



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

Características clínicas e imagenológicas de los pacientes con diagnóstico de Neuromielitis óptica/Trastornos del espectro NMO en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Rosa Gabriela Madrigal Salas

DIRECTOR DE TESIS:

**Dr. Fernando Flores Silva/ Dr. Guillermo S. García
Ramos**

México, D.F, julio 2014



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.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES



INCIMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

ASESOR DE TESIS



DR. GUILLERMO SALVADOR GARCÍA RAMOS

ASESOR DE TESIS



DR. FERNANDO FLORES SILVA

“Características clínicas e imagenológicas de los pacientes con diagnóstico de Neuromielitis óptica/Trastornos del espectro NMO en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ)”

Índice

Resumen.....	6
Antecedentes.....	9
Planteamiento del problema.....	19.
Justificación.....	20
Objetivos de la investigación.....	21.
Metodología.....	22
Aspectos éticos.....	25.
Resultados.....	26
Discusión.....	39
Conclusiones.....	45
Bibliografía.....	46

Índice de abreviaturas

Neuromielitis óptica.....	NMO
NO.....	NO
Mielitis transversa con extensión longitudinal.....	MTEL
Esclerosis múltiple.....	EM
Sistema nervioso central.....	SNC
Barrera hematoencefálica.....	BHE
Anticuerpos antinucleares.....	ANA
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.....	ANCA
Anticuerpos antireceptor acetilcolina.....	Anti RAch
Lupus eritematoso sistémico.....	LES
Síndrome de Sjögren.....	SS
Escala de discapacidad extendida de Kurtzke.....	EDSS
Intervalo intercuartil.....	IIC
Aquaporina 4.....	AQP4

1. Resumen

Antecedentes.- La neuromielitis óptica (NMO) y los trastornos del espectro de neuromielitis óptica son enfermedades neuroinflamatorias poco frecuentes que tienen un curso clínico distinto a otras enfermedades desmielinizantes que pueden variar de acuerdo a la raza. En nuestro país solo existe un reporte de características de esta enfermedad.

Objetivo.- Reportar las características clínicas de la NMO y trastornos del espectro NMO en un hospital de referencia de enfermedades inmunológicas.

Métodos.- Se realizó un estudio ambilectivo, transversal de una serie de casos con diagnóstico definido de NMO o trastorno del espectro NMO de acuerdo a los criterios de Wingerchuck (2006) en el Servicio de Neurología del INCMNSZ del periodo de 2006-2014. Retrolectivamente se registraron las características de los eventos clínicos, datos de imagen y resultados de laboratorio. Los análisis estadísticos univariados se presentan como mediana e intervalo intercuartilar, porcentajes. El análisis bivariado se realizó mediante estadística paramétrica o no paramétrica de acuerdo al tipo de variable. Para el análisis se utilizó SPSS v 20.0 para Mac. El estudio se encuentra en aprobación por el comité de ética institucional.

Resultados. Se estudiaron un total de 25 pacientes, 19 mujeres (76%) y 6 hombre (24%). La mediana de edad al momento del primer evento clínico fue de 36 años (28.6-49.3), y la mediana de tiempo al diagnóstico fue de 24 meses (8-64). La mediana de duración de enfermedad a la evaluación fue de 84.1 meses (36-118). El curso de la enfermedad fue monofásico 3(12%) y recurrente 22 (88%). El fenotipo fue de NMO 19 (76%), mielitis transversa con extensión longitudinal recurrente (MTElr) 2 (8%), otras formas 4 (16%). La mediana del EDSS para el momento del estudio fue de 5.0 (IIC3.0- 8.0). La mediana del total de recaídas fue de 6 eventos

(IIC 3-8), mientras que las medianas para la tasa anualizada de recaídas y la tasa anual de progresión fueron de 1.0 (IIC 0.9-2.0) y de 0.6 (IIC 0.3-1.0). El tiempo de latencia para la primera recaída fue de 6 meses (IIC 3.7-10.5) y una mediana del tiempo entre recaídas de 7.2 meses (IIC 2.7-11.9). 6 pacientes (24%) cursaban con enfermedades autoinmunes definidas, 3 (12%) de ellas con Miastenia Gravis. El estado AntiAQP4 fue positivo en 13 (52%), negativo 1 (4%) e indeterminado en 11 (44%), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas y bioquímicas entre ambos grupos. Las bandas oligoclonales fueron positivas en 7 (30%). 21 pacientes (84%) tuvieron al menos un autoanticuerpo positivo de los cuales los más frecuentes fueron anticuerpos antinucleares 19 (76%), ANCAS 7 (28%). En 13 (52%) se encontraron lesiones supratentoriales, infratentoriales 8(32%) y medulares 13(52%). El evento inicial fue NO 12 (48%) y mielitis 11 (44%) con un EDSS inicial de 3 (3-5) y final de evento de 2 (1-3). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el síntoma inicial y la edad de inicio con una $p=0.001$, con neuritis óptica como principal síntoma inicial en la población más joven y mielitis en población mayor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el síntoma inicial y EDSS final ($p=0.15$) ni con el estado de autoinmunidad comparada por autoanticuerpos. Tampoco se encontraron diferencias cuando se comparan el tratamiento inicial con el EDSS final ($p=0.28$). En cuanto al tratamiento 17 pacientes (68%) recibió manejo terapéutico en agudo en el primer evento, empleándose metilprednisolona en el 64%(n16) de los casos. En un 44%(n11) se instauró tratamiento de mantenimiento, siendo la prednisona el fármaco prescrito con mayor frecuencia 36%(n9). Se analizaron las primeras 5 recaídas, encontrándose que el síntoma que se presentó con mayor frecuencia al primer brote fue mielitis en un 55%(n12) de los casos, seguido de neuritis óptica en 32%(n7), neuromielitis óptica en 9%(n2) y otros síntomas en 5%(n1). La mediana del EDSS al momento de la primer recaída fue

de 4.5 (IIC 3.0-6.0); segunda recaída de 4.0 (IIC 3-6.5), observándose un incremento progresivo de 0.5 en la escala de discapacidad de Kurtzke en las siguientes tres recaídas: 5.0 (IIC3.0-6.0), 5.5 (ICC4.0-7.0) y 6.0 (IIC3.0-8.0). Al momento de la primer recaída ningún paciente tenía tratamiento de mantenimiento, observándose en los siguientes brotes un aumento progresivo de pacientes que tenían tratamiento al momento del evento: segundo brote 38%(n8), tercer brote 69%(n11), cuarto brote 73%(n11) y quinto brote 77%(n11). El tipo de tratamiento más frecuentemente administrado fue el inmunosupresor azatioprina, con uso de rituximab en sólo 2 casos.

Conclusiones.- Las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas son similares a lo reportado en otros estudios descriptivos, con NMO como el fenotipo más frecuente y un curso recurrente como la forma predominante. En nuestro estudio se encontró una mayor frecuencia de epifenómenos autoinmunes en relación a lo reportado en otras poblaciones. El síntoma inicial se relaciona con la edad, con neuritis óptica como síntoma predominante en pacientes jóvenes. En el curso de la enfermedad los síntomas que caracterizan las recaídas no fueron un factor determinante para el EDSS final. Pese a la instauración creciente de tratamiento de mantenimiento durante el curso de la enfermedad se sigue observando progresión de la enfermedad.

2. Antecedentes

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO, enfermedad de Devic) es una enfermedad desmielinizante multifocal del sistema nervioso central en la cual predomina un ataque severo a la médula espinal y ambos nervios ópticos. Hasta hace algunos años, algunos consideraban a la NMO como una variante de esclerosis múltiple. El descubrimiento de un anticuerpo sérico altamente específico (NMO-IgG) en 2004, sin embargo, probó que la NMO es una condición fisiopatológica distinta. El blanco de la IgG NMO es la aquaporina-4 (AQP4), que representa el canal de agua más abundante en el SNC (80%) (Morrow y Wingerchuk, 2012). La aquaporina-4 se expresa en los astrocitos a nivel cerebral, médula espinal y en nervios ópticos, y se concentra particularmente en las superficies pial y endotelial que se encuentran en contacto con el líquido cefalorraquídeo. En el astrocito las aquaporinas se encuentran a nivel de los procesos pedunculares que contactan a su vez con los vasos sanguíneos contribuyendo a formar la barrera hematoencefálica. Dado el proceso patológico en NMO la expresión de AQP4 se encuentra reducida como resultado de la citotoxicidad hacia los astrocitos.

Patogenia

Existe evidencia sustancial de que la IgG-AQP4 inicia la formación de lesiones una vez que entra al sistema nervioso central. In vitro, la unión de la IgG-AQP4 a AQP4 provoca citotoxicidad dependiente de complemento, con daño al astrocito, seguido de infiltración por parte de los granulocitos, muerte de oligodendrocitos, y finalmente muerte neuronal. Debido a que las lesiones están caracterizadas por necrosis de los principales tipos celulares del SNC, los déficits clínicos son casi siempre severos y la recuperación es pobre. La IgG-AQP4 se identifica en la mayoría de los pacientes con la enfermedad (68-91%) y es altamente específica (85-99%). Generalmente, las

concentraciones séricas se incrementan antes de una recaída, disminuyendo en plasma posterior a plasmaferésis con la subsecuente reducción de la actividad (Jariuset y cols, 2008). En la NMO humana las lesiones muestran un depósito vasculocéntrico de inmunoglobulinas y componentes del complemento activados. Los granulocitos (neutrófilos y eosinófilos) y macrófagos predominan, con escasez de linfocitos T y células asesinas naturales. La razón del porqué los cambios patológicos ocurren en los nervios ópticos y la médula espinal no es clara. La barrera hematoencefálica puede no encontrarse totalmente desarrollada en la porción preliminar del nervio óptico y en la porción proximal de las raíces nerviosas a su entrada a la médula espinal, pudiendo constituir zonas de acceso a las IgG circulantes. Mientras un factor adicional, como un proceso infeccioso, disrumpe transitoriamente la BHE preferencialmente en el nervio óptico y la médula espinal, puede favorecer el ingreso de IgG al SNC. Existen reportes de un proceso infeccioso precedente en el 25 a 30% de los casos.

Una clave temprana del rol de autoinmunidad en neuromielitis óptica fue la asociación con enfermedades autoinmunes tales como tiroiditis, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren en 10-40% de los pacientes. Los anticuerpos antinucleares han sido detectados en el suero de cerca del 50% de los pacientes con NMO. Bichuetti reporta para su estudio en Brasil, una positividad del 34%. En el estudio realizado por Rivera y colaboradores, no se reportó en cambio positividad alguna. Los ANAs son comunes en pacientes con NMO quienes no tienen evidencia de una enfermedad sistémica autoinmune. En un grupo de 78 pacientes con neuromielitis óptica, 3% reunieron los criterios para el diagnóstico de LES o SS, y 78% fueron positivos para IgG-NMO. Se detectaron ANAs en 53% y anticuerpos con antígenos de extracción nuclear (principalmente antiRo /SSA y antiLa/SSB) en 17%. Los pacientes que cumplieron criterios diagnósticos para LES o SS pero que no tuvieron NO o mielitis fueron seronegativos IgG-NMO. Además, la seroprevalencia de IgG-NMO en pacientes con síntomas de neuromielitis óptica y un diagnóstico clínico de LES o SS es la misma que la presencia de IgG-NMO en NMO típica. Por lo tanto, la mielitis transversa o

neuritis óptica es más probable que ocurra en pacientes sin LEG o síndrome de Sjögren quienes con seropositivos para IgG NMO, lo cual implica la coexistencia de dos enfermedades autoinmunes, más que una complicación vasculítica del trastorno sistémico. Se ha observado una asociación entre NMO y miastenia gravis, con desarrollo de NMO décadas después de la aparición de MG.

Autoanticuerpos no-órgano específicos (particularmente anti-Ro) son vistos más frecuentemente en el suero de pacientes con mielitis transversa recurrente o NMO recurrente (77%) que en aquellos con enfermedad monofásica (33%).

Epidemiología

El porcentaje de pacientes con enfermedades desmielinizantes que llenan los criterios diagnósticos de NMO es bajo (1-2%) en la población blanca de Europa, Norte América, o Australia, y alta (20-48%) en personas del este de India y Asia. La prevalencia de neuromielitis se estima 0.3 a 4.4 por 100,000 individuos, equivalente a 900-13 200 personas en E.U y 180-2640 en el Reino Unido. Esta prevalencia es probable que se incremente conforme mejora la sensibilidad de los ensayos para la detección de la IgG-AQP4. En contraste con esclerosis múltiple, la neuromielitis óptica es relativamente común en no blancos y poblaciones con una menor contribución europea en su composición genética, tales como los afrobrasileños (15% de los casos de enfermedades desmielinizantes), indios del oeste (27%), japoneses (20-30%) y asiáticos del este, incluyendo población china de Hong Kong (36%), Singapur (48%) e indios (10-23%). En un estudio de 125 pacientes realizado en Francia, la población con NMO fue principalmente de origen caucásico (87%). Entre no caucásicos el 45% correspondieron a población originaria de del África subsahariana (45%), Asia (37%) y Latinoamérica (18%). Existen pocos datos de países latinoamericanos fuera de Brasil. En nuestro país en el estudio de Rivera (2008), la raza mestiza

fue la más afectada abarcando la totalidad de los casos (34 pacientes), estableciéndose una prevalencia de aproximadamente 1 por cada 100 000 habitantes.

La edad media de inicio es de 39 años, sin embargo en nuestro medio, la edad fue poco menor con una media de 34 años de edad, de acuerdo a lo determinado por Rivera y cols., pudiéndose presentar en niños y ancianos. Collonges, en su serie encontró un 10% de los casos correspondientes a pacientes menores de 18 años y 16% mayores de 50 años. Es nueve veces más prevalente en mujeres que varones, sumando hasta el 85% de los casos (Wingerchuck y cols, 2007). La ocurrencia de recaída puede incrementarse en el último trimestre del embarazo y en el post-parto. Cerca del 3% de los pacientes con NMO tienen parientes con la enfermedad, pero la susceptibilidad genética subyacente es compleja. Algunos HLAs han sido asociados con un riesgo incrementado de NMO, como DRB1*0301 en población blanca y personas con un familiar de raza blanca o negra, y DPB1*0501 en población asiática.

Características clínicas y curso.

En cuanto al evento inicial, un estudio multicéntrico que incluyó 106 pacientes seropositivos a anti-AQP4 (Kitley, 2012), la mayoría de los pacientes (84%) presentó ya sea neuritis óptica (41%) o mielitis transversa con extensión longitudinal (43%) como cuadro inicial; sólo un 4% presentó ambos. La edad media de los pacientes que presentaron neuritis óptica fue significativamente menor que la de los pacientes que debutaron con mielitis transversa con extensión longitudinal (37 vs 46 años). De forma que los pacientes que tuvieron un inicio de la enfermedad antes de los 30 años de edad, el 61% presentó neuritis óptica, con sólo un 18% con mielitis transversa con extensión longitudinal. Después de los 50 años, 66% se presentó con MTEL contra un 28% con neuritis óptica. En Latinoamérica, se reportan los estudios de Bichuetti, en Brasil y Rivera en México. El primero de ellos reporta la neuritis óptica o mielitis óptica aisladas como la principal forma de presentación de NMO constituyendo el 76% de los casos. En estudio de Rivera, contrario

a lo anterior, la mayoría de los pacientes debutaron con un cuadro de neuritis óptica y mielitis (41%). De estos un 43% correspondió a la forma monofásica y 36% a la forma recurrente. La NO aislada y la mielitis transversa constituyeron la forma de presentación en un 20% y 29% respectivamente. Es de importancia resaltar que el estudio de Bichuetti, sólo un 41% fueron seropositivos, mientras que en caso del estudio de Rivera no se contó con la determinación de IgG-AQP4.

El 80-90% de los pacientes con NMO presentan episodios recurrentes de neuritis óptica y mielitis, más que un curso monofásico. Las recaídas ocurren dentro del primer año en 60% de los pacientes y dentro de 3 años en 90%. Existen reportes de pacientes con más de 10 años entre el evento inicial y la primera recaída (Kitley y colaboradores, 2012). Dado lo anterior, la forma monofásica es difícil de diagnosticar debido a que las recaídas pueden ocurrir décadas después del evento inicial; sin embargo, los pacientes con neuritis óptica bilateral y mielitis simultáneas es poco probable que presenten recaída en comparación con los que presentan eventos separados por semanas o meses. En el grupo de Rivera y cols. el intervalo entre el evento inicial y el diagnóstico de NMO clínicamente definida fue 12.4 meses, siendo la presentación monofásica más frecuente que la recidivante (68% vs 32%).

En el estudio de Kitley el tiempo para la primera recaída y el diagnóstico de NMO clínicamente definida no fue influenciado por el género, la edad de inicio o la severidad del evento inicial, pero los pacientes que presentaron neuritis óptica tuvieron una probabilidad mayor de progresar a NMO en comparación con los que presentaron MTEL. En este estudio, el más grande de pacientes con NMO y seropositividad antiAQP4, la mayoría de los pacientes con un curso recurrente experimentaron ataques tanto de neuritis óptica y mielitis (62%), con un 20% sólo con ataques consistentes en mielitis y 9% en neuritis óptica. Algunos pacientes tuvieron mielitis con lesiones medulares poco extensas durante el curso de la enfermedad, pero tales pacientes adicionalmente tienen MTEL.

Los fenotipos reportados son NMO en 53% de los pacientes, MTEL recidivante 17%, neuritis óptica recidivante 7%, neuritis óptica monofásica 4%, MTEL 9%, evento monofásico cerebral/tallo encefálico 1%.

Con respecto a la evolución un estudio francés, del total de los pacientes con NMO el 71% alcanzó un EDSS de 4, 56% un EDSS de 6 y 29% un EDSS de 7. El transcurso de tiempo para alcanzar un EDSS de 4, 6 y 7 fue de 7, 10 y 21 años respectivamente. En el caso de los pacientes que debutaron con mielitis el tiempo para alcanzar un EDSS de 4,6 y 7 fue menor, transcurriendo 5,8 y 21 años respectivamente. El primer ataque de mielitis fue seguido inmediatamente de EDSS de 4 en 20% de los casos, 6 en 13% y 7 en el 5%. Por otro lado, un 45% experimentó una reducción severa de la agudeza visual, con una media de 11 años tras el evento inicial, sin embargo, existen reportes en población afrocaribeña en el que el tiempo promedio para desarrollar un déficit visual severo fue de 2 años. El daño visual es comúnmente severo y con poca recuperación en NMO. En un estudio de pacientes NMO y EM con neuritis óptica el grosor de la capa de fibras del nervio óptico medida por tomografía de coherencia óptica fue significativamente más delgada en NMO que en EM, sugiriendo que los ataques son más severos en NMO y que el grosor de la capa de las fibras del nervio óptico es menor en pacientes con NMO que experimentan recaídas frecuentes.

Entre los factores predictores de discapacidad se encuentran un inicio tardío de la enfermedad, un intervalo corto entre los primeros 2 ataques, un alto número de ataques durante el primer año de la enfermedad y el tipo de tratamiento recibido.

Otros síntomas menos comunes incluyen singulto intratable, náusea, vómito, así como trastornos hipotalámicos (SIADH).

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos. La presencia de al menos 2 de 3 hallazgos de laboratorio – mielitis transversa con extensión longitudinal, RMN de encéfalo que no es diagnóstica para EM al momento de la presentación, o seropositividad de IgG NMO, tuvo una sensibilidad del 99% y 90% de especificidad para neuromielitis óptica. Ser positivo para antiNMO confiere un 76% de sensibilidad y 94% de especificidad para NMO. La frecuencia de seropositividad IgG-AQP4 es más elevada en pacientes con enfermedad recurrente que en aquellos con enfermedad monofásica.

El diagnóstico definitivo de neuromielitis óptica puede ser hecho cuando coexisten neuritis óptica y mielitis con al menos 2 de los 3 criterios de apoyo: a) evidencia por RMN de una lesión medular espinal en 3 o más segmentos contiguos; b) RMN de encéfalo no diagnóstica de esclerosis múltiple; y c) seropositividad IgG-AQP4. (Papadopoulos y Verkman, 2012). Los anticuerpos antiaquaporina-4 se han detectado en el suero de pacientes con trastornos relacionados a NMO, conocidos bajo la denominación de "espectro de neuromielitis óptica", el cual incluye a la esclerosis múltiple óptico-espinal asiática, mielitis aislada y/o recurrente asociada con lesiones con extensión longitudinal (>3 segmentos), neuritis óptica aislada recurrente ó simultánea bilateral, neuritis o mielitis en el contexto de enfermedades autoinmunes y ON o mielitis asociadas con lesiones cerebrales típicas de NMO (hipotálamo, cuerpo calloso, periventricular o tallo cerebral) (Papadopoulos y Verkman).

Anticuerpos Anti-AQP4 y otros exámenes complementarios.

Los anticuerpos antiaporina-4 diversos ensayos han confirmado en base a métodos de inmunofluorescencia o inmunoprecipitación, entre un 91-100% de especificidad para diferenciar EM de NMO. Takashi y cols reportaron una sensibilidad del 91% y una especificidad del 100% para NMO. Sin embargo, aún con el ensayo más sensible, entre un 10-25% de los pacientes con diagnóstico clínico de NMO puede resultar negativo para IgG-AQP4.

Actualmente existe controversia en relación a la existencia de NMO y trastornos del espectro NMO seronegativos. El problema con la neuromielitis óptica seronegativa es que no está bien caracterizada. Los científicos puristas prefieren mantener a este grupo confinado a aquéllos casos en que la enfermedad es clínica, radiológica y patológicamente idéntica a la NMO seropositiva. Existe la posibilidad de pacientes seronegativos que verdaderamente tengan NMO. Esos pacientes pueden tener el mismo proceso inmunopatológico pero son seronegativos ya sea por títulos bajos para su detección o porque no tienen aún anticuerpos anti-AQP4 circulantes. Una tercera explicación sería por un proceso inmune diferente que conduce finalmente a la misma cascada de eventos. (Levy, 2014)

Los estudios de resonancia magnética del cordón medular muestran lesiones centrales, extendiéndose habitualmente por más de 3 segmentos contiguos. Las lesiones en el parénquima cerebral frecuentemente son silentes, pueden ser indistinguibles de las lesiones de EM, sin embargo, existen alteraciones que parecen ser específicas de NMO. Esas anormalidades suelen ser paralelas a la línea media, en regiones ricas en AQP4, particularmente el hipotálamo y el área periacueductal y periventricular. Otras lesiones menos comunes incluyen grandes lesiones parenquimatosas tumefactas, lesiones del cuerpo caloso, lesiones radiales hemisféricas, lesiones lineales del tallo cerebral con extensión a la médula espinal y lesiones similares a las de la encefalopatía posterior reversible.

Tratamiento.

Una vez realizado el diagnóstico el manejo agudo de una caída subsecuente es de primordial importancia. Muchos pacientes presentan una discapacidad severa después del primer episodio. El tratamiento de las recaídas es con típicamente con metilprednisolona 1 gramo por 5 días seguido de prednisona a 1mg/kg/día por un mes seguido por una disminución gradual de dosis en un período de 6 a 12 meses. Las recaídas que no responden a este manejo podrían

beneficiarse de plasmaféresis, 5-7 sesiones en un período de 2 semanas. Los pacientes requieren medicación para la prevención de recaídas. El principio general es lograr una remisión rápida con esteroides y luego lentamente reducir la dosis de esteroide una vez que se inicia una terapia inmunosupresora. Kitley, calculó una tasa anual de recaídas pretratamiento de 1.34, y post-tratamiento 0.22.

La azatioprina es el fármaco inmunosupresor más comúnmente usado para la prevención de recaídas en NMO. En un estudio reciente (Elsone y cols, 2014), que incluyó 103 pacientes seropositivos se evaluó la eficacia y tolerabilidad de la azatioprina. En el 89% de los casos se obtuvo una reducción en la tasa anual de recaídas de 1.5 a 0, con un 61% libre de recaídas en un seguimiento de 18 meses, con una mejoría además de la discapacidad reflejada por una reducción en el EDSS de 5.5 a 4.0 post-tratamiento. La función neurológica mejoró o se estabilizó en 78%. Sin embargo, el fármaco fue discontinuado por el 46%, la mayoría de los casos por efectos adversos (62%). Estimándose que a 5 años sólo el 47% de los pacientes continua con tratamiento.

Otras terapias inmunosupresoras comúnmente empleadas incluyen metotrexate, micofenolato y rituximab. Esta última se ha convertido en últimos años en una opción de primera línea de tratamiento para pacientes con alta actividad y casos refractarios a tratamientos previos. Otras opciones son mitoxantrona, ciclofosfamida y ciclosporina.

Pronóstico

La mayoría de las recaídas cursan con una recuperación incompleta, y la mayoría de los pacientes siguen un curso de discapacidad temprana in crescendo debido a la frecuencia y severidad de las recaídas. Dentro de los 5 años del inicio, más del 50% de los pacientes con NMO recurrente cursan con amaurosis en uno o ambos ojos o requieren ayuda para deambular. En el grupo de Kitley, la morbilidad y la mortalidad fueron sustanciales, alrededor de una quinta parte (18%) desarrolló un déficit visual permanente, un tercio (34%) discapacidad motriz y cerca de una

cuarta parte (23%) con dependencia a silla de ruedas tras un seguimiento de 75 meses. El género masculino y un inicio temprano de la enfermedad se asociaron a una mayor probabilidad de desarrollar un déficit visual permanente. Mientras que una mayor probabilidad de desarrollar una discapacidad motriz se asoció a edad de inicio mayor (después de 75 años).

Los predictores de mal pronóstico incluyen el número de recaídas en los primeros 2 años de actividad de la enfermedad, la severidad del primer ataque, y, posiblemente, el ser portador de Lupus eritematoso sistémico o un trastorno autoinmune órgano específico o autoanticuerpos.

3. Planteamiento del problema

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas y evolución en pacientes con diagnóstico de NMO y trastornos del espectro NMO en nuestra institución?

4. Justificación

La neuromielitis óptica es una enfermedad inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central caracterizada por ataques de neuritis óptica y/o mielitis transversa con extensión longitudinal. Los ataques tienden a ser severos y recurrentes, frecuentemente con recuperación incompleta y con una morbimortalidad sustancial (Kitley et al,2012). Conocer el comportamiento de la NMO y espectro en nuestra población. Actualmente sólo se dispone de un estudio en nuestra población realizado en pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de NMO, sin determinación de anticuerpos AQP4. Lo que se propone es realizar un estudio descriptivo con pacientes con diagnóstico no solamente clínico-radiológico, sino además con confirmación serológica, lo cual nos permite excluir pacientes con diagnósticos alternos. Conociendo las características clínicas, imagenológicas, evolución y respuesta a tratamiento, lo que permitirá un mejor conocimiento del comportamiento de dicha entidad patológica en nuestra población.

5. Objetivos de la investigación

Objetivo general

Establecer las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas, evolución de los pacientes con NMO y trastornos del espectro NMO.

Objetivos específicos

- Determinar las características generales de los pacientes con énfasis en la determinación del fenotipo predominante, curso de la enfermedad, medición del impacto funcional a mediante la escala de discapacidad extendida de Kurtzke al evento inicial y recaídas, estimación de la tasa anualizada de progresión y recaídas, características clínicas y tratamiento del primer evento y recaídas.
- Establecer características bioquímicas mediante la determinación del estado serológico en relación a anticuerpos antiAQP4, análisis de leucocitos, proteínas, glucosa y bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo, así como la presencia de autoanticuerpos.
- Analizar las características imagenológicas al primer estudio disponible de resonancia magnética nuclear.

6. Metodología

Se trata de un estudio descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. Se llevó a cabo en el plazo comprendido entre el 29 de abril al 1º de julio del año 2014. El universo de estudio estuvo comprendido por los pacientes con diagnóstico de NMO ó trastorno del espectro NMO que acuden a la consulta del servicio de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán" en la Ciudad de México, D.F. La selección de los pacientes se realizó mediante muestreo no probabilístico "por conveniencia" debido a que se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión dada la baja prevalencia de la enfermedad. Respecto al procedimiento, de la lista nominal de pacientes atendidos en el servicio de Neurología, se seleccionaron aquéllos con diagnóstico de neuromielitis óptica y trastornos del espectro. Para la toma de datos se elaboró una hoja de recolección de datos donde se registraron variables socio-demográficas (nombre del paciente, número de registro, edad, sexo, estado civil, escolaridad y ocupación) y variables clínicas (forma de presentación, evolución, fenotipo, tiempo de evolución, tiempo para la primera recaída, EDSS inicial y actual, agudeza visual, antecedente de procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes concomitantes, autoanticuerpos) y paraclínicas (presencia o no de anticuerpos antiAQP4, otros autoanticuerpos, características de LCR y RMN), así registro de los tratamientos empleados, tasa anualizada de recaídas, tasa de progresión. Se procedió a la revisión de expedientes y estudios de resonancia magnética.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de NMO o Trastornos del espectro NMO de acuerdo a los criterios de Wingerchuck (2006).
2. Mayores de 18 años de edad.
3. Cualquier sexo.

4. Cualquier tiempo de evolución de la enfermedad.
5. Cualquier tipo de tratamiento inmunosupresor.

Criterios de exclusión.

1. Se excluyeron aquéllos pacientes en que pese a cumplir con criterios de diagnóstico (Wingerchuck, 2006) no se habían excluido otras etiologías potenciales.
2. Pacientes sin protocolo de estudio completo.

Variables dependientes

- Edad de inicio
- Forma de presentación
- Curso
- Tiempo para la primera recaída
- EDSS actual
- EDSS al momento de la recaída y posterior
- Agudeza visual
- Antecedente de procesos infecciosos,
- Autoinmunidad clínica y serológica
- Características de LCR y RMN,
- Tratamiento inmunosupresor empleado,
- Tasa anualizada de recaídas,
- Tasa de progresión pre y post-tratamiento
- Frecuencia de brotes.

Variables independientes

- Estado serológico antiAQP4
- Fenotipo
- Síntomas

Medición de la discapacidad.

Para medir la discapacidad se utilizó la EDSS la cual evalúa el estado funcional del paciente en base a la capacidad para deambular y para realizar actividades cotidianas, para lo cual se complementa con la evaluación de 8 sistemas funcionales (funciones piramidales, funciones cerebelosas, funciones de tronco cerebral, función sensitiva, función intestinal y urinaria, función visual, funciones mentales y otras funciones cuya alteración sea atribuible a EM). Se basa en una puntuación cuantitativa de 0 (normal) a 10 (fallecido) con intervalos de 0.50, resultando en un total de 20 estadios. Los estadios del 0 a 3.5 se describen como estadios tempranos de la progresión de la enfermedad, en ellos el nivel de incapacidad física tiene un impacto mínimo en la vida cotidiana de los pacientes, en el trabajo o en casa a diferencia de los estadios 4.0 a 5.5 donde comienza a presentarse una repercusión en el estado funcional del paciente con limitación notable para la ejecución de actividades cotidianas. Los estadios 6.0 a 7.5 implican el final de la autonomía del paciente y el comienzo de su dependencia de cuidadores, con invalidez total y muerte en los estadios 9.5 y 10.0 respectivamente.

Medición de los brotes

Durante el periodo de seguimiento se identificó en el expediente clínico si el paciente presentó algún(os) brote(s) de la enfermedad. El brote fue definido en base a la aparición de síntomas de disfunción neurológica por más de 24 horas.

Análisis estadístico.

Los análisis estadísticos univariados se presentan como mediana e intervalo intercuartilar, porcentajes. El análisis bivariado se realizó mediante estadística paramétrica o no paramétrica de acuerdo al tipo de variable. Para el análisis se utilizó SPSS v 20.0 para Mac.

Aspectos éticos

Para la elaboración de este protocolo se siguió el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en sus apartados: Título segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, Artículo 13. Prevaler el criterio de respeto a la dignidad de la persona y la protección de sus derechos y su bienestar, así como del artículo 14, en lo referente a los principios científicos y éticos en la investigación en seres humanos. El estudio fue una investigación de riesgo mínimo conforme lo señalado al artículo 17 de este reglamento, donde se realizaron prácticas de rutina en el INCMNSZ. Además este trabajo cumple con las premisas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial así como sus modificaciones últimas revisión (Escocia, Octubre 2000), la Conferencia Internacional de Armonización, así como de las buenas prácticas clínicas

7. Resultados

Se estudiaron un total de 25 pacientes con una mediana de edad de 42 años (IIC 36.6-56.1), correspondiendo un 76% (n19) de la muestra al género femenino. La mediana para la edad de inicio de la enfermedad fue de 36 años (IIC 28.6-49.3) con una mediana de 24 meses para el diagnóstico definitivo (IIC 8- 64 meses) y de 84 meses (IIC 36-118) en relación a la duración de la enfermedad. Un 52%(n13) de los pacientes contó con una escolaridad de entre 6 y 12 años, encontrándose un 96% (n24) en un nivel socioeconómico medio-bajo (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con Neuromielitis óptica.

Característica	Total N=25
Edad, años	
Media	45.7 (24.1-69.1)*
Mediana	42.0 (36.6-56.1)**
Género, n (%)	
Femenino	19 (76%)
Masculino	6 (24%)
Edad al inicio, años	
Media	38.7 (15-66)*
Mediana	36.0 (28.6-49.3)**
Tiempo al diagnóstico definitivo, meses	
Media	39.6 (1-132)*
Mediana	24.0 (8-64)**
Duración de la enfermedad, meses	
Media	83.5 (9.6-217)*
Mediana	84.1 (36-118)**
Escolaridad, n (%)	
Menos de 6 años	2 (8%)
6-12 años	13 (52%)
Más de 12 años	10 (40%)
Nivel socioeconómico, n (%)	
1-2	11 (44%)
3-4	13 (52%)
5-6	1 (4%)

*(Mínimo-máximo), ** (cuartiles)

Características clínicas del curso de la enfermedad y antecedentes

El 88% (n22) de los pacientes cursó con una forma recurrente de la enfermedad, con un 12%(n3) que presentó una forma monofásica. En cuanto al fenotipo el 76%(n19) correspondió a la forma clásica de neuromielitis óptica, con un 8%(n2) para el fenotipo de mielitis transversa con extensión longitudinal recurrente, 8%(n2) neuritis óptica monofásica, 4%(n1) mielitis transversa con extensión longitudinal monofásica y 4%(n1) neuritis óptica recurrente. La mediana del EDSS para el momento del estudio fue de 5.0 con un intervalo intercuartilar entre 3.0- 8.0. La mediana del total de recaídas fue de 6 eventos (IIC 3-8), mientras que las medianas para la tasa anualizada de recaídas y la tasa anual de progresión fueron de 1.0 (IIC 0.9-2.0) y de 0.6 (IIC 0.3-1.0). El tiempo de latencia para la primera recaída fue de 6 meses (IIC 3.7-10.5) y una mediana del tiempo entre recaídas de 7.2 meses (IIC 2.7-11.9). En relación a la función visual el 40%(n10) presentaba atrofia del nervio óptico a la fundoscopia con una mediana de agudeza visual de 20/50 bilateral.

Un 8%(n2) presentó antecedente de neoplasias (cáncer de mama y tumor ovárico -tumor de Brenner-) y un 4%(n1) esófago de Barret. El 4%(n1) era portador de hipertensión arterial sistémica y el 8%(n2) de diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a carbohidratos. En un 8%(n2) se diagnosticó tuberculosis latente durante el curso de la enfermedad. Por otra parte, el 24%(n6) de los pacientes era portador de una enfermedad autoinmune: 12%(n3) miastenia gravis, 8%(n2) síndrome de Sjögren primario, 4%(n1) lupus eritematoso sistémico y 4%(n1) púrpura trombocitopénica autoinmune. Dos de los pacientes (8%) con enfermedad autoinmune desarrollaron enfermedad renal (glomerulonefritis). Hasta un 28%(n7) tenía antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes siendo la artritis reumatoide la más frecuente con un 24%(6). Al momento del estudio un 12%(n3) de los pacientes había fallecido. Las causas de defunción fueron hemorragia de tubo digestivo alto y estado epiléptico, en el caso restante se

sospechó como causa de defunción tromboembolia pulmonar tras haberse presentado disnea súbita. Sólo un paciente (4%) tuvo antecedente de infección de vías respiratorias altas previo al inicio del padecimiento. En la tabla 2 se presentan las características clínicas y antecedentes.

Tabla 2. Características clínicas y antecedentes de los pacientes con Neuromielitis óptica.

Característica	Total N=25
Curso, n (%)	
Monofásico	3 (12%)
Recurrente	22 (88%)
Fenotipo, n (%)	
NMO	19 (76%)
MTEL ^o recurrente	2 (8%)
NO ^a recurrente	1 (4%)
NO ^a monofásica	2 (8%)
MTEL ^o monofásica	1 (4%)
Agudeza visual actual	
Ojo derecho	20/50 (amaurosis-20/25)
Ojo izquierdo	20/50 (amaurosis-20/25)
Atrofia óptica, n (%)	
Bilateral	10 (40%)
Derecha	4 (16%)
Izquierda	5 (20%)
EDSS actual	5.0 (3.0-8.0)**
Finados, n (%)	3 (12%)
Enfermedades concomitantes, n (%)	
Tuberculosis latente	2 (8%)
Neoplasias	2 (8%)
Glomerulonefritis	2 (8%)
DM/ ICHOS ^b	2 (8%)
HAS ^c	1 (4%)
Enfermedades autoinmunes, n (%)	6 (24%)
Síndrome de Sjögren	2 (8%)
Lupus eritematoso sistémico	1 (4%)
Miastenia Gravis	3 (12%)
Púrpura trombocitopénica autoinmune	1 (4%)
Historia familiar de autoinmunidad, n (%)	7 (28%)
Lupus eritematoso sistémico	2 (8%)
Artritis reumatoide	6 (24%)
Antecedente de IVR^d, n (%)	1(4%)
Número total de recaídas	6 (3-8)**

Tasa anualizada de recaídas^μ	1.0 (0.9-2.0)**
Tasa anual de progresión^κ	0.6 (0.3-1.0)**
Tiempo para primer recaída, meses	6.0 (3.7-10.5)**
Latencia interbrote, meses	
Media	9.2 (0-30)*
Mediana	7.2 (2.7-11.9)**

*(Mínimo-máximo), **Mediana (cuartiles), ^αneuritis óptica, ^σmielitis transversa con extensión longitudinal, ^βdiabetes Mellitus/intolerancia a carbohidratos, ^ϕhipertensión arterial sistémica, ^δinfección de vías respiratorias, ^μNúmero de recaídas/número de añosx100, ^κEDSS actual/ número de años con la enfermedad.

De los 25 pacientes el 52%(n13) cuenta con una determinación positiva para anticuerpos contra aquaporina-4, con sólo un paciente (4%) seronegativo y 44%(n11) indeterminados. La mediana de leucocitos en líquido cefalorraquídeo fue de cero (IIC 0-12), proteínas 46 mg/dL (IIC 32-57) y glucosa 59 mg/dL (IIC 49-73). La mayor parte de los pacientes no mostraron bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo 44%(n11), observándose un patrón monoclonal en el 20%(n5) y policlonal en el 28%(n7). En 10 pacientes se contó con determinación de niveles de proteína básica de mielina encontrándose que un 12%(n3) presentaron niveles por encima del rango normal de 2.5 (tabla 3).

En 23 pacientes se contó con determinación de anticuerpos antinucleares observándose en un 48%(n12) títulos de 1:40 a 1:160 y en un 28%(n7) títulos por encima de 1:320; en 18 pacientes además se realizó determinación de anticuerpos antiDNA doble cadena, con cifras apenas por encima de lo normal en 12%(n3). Otros autoanticuerpos fueron los siguientes: antiSSA y antiSSB con positividad en 12%(n3) y 8%(n2); ANCA, 28%(n7); anticardiolipinas IgA, IgG e IgM, 20%(n5); anticoagulante lúpico, 4%(n1); antiβ2glicoproteína, 12%(n3); antiscI70, 4%(n1) y antineuronales, 4%(n1). En 21 pacientes se documentó la presencia de por lo menos un autoanticuerpo (84%).

Tabla 3. Características bioquímicas de los pacientes con Neuromielitis óptica

Característica	Valor
Estado antiAQP4, n=25	
Positivo	13 (52%)
Negativo	1 (4%)
Indeterminado	11 (44%)
Líquido cefalorraquídeo, n=23	
Leucocitos, cel/mm³	
Media	7 (0-35)*
Mediana	0 (0-12)**

Proteínas, mg/dL	
Media	46 (4-103)*
Mediana	46 (32-57)**
Glucosa, mg/dL	
Media	62 (37-99)*
Mediana	59 (49-73)**
Bandas oligoclonales	
0 (normal)	11 (44%)
1 (monoclonal)	5 (20%)
>2 (policlonal)	7 (28%)
Proteína básica de la mielina, n=10	
<2.5	7 (28%)
>2.6	3 (12%)
Autoanticuerpos, n (%)	
ANA, n=23	19 (76%)
1:40-1:160	12 (48%)
>1:320	7 (28%)
AntiDNAdc, n=18	3 (12%)
Anti SSA, n=19	3 (12%)
Anti SSB, n=19	2 (8%)
ANCAS, n=9	7 (28%)
Anti RACH, n=3	3 (12%)
Anticardiolipinas IgG, IgM, IgA, n=10	5 (20%)
Anticoagulante lúpico, n=7	1 (4%)
AntiB2glicoproteína, n=8	3 (12%)
AntiScI70, n=3	1 (4%)
Antineuronales, n=2	1 (4%)

*(Mínimo-máximo), ** (cuartiles)

En resonancia magnética nuclear se observaron lesiones supratentoriales en el 52%(n13) de los pacientes localizándose predominante en la sustancia blanca periventricular 32%(n8), seguidas de lesiones a nivel del nervio óptico 12%(n3) y cuerpo calloso con un 12%(n3). A nivel del diencefalo y cápsula interna se observaron lesiones en el 8%(n2) de los casos, con cavitaciones en 12%(n3). Estas lesiones presentaron reforzamiento tras administración de gadolinio en un 8%(n2) de los pacientes. El 32%(n8) presentó lesiones infratentoriales en el primer estudio disponible de RMN, observándose en todos los casos lesión a nivel del bulbo raquídeo. Hubo reforzamiento con gadolinio de estas lesiones en un 12%(n3) de los casos. Un 52%(n13) de los pacientes presentó lesiones a nivel medular localizándose la mayoría de las lesiones 36%(n9) en el segmento cervicotorácico. Hubo captación de gadolinio en 24%(n6) de los casos (tabla 4).

Tabla 4. Características imagenológicas al primer estudio disponible de resonancia magnética nuclear

Características	Total N=25
Lesiones supratentoriales, n (%)	13 (52%)
Nervio óptico	3 (12%)
Diencefalo	1 (4%)
Cápsula interna	1 (4%)
Cuerpo caloso	3 (12%)
Sustancia blanca	8 (32%)
Cavitaciones, n (%)	3 (12%)
Reforzamiento con gadolinio, n (%)	2 (8%)
Lesiones infratentoriales, n (%)	8 (32%)
Bulbo	8 (32%)
Puente	1 (4%)
Mesencéfalo	-
Reforzamiento con gadolinio, n (%)	3 (12%)
Lesiones en médula espinal, n (%)	13 (52%)
Cervical	2 (8%)
Torácico	2 (8%)
Cervical + torácico	9 (36%)
Reforzamiento con gadolinio, n (%)	6 (24%)

En el primer estudio disponible de potenciales evocados visuales un 48%(n12) presentó prolongación de la latencia de la onda P100, mientras que para el estudio de potenciales evocados somatosensoriales se encontró anormalidad en el 24% de los casos. (Tabla 5)

Tabla 5. Hallazgos al primer estudio disponible de PEV^α y PESS^σ

Hallazgos, n (%)	Total
PEV ^α anormal, n=17	12 (48%)
PESS ^σ anormal, n=9	6 (24%)

^α Potenciales evocados visuales, ^σ Potenciales evocados somatosensoriales.

Características del primer evento

Un 48%(n12) de los pacientes presentó neuritis óptica como evento inicial, con un 44%(n11) que presentó mielitis. Un 20%(n5) presentó además síntomas bulbares, disestesias faciales y ataxia. La neuritis óptica fue unilateral en la mayor parte de los pacientes 11(92%), con mayor afección al globo ocular derecho 10(77%). Un 32%(n8) de los pacientes presentó amaurosis.

Tabla 6. Características clínicas del primer evento

Características	Total N=25
Síntoma inicial, n (%)	
Neuritis óptica	12 (48%)
Mielitis	11 (44%)
Otros	5 (20%)
Neuritis óptica, n (%)	
Unilateral	11 (44%)
Bilateral	1 (4%)
Lateralidad NO, n (%)	
Derecha	10 (40%)
Izquierda	3 (12%)
Amaurosis, n (%)	8 (32%)
Mielitis, n (%)	
Mixta	5 (20%)
Sensitiva	5 (20%)
Motora	1 (4%)
Distribución en afección motora, n (%)	
Monoparesia	1 (4%)
Paraparesia	4 (16%)
Cuadriparesia	-
Hemiparesia	1 (4%)
Otros síntomas	
Vómito	1 (4%)
Disartria	2 (8%)
Disfagia	1 (4%)
Ataxia	1 (4%)
Disestesias faciales	1 (4%)
EDSS inicial primer evento	3.0 (3.0-5.0)**
EDSS final primer evento	2.0 (1.0-3.0)**

**Mediana (cuartiles)

La mielitis fue transversa con afección sensitiva y motora en un 20%(n5) de los pacientes, con afección únicamente sensitiva en otro 20%(n5) y motora en 4%(n1). De los pacientes que presentaron afección motora un 16%(n4) cursó con paraparesia, 4%(n1) monoparesia y 4%(n1) hemiparesia (Tabla 6). El EDSS al momento del evento fue de 3.0 (IIC 3.0-5.0) con una recuperación posterior a 2.0 (ICC 1.0-3.0). Al realizarse estudios de comparación entre las diversas variables se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el síntoma inicial y la edad de inicio con una $p=0.001$, con neuritis óptica como principal síntoma inicial en la población más joven y mielitis en población mayor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el síntoma inicial y EDSS final ($p=0.15$) ni con el estado de autoinmunidad comparada por autoanticuerpos. Tampoco se encontraron diferencias cuando se comparan el tratamiento inicial con el EDSS final ($p=0.28$).

Tabla 7. Tratamiento en el primer evento

Caraterística	Total N=25
Tratamiento agudo, n (%)	17 (68%)
Tipo de tratamiento recibido, n (%)	
Metilprednisolona	16 (64%)
PLEX ^c	2 (8%)
IgIV ^d	1 (4%)
Ciclofosfamida	1 (4%)
Prednisona	1 (4%)
Metilprednisona, bolos 1 gr	
Neuritis óptica	3**
Mielitis	3**
Tratamiento de mantenimiento, n (%)	11 (44%)
Tipo de tratamiento de mantenimiento, n (%)	
Prednisona	9 (36%)
Azatioprina	1 (4%)
Prednisona/Azatioprina	1 (4%)
Ciclofosfamida	1 (4%)
Prednisona, mg	35 (12.5-50)**

**Mediana (cuartiles), ^c Plasmaféresis, ^d Inmunoglobulina intravenosa

En cuanto al tratamiento 17 pacientes (68%) recibió manejo terapéutico en agudo, empleándose metilprednisolona en el 64%(n16) de los casos, plasmáferesis en 8%(n2), inmunoglobulina intravenosa 4%(n1), ciclofosfamida 4%(n1) y prednisona 4%(n1). La mediana para las dosis administradas de metilprednisolona fue de 3 bolos de 1 gramo tanto para neuritis óptica como para mielitis. En un 44%(n11) se instauró tratamiento de mantenimiento, siendo la prednisona el fármaco prescrito con mayor frecuencia 36%(n9), seguido de azatioprina 4%(n1), la combinación prednisona y azatioprina 4%(n1) y ciclofosfamida 4%(n1). La mediana para la dosis empleada de prednisona fue de 35 mg (IIC 12.5-50). (Tabla 7)

Características clínicas de las recaídas

Se analizaron las primeras 5 recaídas, encontrándose que el síntoma que se presentó con mayor frecuencia al primer brote fue mielitis en un 55%(n12) de los casos, seguido de neuritis óptica en 32%(n7), neuromielitis óptica en 9%(n2) y otros síntomas en 5%(n1). Esta misma tendencia se observa en los brotes subsecuentes, con excepción del segundo brote donde se observó la misma frecuencia tanto para neuritis óptica como para mielitis con un 43%(n9) de los casos respectivamente. La neuritis óptica fue predominantemente unilateral en los 5 brotes, con un 36%(n8) en el primer brote. Se presentó amaurosis en el 14%(n3) en la primera recaída, observándose una disminución en los brotes subsecuentes, con sólo un 5%(n1) en la segunda recaída y 6%(n1) en la tercera. No se observó dicho evento en las recaídas subsecuentes. En la primera recaída la afección sensitiva y motora se presentó en un 36%(n8) de los pacientes que presentaron mielitis, seguido de afección exclusivamente sensitiva en un 23%(n5) y finalmente motora en 5%(n1). En las siguientes recaídas se incrementa la afección motora con un 10%(n2) en la segunda recaída y un máximo de 21%(n3) en la quinta recaída. En relación al patrón de afección motora en la primera recaída se observó un 14%(n3) con monoparesia, observándose el misma frecuencia de paraparesia y hemiparesia; la cuadriparesia se observó en 9%(n2) de los casos. En la segunda recaída el patrón de debilidad más frecuentemente observado correspondió

a hemiparesia con un 24%(n5) y en la tercera recaída paraparesia 24%(n4). En la primera recaída sólo un 5% presentó otros síntomas dados por la presencia de vómito y vértigo, siendo este último el síntoma atípico más frecuente con un 14%(n2) al cuarto brote. Síntomas bulbares como disnea, disartria y disfagia se presentaron en un 5%(n1) respectivamente durante el segundo brote. La mediana del EDSS al momento de la primer recaída fue de 4.5 con un intervalo intercuartilar de 3.0-6.0; en la segunda recaída de 4.0 (IIC 3-6.5), observándose un incremento progresivo de 0.5 en la escala de discapacidad de Kurtzke en las siguientes tres recaídas: 5.0 (IIC3.0-6.0), 5.5 (ICC4.0-7.0) y 6.0 (IIC3.0-8.0) respectivamente. La mediana del tiempo para presentar la primera recaída a partir del primer evento fue de 6 meses (IIC 4-11), con medianas de 9 meses (IIC 2-28), 5 meses (IIC 2.5-25), 5 meses (IIC 3-15) y 14 meses (IIC 8-22) para las recaídas subsecuentes respectivamente, con medianas menores a 12 meses para presentar el siguiente brote, excepto para la quinta recaída. (Tabla 8)

Tratamiento de las recaídas

El 64%(n14) recibió tratamiento del episodio en agudo en la primera recaída, con aumento del porcentaje de pacientes tratados en la segunda recaída 75%(n15). En las siguientes recaídas los porcentajes de pacientes tratados fueron los siguientes: 56%(n9), 100%(n15) y 86%(n12) respectivamente. Nuevamente la metilprednisolona fue el fármaco más frecuentemente empleado, con un 93%(n13) en la primera recaída, 100%(n15) en la segunda recaída, 100%(n9) en la tercera, 93%(n14) y 86%(n12) en la cuarta y quinta recaídas respectivamente. Sólo en dos pacientes se administró plasmaféresis (segunda y cuarta recaídas) y en 3 ciclofosfamida (primera, tercera y cuarta recaídas). Se instauró tratamiento de mantenimiento en el 59%(n13) de los pacientes tras el primer brote, con una tendencia al incremento en los siguientes eventos, 85%(n17) en la segunda recaída y 92%(n12) en la quinta recaída. La combinación de prednisona y azatioprina fue el tratamiento de mantenimiento más prescrito, con un 31%(n4) en el primer brote,

35%(n6) en el segundo brote y 67%(n8) en el tercer brote. El anticuerpo monoclonal rituximab se empleó como terapia de mantenimiento sólo hasta el quinto brote en un 16%(n2) de los pacientes. Se encontró además que en el 15%(n2) de los pacientes en el primer brote se inició tratamiento con interferón beta en relación a un diagnóstico inicial de esclerosis múltiple, manteniéndose una frecuencia del 12%(n2) para el segundo brote y 8%(n1) para el quinto brote. Al momento de la primer recaída ningún paciente tenía tratamiento de mantenimiento, observándose en los siguientes brotes un aumento progresivo de pacientes que tenían tratamiento al momento del evento: segundo brote 38%(n8), tercer brote 69%(n11), cuarto brote 73%(n11) y quinto brote 77%(n11). El tipo de tratamiento más frecuentemente administrado fue el inmunosupresor azatioprina con un total de un 50%(n4) de pacientes al momento de la segunda recaída, 36%(n4) en la tercera recaída y 64%(n7) en la quinta recaída. Sólo en dos pacientes se estaba administrando rituximab al momento del evento (quinta recaída). Las medianas de las dosis empleadas para prednisona y azatioprina al momento del primer brote fueron de 45 mg y 50 mg respectivamente, mismas que varían poco en las recaídas subsecuentes. (Tabla 8)

Tabla 8. Características clínicas y tratamiento recaídas

Características	1era n=22	2a n=21	3era n=17	4ta n=15	5a n=14
Síntoma, n (%)					
Neuritis óptica	7 (32%)	9 (43%)	6 (35%)	4 (27%)	5 (36%)
Mielitis	12 (55%)	9 (43%)	10 (59%)	10 (67%)	6 (43%)
NMO	2 (9%)	1 (5%)	-	1 (7%)	1 (7%)
Otros	1 (5%)	2 (10%)	1 (6%)	-	2 (14%)
Neuritis óptica, n (%)					
Unilateral	8 (36%)	10 (48%)	5 (29%)	5 (33%)	5 (36%)
Bilateral	1 (5%)	-	1 (6%)	-	1 (7%)
Lateralidad, n (%)					
Derecha	1 (5%)	4 (19%)	4 (24%)	5 (33%)	3 (21%)
Izquierda	7 (32%)	6 (29%)	1 (6%)	-	2 (14%)
Amaurosis, n (%)	3 (14%)	1 (5%)	1 (6%)	-	-
Mielitis, n (%)					
Sensitivo	5 (23%)	3 (14%)	3 (18%)	5 (33%)	4 (29%)
Motor	1 (5%)	2 (10%)	3 (18%)	3 (20%)	3 (21%)
Mixto	8 (36%)	5 (24%)	4 (24%)	3 (20%)	-

Distribución de afección motora, n (%)					
Monoparesia	3 (14%)	1 (5%)	-	1 (7%)	2 (14%)
Paraparesia	3 (14%)	-	4 (24%)	3 (20%)	-
Cuadriparesia	2 (9%)	2 (10%)	1 (6%)	-	1 (7%)
Hemiparesia	3 (14%)	5 (24%)	1 (6%)	1 (7%)	-
Diparesia	-	-	1 (6%)	1 (7%)	-
Otros síntomas, n (%)					
Vómito	1 (5%)	-	2 (12%)	1 (7%)	-
Vértigo	1 (5%)	-	2 (12%)	2 (14%)	-
Nistagmo	-	1 (5%)	-	-	-
Disnea	-	1 (5%)	-	-	-
Disartria	-	-	-	1 (7%)	-
Disfagia	-	1 (5%)	-	1 (7%)	-
Diplopia	-	1 (5%)	-	-	-
Paresia facial	-	1 (5%)	-	-	-
EDSS inicial**	4.5 (3.0-6.0)	4.0 (3-6.5)	5.0(3.0-6.0)	5.5(4.0-7.0)	6.0 (3.0-8.0)
EDSS final**	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.5-5.0)	4.0(3.0-6.0)	5.5(3.0-6.0)	6.0 (3.0-7.0)
Tiempo interbrote, meses**	6 (4-11)	9 (2-28)	5 (2.5-25)	5 (3-15)	14 (8-22)
Tratamiento en agudo, n (%)	14 (64%)	15 (75%)	9 (56%)	15 (100%)	12 (86%)
Tipo de tratamiento, n (%)					
Metilprednisona	13 (93%)	15 (100%)	9 (100%)	14 (93%)	12 (86%)
PLEX ^c	-	1 (7%)	-	1 (7%)	-
IgIV ^d	-	-	-	-	-
Ciclofosfamida	1 (7%)	-	1 (11%)	1 (7%)	-
Prednisona	1 (7%)	-	-	-	-
Tratamiento de mantenimiento	13 (59%)	17 (85%)	12 (75%)	13 (87%)	12 (92%)
Tipo de tratamiento, n (%)					
Prednisona	4 (31%)	4 (24%)	-	2 (15%)	4 (33%)
Azatioprina	2 (15%)	4 (24%)	2 (16%)	4 (31%)	3 (25%)
Prednisona/Azatioprina	4 (31%)	6 (35%)	8 (67%)	5 (38%)	3 (25%)
Ciclofosfamida	1 (8%)	2 (12%)	2 (16%)	-	1 (8%)
Rituximab	-	-	-	-	2 (16%)
Interferón beta	2 (15%)	2 (12%)	1 (8%)	1 (8%)	1 (8%)
Tratamiento al momento de la recaída, n (%)	-	8 (38%)	11 (69%)	11 (73%)	11 (77%)
Tipo de tratamiento, n (%)					
Prednisona	-	1 (13%)	4 (36%)	1 (9%)	2 (18%)
Azatioprina	-	4 (50%)	4 (36%)	6 (55%)	7 (64%)
Prednisona/Azatioprina	-	-	1 (9%)	2 (18%)	-
Ciclofosfamida	-	-	1 (9%)	-	-
Rituximab	-	-	-	-	2 (18%)
Interferón beta	-	3 (38%)	2 (18%)	2 (18%)	-
Dosis de fármacos al momento de la recaída, mediana					
Prednisona, mg	45	50	30	20	30
Azatioprina, mg	50	75	50	50	100

Finalmente la media de la dosis para los fármacos más comúnmente empleados en el tratamiento de mantenimiento de la neuromielitis óptica fue la siguiente: azatioprina 100 mg, prednisona 30 mg y ciclofosfamida 5 bolos.

Tabla 9. Dosis de inmunosupresores posterior a recaída

Fármaco	Dosis, mg
Azatioprina, mg	
Media	100*
Mediana	87.5 (50-137.5)**
Prednisona, mg	
Media	30*
Mediana (rango)	30 (20-45)**
Ciclofosfamida, bolos	
Media	5*
Mediana	5 (3-6)**

*Media, **mediana (cuartiles)

8. Discusión

Como se comentó previamente en los antecedentes en nuestro país sólo se cuenta con un estudio descriptivo realizado por Rivera y colaboradores en 2008; cuando se compara con nuestra población se encuentran similitudes en relación a la edad de inicio, 36 años en nuestro estudio vs 34 años en el estudio de Rivera, así como en la predilección por el género femenino con un 76%vs71% de los casos. Este porcentaje, es de señalar, es menor a lo reportado en otros estudios a nivel mundial, donde se ha documentado una preponderancia del género femenino con hasta un 85% de los casos, sin embargo, habrá de tomarse en cuenta las diferencias raciales considerando que la mayor parte de dichos estudios se han realizado en poblaciones de raza blanca y caucásicos. Kitley, en su estudio señala un 75% para el género femenino en población afrocaribeña. La mediana para el diagnóstico definitivo de la enfermedad en nuestra población fue de 2 años, presentando la mayoría de los pacientes 88% la primera recaída a los 6 meses del evento inicial; Rivera y cols., en cambio, encontraron un tiempo menor con 3.5 meses para la primera recaída a partir del evento inicial. Cabe señalar que en su estudio, el curso predominante fue monofásico (23 de 34 pacientes), hecho que contrasta con lo encontrado en nuestra población donde el curso recurrente fue la forma predominante (22 de 25 pacientes) lo cual podría influir en esta diferencia, tomando en cuenta que además el síntoma inicial más frecuente fue la combinación de neuritis óptica y mielitis (NMO), cuando se excluyen estos casos la mediana para la primera recaída fue de 16 meses. Considerando que el síntoma inicial más frecuentemente observado en la serie de Rivera fue neuromielitis óptica (41%), nuevamente encontramos diferencias con nuestra población, en donde prácticamente ningún paciente debutó con NMO, distribuyéndose los casos entre los cuadros de neuritis óptica en un 48% de los casos y mielitis con 44%. Otra diferencia fue la presencia de epifenómenos autoinmunes hasta un 84% de nuestra población de estudio (vs cero), con 6 de los casos diagnosticados con alguna enfermedad

autoinmune, siendo la más observada miastenia gravis con 3 casos y síndrome de Sjögren con 2 casos. El autoanticuerpo que se encontró con mayor frecuencia fueron los anticuerpos antinucleares, con títulos significativos en el 36%, seguido de ANCA y anticuerpos anticardiolipinas en 28% de los casos respectivamente. Para esta diferencia se habrá de considerar el hecho de que nuestra institución es centro de referencia nacional para el estudio y tratamiento de enfermedades reumatológicas. Actualmente creemos que dada gran cohorte de pacientes con enfermedades autoinmunes es factible que existan más casos en nuestra institución asociados a trastornos del espectro NMO. En relación a otras características bioquímicas alrededor de un 52% de los pacientes presentaron bandas oligoclonales, y 30% niveles por encima de lo normal de la proteína básica de la mielina, en el caso de las bandas oligoclonales no fueron detectadas en la población de estudio de Rivera. En estudio de resonancia magnética la localización de las lesiones a nivel de la médula espinal fue mayor a nivel cervical con una menor proporción de pacientes con lesiones en el segmento cervicotorácico, que contrario a nuestra población fue la localización predominante. Un punto de gran importancia a considerar para todas estas diferencias es el hecho que antes de 2008 no se tenía a disposición la determinación de los anticuerpos anti-aquaporina4 en nuestro país, por lo que probablemente se excluyeron casos potenciales que tuviesen epifenómenos autoinmunes habiendo considerando estos como una etiología potencial, así como aquéllos casos que pudieran confundirse con esclerosis múltiple. Creemos además que el hecho de no contar con el estudio serológico no permitió documentar formas limitadas o asociadas a enfermedades autoinmunes excluyéndose de esta manera casos potenciales. Aun así llama la atención la alta frecuencia de pacientes con un curso monofásico y con un fenotipo NMO como presentación inicial, lo cual no sólo contrasta con nuestros resultados sino además con los reportados en otras poblaciones a nivel mundial, que si bien podrían cumplir con los criterios actuales para el diagnóstico de la enfermedad, no excluye la posibilidad de que cursen con etiologías distintas. Esta última observación es de recalcar no representa una limitante exclusiva del estudio de Rivera. Para nuestro estudio, de igual manera, no podemos descartar que

alguno de los pacientes que aún no cuentan con estudio serológico en realidad correspondan a otras etiologías. En los últimos años se ha observado que un porcentaje significativo de los pacientes incluidos en estudios descriptivos de neuromielitis óptica pueden cursar en realidad con una enfermedad etiológicamente distinta. Son de reciente descripción los hallazgos de otro tipo de autoanticuerpos en pacientes seronegativos, tal y como es el caso de la presencia de anticuerpos anti-MOG en un subgrupo de estos pacientes. Sin embargo, también habrá de tener en cuenta que la seronegatividad en un paciente puede estar dada por la limitación de las técnicas empleadas actualmente para la detección de anticuerpos anti NMO, por lo que seguramente será necesario buscar técnicas que mejoren la detección de aquellos pacientes con títulos bajos. Por lo que con todo esto actualmente seguimos enfrentando limitaciones para ser contundentes con el diagnóstico en pacientes seronegativos o que sólo cumplen con los criterios clínicos e imagenológicos para el diagnóstico de la enfermedad. Ahora otra limitante importante con para el diagnóstico serológico es el tiempo para la obtención de resultados, dado que el procesamiento de las muestras se realiza fuera de nuestro país el tiempo de espera puede llegar a ser mayor a 12 meses, tiempo en que pudiera retrasarse el inicio de tratamiento.

Al comparar las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de nuestra población con otros estudios descriptivos (Wingerchuck, Kitley, Mealy, Collongues y Bichueti) encontramos que el tiempo de duración de la enfermedad fue discretamente mayor para nuestro estudio (84 meses vs 75 meses, Kitley). El evento inicial en nuestra población fue similar a lo reportado por Kitley para la población en Reino Unido (mielitis transversa con extensión longitudinal 43%, neuritis óptica 41%, neuritis óptica y mielitis 4%, síntomas de tallo/encefálicos 5% vs mielitis con extensión longitudinal 44%, neuritis óptica 48%, otros –síntomas de tallo/cerebral- 8%) y discretamente diferente a lo reportado por Mealy en Estados Unidos (mielitis 50%, neuritis óptica 35% y neuritis óptica y mielitis 10%). Bichueti en Brasil reporta frecuencias mayores para la presentación de neuritis óptica y mielitis (24%), con un 42% para mielitis y 34% para neuritis óptica. En general, aún

con las diferencias en las frecuencias reportadas es de notar que para todos los estudios el cuadro inicial más común fue el episodio aislado de mielitis o neuritis, con poca frecuencia para la combinación de neuritis óptica y mielitis. El fenotipo más frecuente en nuestra población fue el de NMO 76%, comparándose dicha frecuencia con lo reportado para la población afro-caribeña en la serie de Kitley 75%, con frecuencias menores para las poblaciones caucásica y blanca 44%vs53%. Se observa este mismo comportamiento para el curso de la enfermedad donde predomina el curso recurrente con frecuencias entre 86-94% vs 88% en nuestro estudio. Para nuestra población el ataque inicial de neuritis óptica fue unilateral en el 92%, con presencia de amaurosis hasta en el 67% de los casos; en mielitis las principales manifestaciones clínicas fueron de tipo mixto (sensitivo y motor) en un 45%, con síntomas exclusivamente sensitivos (por ejemplo, dolor de tipo funicular en miembros torácicos) en un porcentaje similar. El síntoma motor predominante fue paraparesia en el 67%. Esto se reflejó en un EDSS inicial para el primer evento de 3.0 y final de 2.0, que representa una discapacidad mínima. Un hallazgo en el estudio fue la relación entre el síntoma inicial y la edad de inicio con una $p=0.001$, presentándose la neuritis óptica como principal síntoma inicial en la población más joven y mielitis en población mayor. Este hallazgo es comparable a lo encontrado por Kitley y colaboradores. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el síntoma inicial y EDSS final ($p=0.15$) lo que nos haría suponer que en los pacientes de mayor edad que tienden a debutar con cuadros de mielitis se alcanza un EDSS similar en un tiempo más corto en relación con pacientes que debutaron más jóvenes con neuritis óptica. Al hacer la evaluación del tratamiento en el primer evento observamos que sólo el 68% de los pacientes recibieron tratamiento en agudo, siendo la metilprednisolona el fármaco más comúnmente empleado en el 94% de los casos, con una mediana de dosis de 3 gr (3 bolos). Sólo se instauró algún tipo de tratamiento de mantenimiento en 11 pacientes y fue principalmente a base de esteroides orales en esquemas de dosis decrecientes. Considerando la posibilidad de que la instauración pronta de tratamiento se asociaría con una reducción del EDSS

final, observamos que no se encuentran diferencias cuando se comparan el tratamiento inicial con el EDSS final ($p=0.28$). Para estas estimaciones habrá de considerarse que una limitante importante en nuestro estudio fue el tamaño pequeño de la muestra, sin embargo, otra posibilidad es que existan además otros factores que más allá del tratamiento que determinen el EDSS final. La tasa anualizada de recaídas y la tasa anualizada de progresión fueron de 1.0 y 0.6 respectivamente, encontrándose una tasa anual de recaídas similar a la de otras poblaciones como la caucásica y afrocaribeña, e igual a la reportada para la población latina en Brasil, con una tasa de progresión menor a la documentada para estos últimos que fue de 0.9. En relación a la frecuencia de enfermedades autoinmunes y epifenómenos observamos una mayor frecuencia en nuestra población, donde, como se señaló previamente la frecuencia observada para la presencia de autoanticuerpos sin enfermedad autoinmune fue del 84%, con ANAs como principal autoanticuerpo encontrado con títulos por encima de 1:320 en el 36% con 6 casos con enfermedad autoinmune documentada. En la población brasileña se reporta un 34% de positividad para ANAs, y 28% en la cohorte de los Estados Unidos. En esta última población se encontró al igual que la nuestra presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo en 30%, es de señalar, que en nuestro caso la mayoría de los pacientes con bandas oligoclonales en LCR tenían presentes además en suero. Finalmente en cuanto a las características imagenológicas los hallazgos en nuestra población son similares a los reportados con un 32% (vs 38% Bichuetti) para lesiones en sustancia blanca y 52% para lesiones en médula espinal siendo el segmento cervicotorácico el más comúnmente afectado. A nivel del tallo encefálico las lesiones en el bulbo raquídeo son predominantes 32%, casi el doble de lo observado en la población de estudio de Bichuetti 17%. En cuanto al estado de portador de anticuerpos antiaquaporina 4, actualmente en nuestro estudio se contó con 13 pacientes seropositivos, cuando se compararon la edad de inicio, síntoma inicial, EDSS inicial y final, tasa anualizada de progresión, tasa anual de recaídas, número de recaídas, autoinmunidad, características de LCR e imagenológicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el grupo de indeterminados. Finalmente en relación al curso de

la enfermedad se observa que conforme transcurren las recaídas de la enfermedad tiende a disminuir la frecuencia con que se observan los episodios de neuritis óptica y amaurosis con un incremento en la frecuencia de los episodios de mielitis. Esta tendencia que también se observa en la población de Kitley, sin embargo, cuando se realiza el análisis no existen diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia observada de neuritis óptica y mielitis entre el primer brote y el resto de las recaídas, para lo cual habrá de considerarse que el número de pacientes varía entre cada brote y los mismos no son representativos de cada individuo. Tampoco hubo relación entre los síntomas presentados y el EDSS durante el brote y posterior al mismo. En relación al EDSS se observa que a partir del tercer brote existe limitación para la marcha con una mediana del EDSS posterior al evento de 4.0, con una media de tiempo desde el inicio de la enfermedad de 2.2 años. A partir de este evento el EDSS se incrementa de 1.0 a 1.5 para los siguientes eventos, con una mediana de 6.0 al quinto evento. Comparando con el análisis de Collongues y colaboradores, el tiempo para alcanzar un EDSS de 4.0 y 6.0 fue de 7 y 10 años respectivamente. En el caso de los pacientes que debutaron con mielitis el tiempo para alcanzar un EDSS de 4.0 y 6.0 fue menor, transcurriendo 5 y 8 años.

En cuanto al número de pacientes sin tratamiento de mantenimiento al momento de las recaídas fue reduciéndose de forma gradual, con casi un 70% de los pacientes con tratamiento al momento de la presentación del tercer brote. Es de notar que pese a esto continua la progresión de la enfermedad reflejada por el deterioro del EDSS. Dado la poca cantidad de pacientes con que cuenta nuestro estudio y la falta de información fiable de aquellos pacientes que con tratamiento no presentaron brotes es difícil establecer el efecto real del tratamiento sobre el EDSS. Aunque al obtener la mediana de las dosis de los principales fármacos empleados al momento de la recaída se observan dosis relativamente bajas de azatioprina de acuerdo a lo recomendado de 2.5 -3.0 mg/kg/día, observándose una tendencia al incremento de dosis tras el evento, con una dosis media de 100 mg/día.

9. Conclusiones

Las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas son similares a lo reportado en otros estudios descriptivos, con NMO como el fenotipo más frecuente y un curso recurrente como la forma predominante. En nuestro estudio se encontró una mayor frecuencia de epifenómenos autoinmunes en relación a lo reportado en otras poblaciones. El síntoma inicial se relaciona con la edad, con neuritis óptica como síntoma predominante en pacientes jóvenes. En el curso de la enfermedad los síntomas que caracterizan las recaídas no fueron un factor determinante para el EDSS final. Pese a la instauración creciente de tratamiento de mantenimiento durante el curso de la enfermedad se sigue observando progresión de la enfermedad.

10. Bibliografía

1. Bichueti DB, Oliveira EML, Souza NA, Rivero RLM y Gabbai AA. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognosis factors. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 613-619.
2. Bichueti DB, Oliveira EML, Souza NA, Rivero RLM y Gabbai AA. Neuromyelitis optica treatment, analysis of 36 patients. *Arch Neurol* 2010; 67 (9). 1131-1136.
3. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, y cols. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001; 56; 507-514
4. Constanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF y cols. Azathioprine, tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011; 77: 659-666.
5. Collonges N, Marignier R, Zéphir H y cols. Neuromyelitis optica in France. A multicenter study of 125 patients. *Neurology* (2010); 74: 736-742.
6. De Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, y cols. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* 2002; 197: 57-61.
7. Ghezzi A, Bergamaschi r., Martinelli V, y cols. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol* 2004; 251:47-52.
8. Jacob A, Mckeon A., Nakashima I, y cols. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 0; 1-9.
9. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P y cols. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; 131: 3072-3080
10. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B y cols. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicenter study of 175 patients. *Journal of Neuroinflammation* 2012; 9: 1-17.

11. Kitley J, Leite MI, Nakashima I y cols. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012; 135: 1834-1849
12. Lana-Peixoto MA y Callegaro D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica - evidences for a new definition-. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70 (10): 807-813.
13. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ y cols. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-2112.
14. Lyer A., Elson L., Appleton R. y Jacob A. A review of the current literatura and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*
15. Mandler R, Ahmed W, y Dencoff J. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1999; 51: 1219-1220
16. Marignier R., De Seze J, Vukusic S, y cols. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis óptica: a French experience. *Mult Scler* 2008; 14:440-445.
17. Mata S y Lolli F. Neuromyelitis óptica: an update. *Journal of Neurological Sciences* 2011; 303: 13-21.
18. Miller D, Weinshenker B, Filippi M., y cols. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008, 14: 1157-1174.
19. Morrow JM y Wingerchuck DM. Neuromyelitis óptica. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2012; 32: 154-166
20. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, y cols. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60 :382-387.
21. Papadopoulos MC y Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis óptica. *Lancet Neurol* 2012; 11: 535-44.

22. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, y cols. Optic neuromyelitis síndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 429-435
23. Rivera JF, Kurtzke J, Booth VA y Corona T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis óptica) in Mexico. *J Neurol* 2008; 255: 710-715
24. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis óptica. *Neurology* 2006; 66: 1485-1489.
25. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ y Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis óptica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-15
26. Wingerchuck DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis óptica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848-853.