteína básica de mielina en líquido cefalorraquídeo y suero.

La determinación de anticuerpos contra proteína básica de mielina, se realizará a través de un método de ELISA indirecto en el cual se agregará al suero y líquido cefalorraquídeo del paciente en estudio 0.1ml de suero de conejo inmunizado contra proteína básica de mielina y se incubará a 37° C durante 24 hrs para obtener una respuesta medida con las tiras reactivas, la cual se medirá con un colorímetro para ver si existe o no reacción antígeno-anticuerpo.

Se tomarán potenciales evocados visuales los cuales reportan una sensibilidad de 87%, estos últimos con equipo Voyageur, colocando los electrodos de acuerdo al sistema internacional 10-20 con gogles y estímulos a frecuencias de 100,75,50 y 40 flashes por segundo al ingreso a los 30, 90 y 180 días. Finalmente se evaluará respuesta al tratamiento mediante medición de agudeza visual y campimetría por confrontación a los 7, 30, 60, 180 días posterior al inicio de

tratamiento, para tratar de correlacionar la cuantificación inicial de anticuerpos contra proteína básica de mielina y la evolución posterior del paciente; además se realizará exploración neurológica completa para descartar la presencia de afección de sustancia blanca a otros niveles de sistema nervioso central.

Cálculo de la Muestra

Dada la reducida incidencia de la enfermedad y que se tiene detectados un máximo de 10 pacientes en los que es posible efectuar la determinación de la PBM, se efectuara este estudio piloto con reporte preliminar de resultados. Al termino del mismo con los resultados obtenidos del análisis estadístico se efectuara calculo del poder de las conclusiones en forma post-hoc. Con los resultados del estudio piloto se calculara el tamaño de la muestra, considerando un alfa de 0.05 y un beta de 0.20 con la finalidad de efectuar un segundo estudio a largo plazo y reclutar una mayor cantidad de pacientes

Definiciones Operacionales

Neuritis Optica

Inflamación aguda del nervio óptico, de etiología diversa.

Agudeza visual

Es la amplitud de imagen más estrecha que una persona puede resolver, evaluada mediante cartilla de Snellen.

Proteína Básica de Mielina

Oligopéptido contenido en las proteínas que forman la mielina, sus valores normales reportados como negativos son < de 4ng/ml, se considera un valor positivo por arriba de 6ng/ml.

Anticuerpo

Conjunto heterogéneo de proteínas que se producen por la estimulación antigénica del sistema inmunológico y que tienen la propiedad de reaccionar específicamente, con el antígeno inductor de su producción.

Evolución Clínica

Buena (remisión del cuadro en menos de dos semanas), regular (mejoría clínica, con algún grado déficit visual en dos semanas) mala (sin mejoría clínica en un lapso de dos semanas), recurrente (aparición de un nuevo cuadro de NO).

Desarrollo Temprano Enfermedades Desmielinizantes

Presencia de datos clínicos (por exploración física) que determinen afección de la mielina en sistema nervioso central (polineuritis, EMDA, EM) dentro de los primeros 6 meses del inicio del cuadro clínico.

Recursos humanos y materiales

- 1 médico adscrito al servicio de neurología como investigador responsable
- 1 médico residente de 5º año de neurología como investigador principal
- 1 QFB adscrito al laboratorio de inmunología
- Carta de Snellen
- oftalmoscopio
- 10 tubos estériles de vidrio para transportar LCR
- 10 tubos de ensayo estériles para transportar sangre total
- 10 agujas desechables No. 18 para punción lumbar
- 10 agujas desechables no. 21 para muestra de sangre fresca total
- 10 Jeringas estériles de 5 ml
- 10 guantes estériles no. 6.5, 7.5
- 20 gasas estériles
- 1 frasco isodine espuma
- 1 rollo micropore
- 2 ligaduras
- Kit para determinación de proteína básica de mielina
- Kit para determinación de APBM

ANALISIS ESTADISTICO

Se captara la información a través del paquete Excell para Windows. Se analizara a través de SPSS Versión 11.0 para Windows. Se efectuara descripción de las variables a través de promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución gaussiana, mediana (min.-max.) para variables numéricas sesgadas o porcentajes para variables cualitativas. Se efectuara comparación a través de Chi cuadrada para variables cualitativas entre los grupos de acuerdo a evolución o mediante T de Student o U de Mann Whitney en caso de variables numéricas. Se efectuara curvas de supervivencia en relación con la evolución pronostica contrastando los grupos a través de Chi Cuadrada de log rank. Se considerara como significativo un valor de $p < 0.05$

ASPECTOS ETICOS

El determinar factores pronósticos en patologías potencialmente discapacitantes, como el caso de la neuritis óptica, justifica el beneficio de la realización de procedimientos diagnósticos invasivos, como es el caso de la determinación de anticuerpos contra proteína básica de mielina sérica y en líquido cefalorraquídeo, previo consentimiento informado por parte de los padres o tutores (Anexo 1)

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Ver Anexo 2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Recolección de bibliografía: 01 marzo 2002 al 30 abril 2002

Recolección de Muestras: 1 marzo 2002- 31 enero 2003

Elaboración del protocolo: 1 mayo 2002- 31 diciembre 2002

Aprobación del protocolo: Enero 2003

Realización del trabajo: 1al 14 febrero 2003

Captura de datos y análisis estadístico: 15 al 28 febrero 2003

Divulgación de resultados: Marzo: 2003

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Utilidad Pronóstica de los Anticuerpos contra Proteína Básica de Mielina en la Predicción del curso Clínico de la Función Visual de Niños con Neuritis Óptica y Sospecha de Enfermedad Desmielinizante. Análisis Preliminar

Se me ha informado que mi hijo (a) padece de neuritis óptica (inflamación del nervio de ojo), lo cual puede ser la primera manifestación de una enfermedad neurológica desmielinizante (degenerativa). Conociendo lo anterior yo: (nombre padre _____ o tutor) _____

, autorizo la inclusión de mi hijo (a) _____ en el estudio llamado:

Utilidad Pronóstica de los Anticuerpos contra Proteína Básica de Mielina en la Predicción del curso Clínico de la Función Visual de Niños con Neuritis Óptica y Sospecha de Enfermedad Desmielinizante. Análisis Preliminar

, que se realiza en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Estoy enterado (a) de que se realizarán estudios de punción lumbar (explicado ampliamente por el médico tratante), bajo sedación, para estudio de líquido cefalorraquídeo, con aguja estéril desechable, con el apoyo de médico anesthesiólogo, además de tomarse muestra de sangre total (3ml) para determinación de proteína básica de mielina. Estos procedimientos serán bajo estricta supervisión médica, teniendo riesgos mínimos durante la sedación, conociendo de antemano que dichos procedimientos se realizan como estudios diagnósticos en forma rutinaria en los niños que tienen padecimientos similares al del mi hijo (a), por los médicos del servicio de Neurología.

Al finalizar el protocolo se reportaran los resultados por los médicos encargados del estudio en forma confidencial

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Número:

Fecha

2.-Expediente:

3.-Edad (meses) ___/___

4.- Género: F (1) M (0)

5.-Antecedentes:

IVRS si (1) no (0)

GEPI si (1) no (0)

Exantema si (1) no (0)

Vacunas si (1) no (0)

¿Cuál? _____

6.-Diagnóstico Clínico _____

7.-Tiempo evolución : 0- 7 días (0) 8 -14días (1)

8.-Exploración física: Agudeza visual OI / OD /

Campimetría anormal (1) normal (0)

Síndrome frontal Si (1) No (0)

Síndrome piramidal Si (1) No (0)

Síndrome cerebeloso Si(1) N (0)

Hipoacusia Si (1) No (0)

Oftalmoparesia Si (1) No (0)

Síndrome bulbar si (1) No (0)

Síndrome medular si (1) No (0)

Citoquímico de LCR:

9.-proteínas (mg/dl)

10.-células (células/mm³)

11.-glucosa (mg/dl)

13.-Acs vs PBM si (1) no (0)

14.- Proteína Básica de Mielina (mcg/ml)

15.- Potenciales visuales: desmielinización si (1) no (0)

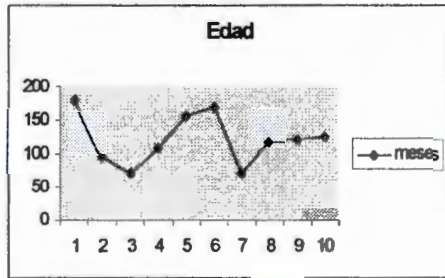
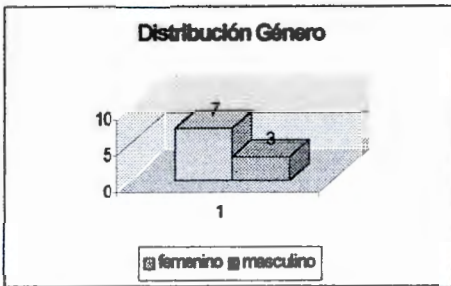
1mes _____

3meses _____

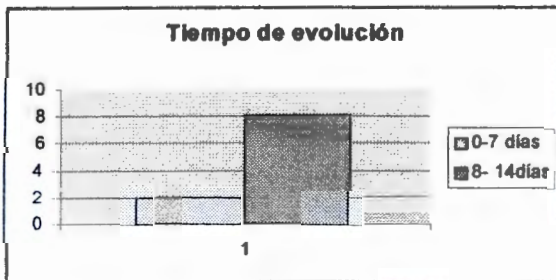
6meses _____

Resultados:

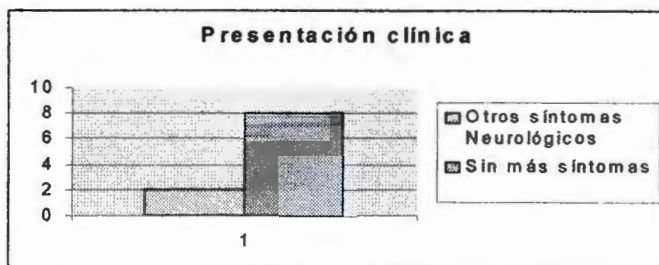
Durante el presente estudio, entre marzo y diciembre de 2002, se estudiaron 10 pacientes, los cuales cumplieron los criterios de inclusión. Reportándose una edad promedio de 121 meses (10 años, rango 70-180 meses), con predominio del sexo femenino en 7 casos, sexo masculino 3 casos.



El tiempo de inicio de la sintomatología y su primera atención en el Instituto Nacional de pediatría fue menor de 7 días en 2 casos y entre 8 y 14 días en los 8 pacientes restantes. Los síntomas iniciales en 9 de los 10 pacientes fueron; dolor retroocular y disminución de la agudeza visual, y en el paciente restante el síntoma inicial fue la disminución súbita de la agudeza visual.

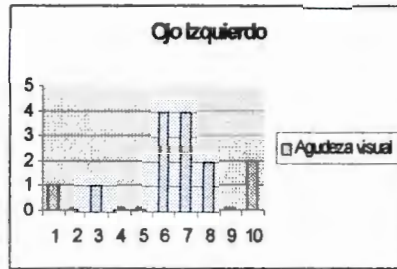
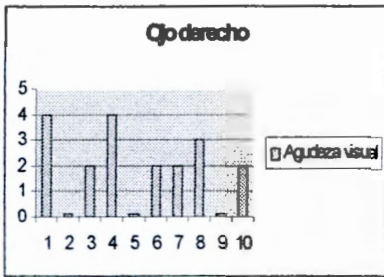


Solo en uno de los pacientes encontramos antecedentes de infección de vías respiratorias superiores , encontramos un paciente con síndrome piramidal al inicio de la sintomatología, y en otro datos de hipertensión endocraneana.



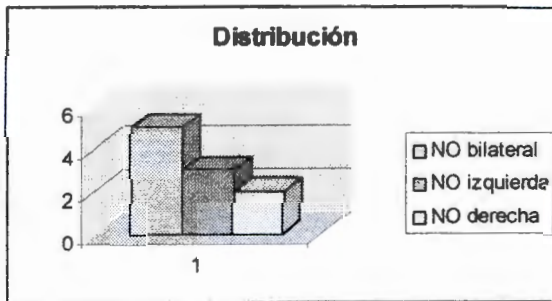
La agudeza visual inicial fue :

Paciente	Ojo Izquierdo	Ojo Derecho
1	20/20	20/800
2	0/20	0/20
3	20/400	20/800
4	20/20	0/20
5	0/20	0/20
6	20/400	20/20
7	20/20	20/400
8	20/200	20/400
9	0/20	20/20
10	20/400	20/400



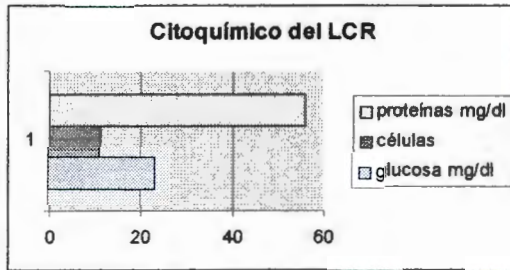
0 - amaurosis	1- 20/800	2- 20/400	3 - 20/200	4- 20/20
---------------	-----------	-----------	------------	----------

El diagnóstico principal de ingreso en todos los pacientes fue de neuritis óptica, reportándose cuadro bilateral en 5 de los casos, afectación nervio óptico izquierdo en 3 y nervio óptico derecho 2 . .



En todos los pacientes se realizó punción lumbar bajo sedación, se tomó citoquímico de LCR, se solicitó estudio de ELISA para determinación de anticuerpos contra proteína básica de mielina , se tomaron potenciales evocados visuales y se realizó resonancia magnética cerebral, además de iniciarse manejo contemplado para todos los pacientes con diagnóstico de NO.

Los hallazgos citológicos en LCR mostraron proteínas en promedio de 23mg/dl (rango 15-45), células promedio 11.1 (rango 0-44).

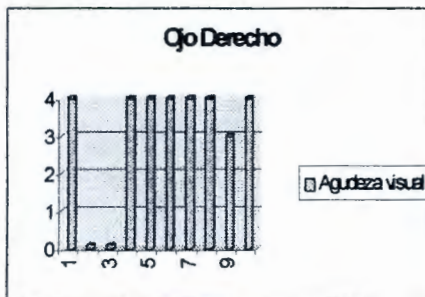
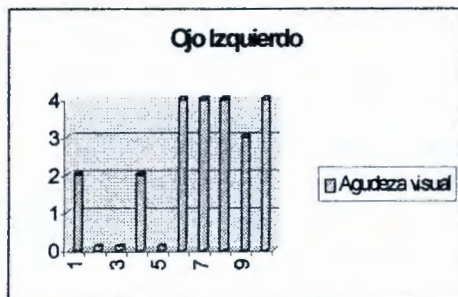


A los 10 pacientes se les tomó resonancia magnética cerebral con medio de contraste, encontrando en tres de ellos lesiones sugestivas de desmielinización, en sustancia blanca periventricular en uno de ellos y lesiones en los nervios ópticos en otros dos .



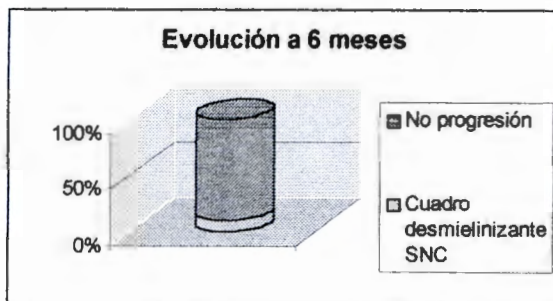
La agudeza visual en los pacientes a los 6 meses fue:

Paciente	Ojo Izquierdo	Ojo derecho
1	20/400	20/20
2	0/20	0/20
3	0/20	0/20
4	20/400	20/20
5	0/20	20/20
6	20/20	20/400
7	20/20	20/200
8	20/20	20/20
9	20/200	0/20
10	20/20	20/20



0- amaurosis	1- 20/800	2- 20/ 400	3- 20/200	4- 20/20
--------------	-----------	------------	-----------	----------

El seguimiento a 6 meses de los pacientes muestra que solo en uno de ellos del sexo femenino se ha documentado la presencia de enfermedad desmielinizante del SNC, correspondiente a esclerosis múltiple.



Conclusiones

El presente estudio preliminar muestra un total de 10 casos de NO aguda. Con una edad promedio de 120 meses, correspondiente a 10 años siendo similar a la edad de incidencia máxima en edad pediátrica en literatura universal. El predominio de sexo femenino es evidente con un total de 7 de los casos; Probablemente por la prevalencia de enfermedades autoinmunes que se reporta con mayor frecuencia en las mujeres, siendo la NO un proceso probablemente mediado por complejos inmunes en la mayoría de los casos.

El diagnóstico inicial de neuritis óptica, se acompañó en dos de los pacientes con evidencia de lesiones a otro nivel del SNC, uno con paresia de extremidades derechas y un caso con pseudotumor cerebri, de los cuales solo uno de ellos (paresia hemicorporal), desarrolló posteriormente un cuadro sugestivo de enfermedad desmielinizante, también reportándose en este paciente imagen por resonancia sugestiva de desmielinización, el otro paciente hasta el momento sin evidencia clínica o por imagen de desmielinización el SNC.

Los resultados mostraron que fue mayor la afectación de la agudeza visual en aquellos casos con afectación bilateral de los nervios ópticos, que en aquellos pacientes en que solo se afectó un ojo, con una agudeza visual comparativa de

ojo izquierdo con ojo derecho de 23% menos en los primeros en la etapa aguda del cuadro, datos similares a los reportados por Morales y cols (4).

Los hallazgos citoquímicos señalan una cifra de proteínas promedio de 23mg/dl considerándose en todos los casos normal, y una celularidad promedio de 11.1, considerándose esta cifra por arriba de lo normal, quedando dentro de rangos esperados para pacientes con procesos inflamatorios del sistema nervioso, reportados en la literatura universal.

En tres de los pacientes se demostraron imágenes sugestivas de desmielinización por medio de resonancia magnética cerebral, teniendo hasta el momento el desarrollo de enfermedad desmielinizante del SNC solo uno de los casos, sin diferencia significativa entre el NO afectado.

La recuperación de la agudeza visual posterior al tratamiento con esteroides intravenosos fue notable, manteniéndose la relación de afectación de ambos nervios ópticos, con un 26% menos en los niños con afectación de nervio óptico izquierdo, comparado con los contralaterales. La mejoría es notable con el uso de medicamentos en la fase aguda, observando una elevación de la agudeza visual del 41% inicial a 67.5% posterior al tratamiento.

Al momento actual, ninguno de los datos es factor predictivo para la evolución de la agudeza visual en nuestros pacientes, esperamos que la presencia o ausencia de anticuerpos contra proteína básica de mielina, nos pueda orientar en la evaluación pronóstica de éstos niños, ya que en todos ellos es necesario el internamiento para el manejo agudo y mejorar la agudeza visual, ya que no sabemos la evolución que van a tener. En cambio si se tiene un dato confiable como valor pronóstico, será posible manejar a algunos niños de forma ambulatoria, con esteroides orales y así disminuir la comorbilidad que conlleva una estancia hospitalaria e indirectamente disminuir los costos del manejo de éstos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mikaeloff Y, et al. Interferon Beta treatment in patients with childhood onset multiple sclerosis. *J Pediatrics*. 2001; 51; 442-46.
2. Fenichel G. *Clinical Pediatric Neurology*. 4ª. Ed. 2001. Saunders
3. Grimaldi L, et al. High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily) Southern Italy. *Neurology*. 2001; 57: 1891-94.
4. Morales D, et al. Optic Neuritis in Children. *J Pediatr Ophtha and Strabis*. 2000; 37: 254-57.
5. Sellebjerg F, Frederiksen L, Olsson T. Peptide specificity of Anti-myelin basic protein antibodies in patients with acute optic neuritis and the HLA system. *Scand J Immunol*. 1994; 39: 575-80.
6. Paty W, Oger J, Hooge P. MRI in the Diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology*. 1988; 38 : 180-84.
7. Stojkovic T, Hurtevent F, et al. Visual Evoked Potentials study in chronic idiopathic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clinical Neurophysiol*. 2000; 11: 2285-91.
8. Ormerod I, Waddy M, Et al. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A clinical , electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry*. 1990; 53: 789-93.
9. Waubant E , et al. Interferón Beta-1 a in Children with Multiple Sclerosis is Well Tolerated. *Neuropediatrics*. 2001; 32: 211-13.
10. Frederiksen R, et al. Cerebrospinal fluid myelin basic protein-like material in acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol (Scand)*; 1996. 94: 303-09.
11. Kivisakk P, et al. Optic Neuritis and Cytokines. No relation to MRI abnormalities and oligoclonal bands. *Neurology*. 1998; 50: 217-23
12. Warren K, Catz I, et al. Anti-Myelin Basic Protein and Anti-Proteolipid Protein Specific forms of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 1994; 35: 280-89.

13. Kostulas V, Link H, Lefvert A. Oligoclonal IgG Bands in cerebrospinal fluid. 1987. Arch Neurol.; 44: 1041-44.
14. Sellebjerg F, Jette L, Frederiksen M, Olsson T. Anti-Myelin Basic Protein and Anti-Proteolipids Protein Antibody-Secreting cells in the Cerebrospinal Fluid of patients with acute Optic Neuritis. Arch Neurol. 1994; 51; 1032-1036.
15. Sellebjerg F, Madsen O. Acute Optic Neuritis: Myelin Basic protein and proteolipid Protein Antibodies, and the HLA System. Ann Neurol. 1995; 38: 943-50.
16. Cash E, et al. Cells of Cerebrospinal Fluid of multiple Sclerosis patients secrete antibodies to myelin basic protein: in vitro. Scan J Immunol. 1992; 35: 695-701
17. Cepok S, et al. Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis. Brain. 2001; 124: 2169-76
18. Rolak L, Beck R. Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: Experience of the optic neuritis treatment trial. Neurol. 1996; 46: 368-372.