



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Anticuerpos anti-MOG (glicoproteína
de la mielina de oligodendrocitos)
para el diagnóstico de neuromielitis
óptica y otras enfermedades
desmielinizantes***

**Anti-MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein)
antibodies for the diagnosis of optic neuromyelitis and
other demyelinating diseases**

Informe de Respuesta Rápida N°461

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Abril de 2016

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Martín Oubiña
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 461

Anticuerpos anti-MOG (glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos) para el diagnóstico de neuromielitis óptica y otras enfermedades.

Fecha de realización: Abril de 2016
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Oubiña M, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Anticuerpos anti-MOG (glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos) para el diagnóstico de neuromielitis óptica y otras enfermedades.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 461, Buenos Aires, Argentina. Abril 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

**ANTICUERPOS ANTI-MOG (GLICOPROTEÍNA DE LA MIELINA DE OLIGODENDROCITOS)
PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA Y OTRAS ENFERMEDADES
DESMIELINIZANTES**

CONCLUSIONES

La evidencia acerca de la utilidad del test de anticuerpos antiglicoproteína de la mielina de oligodendrocitos para el diagnóstico de neuromielitis óptica es de baja calidad. No se encontraron estudios que evaluaran la precisión de este test para diferenciar esta patología de la esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes. Su uso se plantea cuando el diagnóstico no pueda ser realizado con el dosaje de anticuerpos específicos anti-aquaporina-4; pero aún en estos casos, no hay evidencia suficiente que asegure su utilidad. Asimismo, no existe evidencia suficiente que avale su rol en pronóstico clínico de estas patologías. Las guías de práctica clínica relevadas no contemplan su uso o la consideran de utilidad incierta. Los agentes financiadores de salud relevados consideran esta tecnología como experimental.

**ANTI-MOG (MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN) ANTIBODIES FOR THE
DIAGNOSIS OF OPTIC NEUROMYELITIS AND OTHER DEMYELINATING DISEASES**

CONCLUSIONS

The evidence on the usefulness of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody test to diagnose optic neuromyelitis is of low quality. No studies assessing the accuracy of this test in differentiating this disease from multiple sclerosis or other demyelinating diseases have been found. Its use is proposed when diagnosis cannot be made using the specific anti-aquaporin-4 antibodies test but even in these cases, there is not enough evidence to ensure its usefulness. In addition, there is not enough evidence to support its role in clinical prognosis of these diseases. The clinical practice guidelines surveyed do not consider its use or consider it of uncertain usefulness. The health sponsors surveyed consider this technology as experimental.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La neuromielitis óptica (NMO) o síndrome de Devic, y su espectro de enfermedades relacionadas, son trastornos inflamatorios del sistema nervioso central (SNC), caracterizados por la desmielinización inmunomediada y el daño axonal que afecta predominantemente los nervios ópticos y la médula espinal. Fue incluida como una variante de la esclerosis múltiple (EM), pero en la actualidad se considera una entidad clínica diferente; con características inmunológicas, diagnósticas y de tratamiento únicas.¹

Mientras la patogénesis de la EM es mediada principalmente por células, en la NMO es mediada por anticuerpos. El descubrimiento de los anticuerpos enfermedad-específicos anti-aquaporina-4 (AQP4) ha llevado a una mejor comprensión de este trastorno.¹

La prevalencia es 0,5 a 4 por 100 000 personas con una mediana de edad de aparición de 32 a 41 años. Las características propias de la NMO, incluyen brotes agudos de neuritis óptica o mielitis transversa. En el 90% de los casos tiene un curso recurrente, con secuelas como ceguera y paraplejía dentro de los cinco años del evento inicial.¹

El diagnóstico se realiza mediante imágenes del SNC y determinación de anticuerpos AQP4 en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) durante el episodio agudo. La determinación de dichos anticuerpos muestra una sensibilidad moderada (71% a 91%) y alta especificidad (91%). Sin embargo, existe una tasa considerable de falsos negativos (9 a 29%).¹

Un bajo número de pacientes con NMO y test negativo para anticuerpos AQP4, presentan anticuerpos antiglicoproteína de la mielina de oligodendrocitos (MOG, del inglés *myelin oligodendrocyte glycoprotein*) tanto en suero como en LCR. Dichos anticuerpos se encuentran también en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple y en la encefalomielitis aguda diseminada.²

Se postula que la determinación de anticuerpos anti-MOG tiene utilidad diagnóstica en pacientes con NMO y otras enfermedades desmielinizantes.

2. TECNOLOGÍA

La glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos es un componente menor de la mielina del sistema nervioso central, que se expresa en la superficie exterior de las vainas de mielina y las membranas plasmáticas de oligodendrocitos y es altamente inmunogénica.³

La determinación de anticuerpos Inmunoglobulina G anti-MOG se realiza mediante un enzimo inmuno ensayo (ELISA) con muestra de suero, plasma o LCR.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la determinación de anticuerpos antiglicoproteína de la mielina de oligodendrocitos para el diagnóstico de neuromielitis óptica y otras enfermedades desmielinizantes.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Anti MOG[tiab] OR Anti Myelin-Oligodendrocyt*[tiab]) AND (Neuromyelitis Optica[Mesh] OR Neuromyelitis Optica[tiab] OR NMO*[tiab] OR Devic[tiab] OR Multiple Sclerosis[Mesh] OR Multiple Sclerosis[tiab] OR Disseminated Sclerosis[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

No se encontraron estudios que demostraran la precisión de este test para establecer un diagnóstico diferencial entre la NMO y otras enfermedades desmielinizantes. Ante la falta de evidencia, se incluyeron estudios acerca de la prevalencia de este anticuerpo y las características clínicas de los pacientes que lo presentan; incluyéndose, cinco estudios observacionales, dos guías de práctica clínica, un consenso y una política de cobertura.

Una serie de casos publicada en 2015 por Pröbstel⁴ y colaboradores, tuvo como objetivo evaluar la presencia de anticuerpos anti-MOG en pacientes con diagnóstico de NMO y analizar las características clínicas evolutivas distintivas con aquellos pacientes que presentan anticuerpos anti-AQP4. Se incluyeron 48 sujetos con una media de edad de 35 años. Se observó que el 64,6% de los pacientes presentaron un dosaje de anticuerpos anti-AQP4 positivo. En aquellos pacientes que no presentaron dicho anticuerpo (35,4%) se le realizó un dosaje de anticuerpos anti-MOG, el cual fue positivo en un 23,5% de los casos. En cuanto a la

evolución de la enfermedad, se observó que en aquellos pacientes con anticuerpo anti-MOG, el inicio de la enfermedad fue a edades más jóvenes, 31 años (rango: 15 a 55) vs. 38 años (rango: 15 a 60). A su vez, el curso clínico de la misma fue más benigno en pacientes con anticuerpo anti-MOG, con una tasa de recaídas más baja, observándose un tiempo hasta el segundo ataque de la enfermedad de 11,3 años (rango: 1 a 30) vs. 3,2 años (rango: 0 a 9).

Un estudio de casos y controles publicado por Martínez-Hernández⁵ en 2015, incluyó 51 pacientes (mujeres: 71%) con diagnóstico de neuritis óptica aislada, cuya media de edad de comienzo sintomático fue 28 años. Se incluyó un grupo control formado por 30 sujetos sanos, 48 sujetos con diagnóstico de NMO, y 64 sujetos con esclerosis múltiple definida. Los objetivos fueron determinar la presencia de anticuerpos anti-MOG y Anti-AQP4 y evaluar las características clínicas asociadas a cada uno de ellos. Entre las mismas se evaluó la agudeza visual mediante una escala cuyos valores oscilan entre 0 y 7, siendo 0 la visión normal. Se hallaron anticuerpos anti-MOG en 19,6% y anti-AQP4 en 11,7% de los casos, mientras que en los controles con NMO se encontraron anticuerpos anti-MOG en 8% y anti-AQP4 en 77%. No se encontraron dichos anticuerpos entre los pacientes con esclerosis múltiple ni en los sujetos sanos. En cuanto a las características clínicas asociadas de los sujetos con anti-MOG comparado con sujetos AQP4 positivos, se observó un menor deterioro visual (media de escala visual 0 vs. 3,5; $p=0,007$).

Una serie de casos publicada por Ketelslegers⁶ y colaboradores en 2015, incluyó 117 niños con síndromes desmielinizantes agudos, con una media de edad de 10,7 años. Se incluyó un grupo control formado por 13 niños con otras enfermedades neurológicas no desmielinizantes y 31 niños sanos. El objetivo fue conocer la presencia de anticuerpos anti-MOG en todo el espectro de síndromes desmielinizantes agudos. Luego de un seguimiento de 4,7 años, 47 niños tuvieron un diagnóstico final de esclerosis múltiple. Sólo uno de ellos presentó anticuerpos anti-MOG en suero. Los 70 niños restantes que no desarrollaron esta enfermedad, mostraron la presencia de este anticuerpo en un 29% de los casos. ($p<0,01$). El estudio reporta que este anticuerpo carece de la sensibilidad necesaria para diferenciar niños con síndromes desmielinizantes agudos de niños sanos o con otros trastornos neurológicos.

Otra serie de casos publicada por Baumann⁷ y colaboradores en 2014, incluyó 33 menores de edad con diagnóstico de encefalomiелitis aguda diseminada. El objetivo fue conocer las características clínicas y radiológicas asociadas a la presencia o no de anticuerpos anti-MOG. El 45% de los pacientes fueron mujeres, la edad media fue de cinco años (rango: 1 a 17) con un seguimiento medio de 27 meses. Se determinó la presencia de los anticuerpos en el 58% de los casos. No se observaron diferencias en cuanto a la media de edad o sexo con respecto a pacientes sin los anticuerpos. Se observó un mayor compromiso medular en pacientes con los

anticuerpos (92,9% vs. 33,3%; $p=0,03$) y una mayor tasa de resolución completa (78,9% vs. 64,3%; $p=0,038$).

Se incluyó una serie de casos publicada en 2007 por Zadro³ y colaboradores. Se evaluó si los anticuerpos anti-MOG podrían ser útiles en el diagnóstico diferencial entre las distintas formas evolutivas de la EM. Se incluyeron 21 pacientes con EM con la forma recurrente-remitente (edad promedio: 36 años) y 7 pacientes con la forma progresiva primaria (edad promedio: 45 años). No se encontraron diferencias significativas en el dosaje de anticuerpos anti-MOG entre los dos grupos tanto en suero como en LCR. ($p=0,71$).

Guías de práctica clínica

El consenso internacional para el diagnóstico del espectro de enfermedades neuromielitis óptica publicado en 2015, refiere que la utilidad del dosaje de anticuerpos anti-MOG en el diagnóstico de estas patologías es incierto.⁸

La guía de práctica clínica para el manejo de la EM en adultos del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicada en 2014, no hace referencia a la utilidad de los anticuerpos anti-MOG para el diagnóstico o pronóstico de dicha patología.⁹

Por su parte, la guía de la Federación Europea de Sociedades de Neurología (EFNS, del inglés *European Federation of Neurological Societies*) para el diagnóstico y tratamiento de la neuromielitis óptica publicada en 2010, no hace mención al papel de los anticuerpos anti-MOG para el diagnóstico de la misma.¹⁰

Políticas de cobertura

El agente financiador estadounidense Aetna, considera la determinación de anticuerpos Anti-MOG para el diagnóstico de NMO como experimental.¹¹

Actualmente, ni el Programa Médico Obligatorio (PMO), ni el Sistema Único de Reintegro (SUR) se expiden acerca de este test.

Costos

Los costos de la determinación de anticuerpos anti-MOG oscilan entre ARS 7.000 y ARS 11.000 (pesos argentinos marzo/2016), equivalentes a aproximadamente USD 475 y 750 (dólares estadounidenses), respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glisson C. Neuromyelitis optica spectrum disorders. UptoDate; 2016: www.uptodate.com. Accessed 2016 03 15.
2. Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. *BMJ open*. 2015;5(4):e007766.
3. Zadro I, Brinar V, Horvat G, Brinar M. Clinical relevance of antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in different clinical types of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. Jan 2007;109(1):23-26.
4. Probstel AK, Rudolf G, Dornmair K, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *Journal of neuroinflammation*. 2015;12:46.
5. Martinez-Hernandez E, Sepulveda M, Rostasy K, et al. Antibodies to aquaporin 4, myelin-oligodendrocyte glycoprotein, and the glycine receptor alpha1 subunit in patients with isolated optic neuritis. *JAMA neurology*. Feb 2015;72(2):187-193.
6. Ketelslegers IA, Van Pelt DE, Bryde S, et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an Acquired Demyelinating Syndromes cohort. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. Oct 2015;21(12):1513-1520.
7. Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Mar 2015;86(3):265-272.
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. Jul 14 2015;85(2):177-189.
9. Multiple sclerosis in adults: management. United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2014: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186>. Accessed 2016 02 25.
10. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European journal of neurology*. Aug 2010;17(8):1019-1032.
11. Antibody Tests for Neurologic Diseases. Aetna; 2015: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0340.html. Accessed 2016 03 27.