

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"DR MANUEL VELASCO SUÁREZ"

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-RADIOLÓGICAS DE PACIENTES CON NEUROMIELITIS
ÓPTICA O DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA
SERONEGATIVOS AL ANTICUERPO AQP4 VS PACIENTES CON SEROPOSITIVIDAD AL
ANTICUERPO AQP4: UN ESTUDIO COMPARATIVO"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

P R E S E N T A:
DR. EMMANUEL ANTONIO LUNA

TUTOR DE TESIS
DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.

JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

POR QUE CON SU TENACIDAD, SACRIFICO Y SABIDURIA SON MI EJEMPLO DE VIDA EN ESTA LARGA CARRERA.

A MI ESPOSA SARA MARINA

MI MOTIVADORA POR EXCELENCIA, MI COMPLEMENTO PERFECTO Y EL AMOR MI VIDA.

A MI HIJA CARLA VICTORIA

LA ALEGRIA DE MIS DIAS, LA INOCENCIA DE MI SER, LA ESPERANZA DE MI VIDA

A MIS HERMANOS RUTH DE C, JESÚS, MARÍA C. Y JOSÉ

NUESTROS CAMINOS HAN SIDO DIFERENTES PERO CON UN MISMO OBJETIVO, AGRADEZCO LA CONFIANZA Y EL APOYO QUE ME HAN OTORGADO.

A TODOS LOS **PACIENTES Y MAESTROS** QUE SON PARTE DE ESTE CIRCULO DE APRENDIZAJE.

A DIOS

NO POR ESTE TRABAJO, SINO POR QUE ME HICISTE PARTICIPE DE ESTA GRAN FAMILIA.

DR. PABLO LEON ORTIZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

DR. JOSE DE JESUS FLORES RIVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA

DR. JOSE DE JESUS FLORES RIVERA
TUTOR DE TESIS

MAESTRO EN CIENCIAS GILBERTO ISAAC ACOSTA CASTILLO
ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

| | |
|----------------------------|--------|
| RESUMEN | Pag.5 |
| ANTECEDENTES | Pag.6 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | Pag.12 |
| HIPÓTESIS | Pag.13 |
| OBJETIVOS | Pag.14 |
| JUSTIFICACIÓN | Pag.15 |
| METODOLOGÍA. | Pag.16 |
| RESULTADOS | Pag.19 |
| DISCUSIÓN | Pag.29 |
| CONCLUSIÓN | Pag.29 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | Pag.33 |
| ANEXOS | Pag.36 |

RESUMEN

La neuromielitis óptica (NMO) es un trastorno inflamatorio severo del sistema nervioso central (CNS), que afecta predominantemente a los nervios ópticos y la medula espinal. Existen formas limitadas de la enfermedad conocidas como trastornos del espectro NMO. La mayoría de los pacientes con NMO y muchos con NMOsd tienen auto anticuerpos contra el canal de agua acuaporina - 4 (AQP4-Ab), los cuales son responsables del mecanismo fisiopatogénico de la enfermedad. Sin embargo, como en algunas enfermedades neurológicas como la miastenia gravis, existen pacientes que presentan seronegatividad para el anticuerpo contra AQP4; la falta de un biomarcador dificulta el diagnóstico y el manejo en estos pacientes. Muchos médicos perciben estos pacientes como similares a los seropositivos al anti-AQP4 ofreciéndoles un tratamiento similar, en algunos estudios los NMOSD seronegativos sobresalen algunas manifestaciones clínicas que difieren de las de los NMOSD seropositivos.

En los últimos años se han realizado diferentes determinaciones de anticuerpos contra antígenos específicos en pacientes con anticuerpos anti- AQP4 seronegativos, uno de ellos es el anticuerpo contra la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (anti -MOG), observándose una presentación clínica y una severidad diferente a los positivos contra AQP4. Aunque el anticuerpo anti-AQP4 es un importante patógeno en la NMO, algunos pacientes con NMO no se puede confirmar la seropositividad de los anticuerpos, incluso a través de ensayos con alta sensibilidad.

En México, existe poca información sobre las características clínico-imagenológicas de la población de pacientes con NMO seropositivos y menor aun de aquellos pacientes que son seronegativos al anticuerpo anti-AQP4.

Este estudio reunirá información de los pacientes diagnosticados con NMO o NMOsd independientemente del seroestado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez entre 2004 al 2015, con la finalidad de describir las características de cada uno de los grupos.

ANTECEDENTES

La Neuromielitis óptica (NMO) es un trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC) sumamente incapacitante de etiología autoinmune y que predominantemente afecta a los nervios ópticos y la médula espinal [1]. La NMO se asocia con anticuerpos séricos contra aquaporina 4, la cual es el canal de agua más abundante en el SNC [2]. Estos anticuerpos (denominados también NMO IgG) participan directamente en la patogénesis de la enfermedad. La clínica de la NMO fue definida por Wingerchuk et al [7] y comprende un cuadro de neuritis óptica (NO) y mielitis de forma simultánea, o casos de mielitis y NO en que los dos sucesos no se desarrollan simultáneamente pero si sucesivamente, y por ultimo formas limitadas o incompletas tales como eventos únicos o recurrentes de mielitis longitudinalmente extensa (LETM) o NO recurrente [7]. Más raramente, los pacientes pueden presentar encefalitis tallo cerebral u otras alteraciones.

A diferencia de la esclerosis múltiple (EM) la neuromielitis no presenta variaciones importantes en la prevalencia a nivel mundial, en México se estima una tasa de prevalencia provisional de alrededor de 1 por cada 100.000 habitantes [3].

Al igual que en otras enfermedades neurológicas autoinmunes tales como la miastenia gravis, existe un subgrupo de pacientes que son seronegativos. Hay indicios de que los casos seropositivos y los seronegativos pueden diferir con respecto a la presentación clínica o el pronóstico [4,5]. La mayoría de los estudios de NMO son recientes, tomando en cuenta que los anticuerpos anti AQP4 fueron descubiertos en el 2004 y por ende información científica no es tan amplia como el de otras enfermedades neurológicas [1, 6], esto hace complejo poder determinar las características de un grupo de pacientes en función al estado serológico anti - AQP4, cabe mencionar que los actuales estudios en este rubro tienen un número relativamente pequeño de pacientes [4,5]. Por otra parte, los estudios con una población adecuada en su mayoría son caucásicos [12].

Las lesiones medulares de la NMO seropositiva por lo general implican la parte cervical y típicamente se presentan como mielitis longitudinalmente extensa (LETM), con una longitud de 3 o más segmentos vertebrales, aunque un reciente estudio menciona que hasta un 14 % de los pacientes inicialmente tendrán una mielitis transversa corta [8]. La mielitis causada por la NMO, a diferencia de la ocasionada por la esclerosis múltiple (EM), se presenta como una mielitis transversa total que clínicamente se manifiesta con tetraparesia (plejía) o paraparesia (plejía) y un nivel sensorial bien definido con disfunción esfinteriana, en la etapa crónica puede estar acompañada de disestesias y paroxismos de espasmos tónicos en el tronco y las extremidades. La lesión puede extenderse hacia el tronco cerebral y causar náuseas, singulto intratable o alteración respiratoria.

En estudios recientes se han documentado diversos anticuerpos en pacientes con NMO o NMOsd seronegativos al anticuerpo anti AQP4, sobre todo el anticuerpo contra la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (anti -MOG) y se ha observado una cierta evolución favorable con una mejor respuesta al tratamiento en relación con los pacientes con NMO/ NMOsd con anticuerpos AQP4 seropositivos [9]

Los continuos avances en la comprensión de la fisiopatología de la NMO con el uso de técnicas de resonancia magnética más avanzadas y el desarrollo de ensayos de anticuerpos anti-AQP4 más sensibles con disponibilidad más amplia, ha permitido que los investigadores en todo el mundo hayan dado lugar a un cambio profundo y rápido en el concepto del espectro de NMO. La identificación de un gran número de los pacientes con seropositividad AQP4-IgG que no cumplen con la definición de 2007 de NMO sugiere que una gama más amplia de presentaciones clínicas tienen que ser incluidas en un ampliado espectro de NMO. El creciente número de comunicados ("los casos de NMO atípicos") en donde los pacientes con estado AQP4-IgG seropositivos han tenido cuadros clínicos atípicos con síntomas que se relacionan a encefalopatía, disfunción hipotalámica o la implicación del tallo cerebral, que ocurrieron antes del desarrollo de NO o mielitis, o bien como un fenómeno clínico aislado sin neuritis óptica o mielitis , sugiere que la definición del 2007 del espectro de NMO está en la necesidad de la expansión.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se basa en los resultados de la resonancia magnética de encéfalo y medula espinal, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), así como pruebas específicas que ayudan a definir el diagnóstico como la presencia de IgG contra AQP4.

Sin embargo, en muchos de los pacientes que desarrollan los síntomas, el anticuerpo AQP4 es negativo y por lo tanto, no cumplen la aceptada definición de NMO o enfermedad de Devic. Algunos de ellos presentarán un segundo episodio de la enfermedad o incluso se pueden convertir en seropositivos durante el curso de su enfermedad.

Por lo tanto sería altamente adecuado si todos estos pacientes (seropositivos y seronegativos) pudieran ser reconocidos como parte de un espectro amplio de NMO con fines de tratamiento específico que pueda prevenir un ataque posterior que pudiera potencialmente ser incapacitante. Lesiones típicas de RM de NMO puede considerarse como un apoyo alternativo para el diagnóstico de NMOSD en todos aquellos pacientes con neuritis óptica, mielitis y lesiones del tallo cerebral con un comportamiento recurrente, sobre todo en aquellos pacientes con síntomas secundarios a disfunción hipotalámica o síntomas de encefalopatía [10] .

Espectro Ampliado de neuromielitis óptica [10]

Condiciones con al menos 1 de los siguientes:

Neuritis óptica, individual, recurrente, bilateral o simultánea

Mielitis longitudinalmente extensa mielitis (≥ 3 segmentos vertebrales)

Síntomas del tallo cerebral recurrentes

Síntomas hipotalámicos recurrentes

Síntomas cerebrales recurrentes

Además, al menos 1 de los siguientes:

Estado sérico positivo al AQP4-IgG

Lesiones RM cerebral típicos de neuromielitis óptica

Cabe mencionar que la mayoría de los estudios utilizan la clasificación de Wingerchuk 2006 y 2007 para clasificar el espectro de NMO [7,20].

Estudios recientes reportan que los pacientes con NMO o NMOSD seronegativos exhiben diferentes características clínicas a los pacientes seropositivos al anticuerpo AQP4. Estos estudios revelan que los NMOSD seronegativos pueden incluir enfermedades que imitan a la NMO pero que implican mecanismos neuro-patológicos distintos, concluyéndose entonces que las respuestas al tratamiento así como el pronóstico a largo plazo deberán analizarse por separado de aquellos con anti- NMO seropositivos [11,12]

Los anticuerpos antiacuaporina 4 se diagnosticaron inicialmente mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), con una sensibilidad de 58 a 76% y especificidad del 85 - 99% para NMO. Se han estudiado otras técnicas incluidos los ensayos basados en células (CBA), radioinmunoprecipitación con fluoroinmunoprecipitación (FIPA) e inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Las sensibilidades y especificidades de los ensayos son diferentes y el patrón de oro está aún por dilucidar [13,14].

Los primeros informes de las metodologías de ensayos de anticuerpos AQP4 incluyen: inmunofluorescencia indirecta con rodajas de cerebro de ratón e inmunoprecipitación (reportándose sensibilidades del 33 a 76%), ensayos de AQP4- basados en células transfectadas (reportando sensibilidad de hasta 80%) y, más recientemente, ELISA y citometría de flujo.

Actualmente un reciente estudio comparó seis métodos de ensayo. Las sensibilidades más altas se produjeron mediante ensayos de detección de la unión de IgG a las células que expresan AQP4 recombinante con citometría de flujo cuantitativa en 77% (ensayos basados en la unión de IgG a las células HEK 293 transfectadas con AQP4) o la observación visual con 73% (CBA: ensayo basado en observación visual de células con fluorescencia). El ensayo de inmunoprecipitación de fluorescencia (FIPA) con 53 % y el ensayo de inmunofluorescencia basada en tejidos (IIF: inmunofluorescencia indirecta) con 48 %. Los ensayos comerciales CBA y ELISA (especificidad del 100%) produjeron sensibilidades de 68% y 60% respectivamente, y una sensibilidad del 72% cuando se utilizan en combinación, como se muestra en la **tabla 1** [14].

Table 1 Sensitivity and specificity of 6 aquaporin-4-IgG assays^a

| | NMO (n = 35) | NMOSD (n = 25) | Total (n = 60) | Controls (n = 86) | Sensitivity | Specificity | ROC-AUC |
|---------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------|-------------|---------|
| IIF | 17 | 12 | 29 | 0 | 48.3 | 100.0 | 0.742 |
| FACS | 25 | 21 | 46 | 0 | 76.7 | 100.0 | 0.883 |
| CBA-O | 24 | 20 | 44 | 0 | 73.3 | 100.0 | 0.867 |
| ELISA-R (5.0) | 18 | 18 | 36 | 0 | 60.0 | 100.0 | 0.800 |
| FIPA-O | 16 | 16 | 32 | 0 | 53.3 | 100.0 | 0.767 |
| FIPA-M | 16 | 16 | 32 | 2 | 53.3 | 97.7 | 0.755 |

Abbreviations: AUC = area under the curve; CBA = cell-based assay; FACS = fluorescence-activated cell sorting; FIPA = fluorescence immunoprecipitation assay; IgG = immunoglobulin G; IIF = indirect immunofluorescence; M = Mayo; NMO = neuromyelitis optica; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; O = Oxford; R = RSR/Kronus; ROC = receiver operating characteristic curve.

^a Results for blinded study of 146 samples on 6 assays with calculated sensitivities and specificities. The final column is a measure of assay accuracy.

El análisis sérico es generalmente más sensible que las pruebas del líquido cefalorraquídeo (LCR); un análisis del LCR debe reservarse para pacientes en los que un alto índice de sospecha para una NMOSD sigue siendo a pesar de evaluación serológica negativa. Aunque la NMO-IgM es patogénicamente interesante parece carecer de sensibilidad y especificidad clínica [15]. Los niveles de proteína glial ácida fibrilar (31 GFAP) se han observado en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes en la fase aguda de NMO, estos niveles son marcadamente elevados en comparación con los pacientes con EM, indicando astrocitolisis masiva en la fisiopatología de la NMO, estableciéndose que podría servir como un marcador de diagnóstico de NMO en paciente con NMO-IgG seronegativos [16].

En relación al tratamiento de NMO dos documentos de consenso sobre el tratamiento de la NMO se han publicado por paneles de expertos. El fundamento de la terapia de la NMO es minimizar la discapacidad neurológica tratando los ataques agudos y previniendo las exacerbaciones futuras (tabla 2). Las terapias agudas están diseñadas para minimizar las lesiones y acelerar la recuperación, mientras que las terapias preventivas se centran en la reducción de la frecuencia y la severidad de ataque. Desde progresión de la enfermedad en ausencia de recaída clínica es rara en NMO, tratamientos beneficiosos limitará la acumulación de lesión neurológica permanente en los individuos afectados.

El tratamiento de los ataques agudos generalmente están dados por la metilprednisolona intravenosa (MPIV) y el intercambio de plasma, actualmente son los tratamientos estándar para las exacerbaciones agudas de la NMO. Los corticosteroides tienen una gran variedad de efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, incluyendo reducción de linfocitos y monocitos circulantes; disminución de la expresión de moléculas de adhesión celular y metaloproteinasas; y la transcripción alterada de citoquinas proinflamatoria.

En general, la MPIV (1 g) se administra una vez al día durante 3 a 5 días, si los síntomas no mejoran claramente, la plasmaféresis será el tratamiento a seguir realizándose cada dos días durante un máximo de cinco recambios. Series casos han reportado beneficios de terapia con inmunoglobulina intravenosa e infusión ciclofosfamida en pacientes con NMO.

El tratamiento preventivo se aplica normalmente después del primer ataque. Desafortunadamente, los estudios de intervención con nivel de evidencia I o II no están disponible todavía; por lo tanto, las decisiones de tratamiento preventivo se hacen típicamente después de balancear los mejores datos disponibles sobre la eficacia clínica, los efectos negativos a corto plazo y a largo, las condiciones de comorbilidad, los factores de riesgo asociados a la enfermedad, el estado funcional y el tratamiento previo. Las posibles predictores de la discapacidad en pacientes con NMO incluyen sexo masculino, etnia afrocaribeña o asiática, inicio de la enfermedad en edad temprana, tetraparesia en el primer ataque de mielitis y más de un ataque mielitis en el primer año.

Curiosamente, los agentes más comúnmente utilizados, azatioprina, micofenolato y rituximab, se dirigen principalmente linfocitos y parecen disminuir la enfermedad sin efectos consistentes sobre los títulos de AQP4-IgG. Los fármacos más utilizados para la prevención son varios y se describen en la siguiente tabla [17].

Table 2 Commonly used NMO treatments in adults

| Treatment | Typical dose | Mode of action |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>For acute exacerbation</i> | | |
| Methylprednisolone ⁶⁰ | 1 g daily, for 3–5 days | Multiple |
| Plasma exchange ^{57–60} | Five to seven cycles | Depletion of AQP4-IgG and cytokines |
| Intravenous immunoglobulin ^{61,126} | 0.7 g/kg for 3 days; treatment period 8 weeks | Multiple |
| Cyclophosphamide ⁶² | 2 g daily for 4 days | Inhibits mitosis |
| <i>Relapse rate reduction</i> | | |
| Prednisolone ⁶⁴ | 2–20 mg daily | Multiple |
| Rituximab ^{74–80,180,181} | For example, 1 g at day 1 and day 14, repeat every 6 months (optional: monitoring of CD19 counts) | Anti-CD20, B-cell depletion |
| Plasma exchange ⁶⁵ | Immunosuppression | Depletion of AQP4-IgG and cytokines |
| Cyclophosphamide | 2 g daily for 4 days | Inhibits mitosis |
| Azathioprine ^{66, 68,180} | 2.5–3.0 mg/kg daily | Blocks synthesis of adenine and guanine |
| Mycophenolate ^{69,180} | 750–3000 mg daily | Inhibits inosine monophosphate dehydrogenase, primarily the type II isoform found in T cells and B cells |
| Mitoxantrone ^{71,102} | Initiation with 12 mg/m ² monthly for 3–6 months, maintenance with 6–12 mg/m ² every 3 months; maximum cumulative dose of 120 mg/m ² | Intercalates DNA, inhibits mitosis |
| Methotrexate ⁷⁰ | 7.5–25 mg once weekly | Folic acid antagonist |
| Cyclosporine A ⁶⁴ | 2–5 mg/kg daily | Inhibits T cells |
| <i>Harmful in NMO or insufficient safety data</i> | | |
| IFN β ^{101–104} | NA | Harmful in NMO |
| Fingolimod ^{114,115} | NA | Might be harmful in NMO (insufficient data) |
| Natalizumab ^{106,107} | NA | Might be harmful in NMO (insufficient data) |

Abbreviations: AQP4, aquaporin-4; CD20, B-lymphocyte antigen CD20; NA, not applicable; NMO, neuromyelitic optica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de NMO en varios estudios oscila de 0,5 a 4 por 100.000 habitantes, en México es de 1 por cada 100.000 habitantes. La incidencia de la NMO en las mujeres es hasta 10 veces mayor que en los hombres. En NMO puede ser monofásica en 1 a 10 % de los pacientes, pero comúnmente es de tipo recurrente, las mujeres predominan sobre los hombres por 5: 1 a 10: 1. La edad media de aparición es de 32 a 41 años, pero los casos se describen en los niños y adultos mayores.

La frecuencia de la NMO puede ser excesiva en poblaciones no caucásicas en todo el mundo, incluidos los africanos, los asiáticos orientales y los latinoamericanos, entre los cuales la esclerosis múltiple convencional es rara.

La NMO es una enfermedad que conlleva una alta morbilidad en personas jóvenes económicamente activas, el estudio de la misma en nuestro país es altamente relevante para este grupo de población.

Existen varios estudios que han propuesto que una seropositividad al anticuerpo anti AQP4 en pacientes con NOM y NMOSD conlleva un factor de recurrencia y por ende un peor pronóstico. Sin embargo pueden haber diferencias en el pronóstico con relación a este biomarcador debiéndose tomar en cuenta muchas variables que podrían tener cierto grado de relación como son la raza, los métodos de detección, el estado social y los tratamientos empleados entre otras.

A nivel mundial son pocos los estudios que han comparado la NMO y la NMOSD según el estado sérico del anticuerpo anti AQP4, en México será el primero y en Latinoamérica será un estudio de relevancia.

Con este estudio se conocerán las características clínicas de los pacientes con esta enfermedad según el estado sérico del anticuerpo, lo que puede dar una pauta para la realización de algunos otros marcadores, estandarizar un diagnóstico y otorgar un mejor tratamiento.

HIPÓTESIS

Hi:

Los pacientes con NMO o los desordenes del espectro NMO seropositivos al anticuerpo AQP4 tendrán indicadores clínico – imagenológicos de mayor severidad que los sujetos seronegativos al anticuerpo AQP4.

OBJETIVOS

1.- General.

Determinar las características demográficas generales, clínicas y paraclínicas asociadas a los trastornos del espectro NMO en una población mexicana de forma estratificada según el estado serológico de anticuerpos AQP4.

2.- Específicos.

- 1.- Conocer las características de sexo y edad de cada uno de los grupos.
- 2.- Describir la afectación clínico – topográfica del primer episodio.
- 3.- Determinar las características de la IRM de encéfalo y medula espinal en cada uno de los grupos.
- 4.- Conocer la severidad de la enfermedad al inicio, un año después, y en la última evaluación clínica con las escalas EDSS, ASIA y Log MAR.
- 5.- Determinar la tasa anual de recaída en cada uno de los grupos.
- 6.- Identificar las características de LCR en cada grupo.
- 7.- Conocer el número de hospitalizaciones y los días de internamiento en cada uno de los grupos.
- 8.- Determinar la frecuencia de complicaciones severas definidas como sepsis y uso de asistencia mecánica ventilatoria.

JUSTIFICACIÓN

En México existen muy pocos estudios de NMO o de los trastornos del espectro NMO dirigidos a conocer las características de la enfermedad en la población.

La frecuencia de la NMO es alta en todo el mundo, sobre todo en poblaciones no caucásicas, incluyéndose los africanos, los asiáticos orientales y los latinoamericanos.

Esta enfermedad conlleva una alta morbilidad en personas jóvenes económicamente activas, es la segunda enfermedad más frecuente en la consulta externa de la clínica de enfermedades desmielinizantes, es la primera enfermedad desmielinizante con mayor índice de hospitalización y por ende mayor costo en los servicios de salud.

A nivel mundial son pocos los estudios que han comparado la NMO según el estado sérico del anticuerpo anti acuaporina 4 (AQP4). En México será el primer estudio en adultos con esta enfermedad de forma estratificada y en Latinoamérica será un estudio de alta relevancia. El conocer el estado sérico del anticuerpo en esta enfermedad puede dar una pauta para la realización de algunos otros marcadores, estandarizar un diagnóstico y otorgar un mejor tratamiento.

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS es el principal centro de referencia a nivel nacional de enfermedades neurológicas, es el centro con mayor número de pacientes con NMO, por lo cual es el lugar idóneo para recabar información acerca de esta enfermedad, pudiéndose obtener una muestra representativa para un estudio de alto poder estadístico que pueda analizar las características clínicas de los pacientes con NMO o NMOSD estratificándolos en función al estado serológico del anticuerpo AQP4 y poder demostrar diferencias clínicas, radiológicas y de pronóstico.

La institución cuenta con pruebas sensibles como el ensayo basado en observación visual de células con fluorescencia (CBA) e inmunofluorescencia indirecta (IFI) que permiten estratificar serológicamente a los pacientes con NMO - NMOSD.

No obstante este estudio podría ser la base para dirigir en el futuro una investigación para la búsqueda de algún otro anticuerpo dirigido contra alguna proteína específica de la mielina del SNC sobre todo en aquellos pacientes con seronegatividad al anticuerpo AQP4.

Por lo antes mencionado, este estudio cobra relevancia en la investigación de la enfermedad en nuestra población.

METODOLOGÍA

Diseño

Según la clasificación de Feinstein (Feinstein, 1995) para la arquitectura de la investigación , el estudio queda resumido de la siguiente manera.

Descriptivo

Longitudinal

Retrospectivo

Analítico

Cohorte retrospectiva.

Con base en revisión de expedientes que se obtuvieron a partir de la clave G36.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10.

Población y muestra

Se incluyeron los expedientes registrados con la clave G36.0 de pacientes ingresados con el diagnóstico de neuromielitis óptica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía desde el año 2004 hasta el 2015, obtenidos de consulta externa, urgencias y hospitalización.

El diagnóstico del espectro de NMO fue basado en lo siguiente:

NMO era el paciente que cumplía los criterios de NMO por Wingerchuk 2006.

NMOsd era el paciente que cumplía los criterios de NMOsd por Wingerchuk 2007

Seropositivos (NMOsd AQP-pos) se definió como pacientes que tenían anticuerpos AQP4-positivo, con formas limitadas de neuromielitis óptica (neuritis o mielitis):

1. Eventos idiopáticos únicos o recurrentes de mielitis longitudinalmente extensa (lesión de medula espinal mayor a 3 segmentos vertebrales vistos por IRM)
2. La neuritis óptica: recurrente o simultánea bilateral.

Seronegativos (NMOsd AQP4-neg) se definió como pacientes que cumplían criterios Wingerchuk 2007 pero que eran negativos para el anticuerpo AQP4.

Criterios de inclusión

Enfermos con diagnóstico de neuromielitis óptica o desordenes del espectro NMO.

Pacientes mayores de 18 años.

Expediente clínico completo.

Haber tenido dos consultas por año desde su apertura de expediente.

Por lo menos una IRM de encéfalo y médula espinal con contraste según el diagnóstico.

Pacientes con resultado de una muestra sérica de anti AQP4 por IFI, CBA kit o ELISA.

Historia clínica completa.

Criterios de exclusión.

Fueron pacientes con mielitis, neuritis o encefalitis cuyo etiología haya sido infecciosa, parainfecciosa, neoplásica, por esclerosis múltiple, autoinmune sistémica (LES, AR...), por vasculitis primaria o secundaria (Behcet, Sjögren, Wegener...).

Variables.

De la hoja de recolección de datos se obtuvieron variables **cualitativas** como son: el tipo de afección desmielinizante (NMO vs NMOSD), el tipo de mielitis, forma de presentación inicial (mielitis, neuritis óptica, ambas...) género, grado de déficit motor, tratamiento empleado, anomalías en encéfalo, predominio de células en LCR, presencia de bandas oligoclonales, presencia o ausencias de infecciones concomitantes, grado de severidad en los PESS y PEV.

Las variables **cuantitativas fueron**: la edad actual, la edad al iniciar la enfermedad, duración de la enfermedad, número de ataques, tasa de anual recaída, media de EDSS al inicio, un año después y en la última evaluación, número de lesiones en medula espinal, grado de afección de la agudeza visual con la escala Log MAR, número de hospitalizaciones y escala de Rankin.

Análisis Estadístico

Se realizará una estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, utilizando medias y desviación estándar para variables cuantitativas y valores absolutos con porcentajes para variables cualitativas. Los datos serán analizados con el programa SPSS IBM versión 20.0. Se aplicará la prueba t de Student y la prueba de Mann-Whitney para datos cuantitativos y prueba de Chi-cuadrada y la prueba exacta de Fisher para datos cualitativos. Todos los valores de p menores 0.05 serán considerados estadísticamente significativos.

Pruebas realizadas para la detección del anticuerpo anti acuaporina 4.

1.- Ensayo basado en observación visual de células con fluorescencia (CBA)

El CBA se realiza actualmente con un kit (EUROIMMUN, AG, Lübeck, Alemania). El kit CBA utiliza células transfectadas HEK 293 con AQP4 humana recombinante de larga duración, isoforma M1, para detectar anticuerpos de tipo AQP4 usando las células HEK 293 como sustrato control. De acuerdo con las instrucciones del fabricante [18], 25 µL de suero diluido de 1:10 se aplicó a las laminillas del tejido ratón o HEK. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente, las laminillas se lavaron y fue añadida la anti globulina humana marcada con fluoresceína. La fluorescencia se observó bajo un microscopio después de 30 min de incubación. El anticuerpo AQP4 fue considerado positivo si el citoplasma de las células transfectadas AQP4 mostraban un patrón de tinción fluorescente plano, liso, fino o granular.

2.- Ensayo de inmunofluorescencia indirecta basada en tejidos (IFI)

Este ensayo se realiza de acuerdo con el método descrito en la literatura [19], que utiliza un sustrato compuesto de tejido de ratón (cerebelo, mesencéfalo y el riñón). Los anticuerpos AQP4 se detectan usando un anticuerpo de cabra conjugado con fluorescencia de IgG humana. El suero se proyecta en una concentración de 1: 120. La reactividad del anticuerpo se considera positivo cuando el patrón de tinción es evidente en los espacios de Virchow-Robin, los vasos piales, los microvasos de la capa molecular y la capa granular del cerebelo, así como la sustancia blanca o en los vasos piales y subpiales del mesencéfalo. .

3. Inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Esta prueba se realizó en otras instituciones con el método reportado en la literatura

Clasificación de las lesiones del encéfalo y la médula espinal.

Las imágenes de la resonancia magnética cerebral fueron clasificadas como normales, parecidas a esclerosis múltiple (EM), parecidas a NMO , parecidas a EMDA e inespecíficas , además se determinó las zonas del encéfalo en donde se encuentran dichas lesiones.

Esta clasificación fue determinada por neurólogos expertos en enfermedades desmielinizante. Las lesiones parecidas EM se definieron como lesiones en lugares considerados típicos para esclerosis múltiple (es decir, periventricular, yuxtacortical, cuerpo calloso e infratentorial); se definió como parecidas NMO las lesiones que rodean al cuarto ventrículo, hipotálamo o acueducto cerebral con o sin pequeñas lesiones profundas de la sustancia blanca. Las lesiones profundas en núcleos grises o lesiones de la sustancia blanca con características confluentes y de la misma edad se definieron como parecidas a encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA). Una lesión inespecífica era aquella sin alguna característica para las lesiones previamente mencionadas que tiene un predominio en la sustancia blanca.

Las lesiones de la IRM de médula espinal fueron evaluadas por el número de segmentos afectados, el segmento medular afectado (cervical, torácico, lumbar o una combinación de estas), se determinó la ubicación espacial de la lesión en un corte axial y sagital en fase T2, así como la presencia o ausencia de hipodensidad en la médula espinal que refuerce o no al medio de contraste en la fase T1.

RESULTADOS

De un total de 164 pacientes identificados en la base de datos del servicio de clínica desmielinizante, 100 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (ver figura 3). De los pacientes seleccionados la razón de mujeres: hombres fue de **5.7:1** (N = 100), el 85 % de la población total perteneció al sexo femenino y sólo 15 % al sexo masculino sin mostrar diferencias según el seroestado. La edad media de la población fue de 45.6 años. La edad del inicio de los síntomas fue significativamente menor en el grupo de pacientes seropositivos al anti AQP4 con 36.4 en relación al grupo de seronegativos con 41.2 años ($p < =0.058$). ver *Tabla 1*.

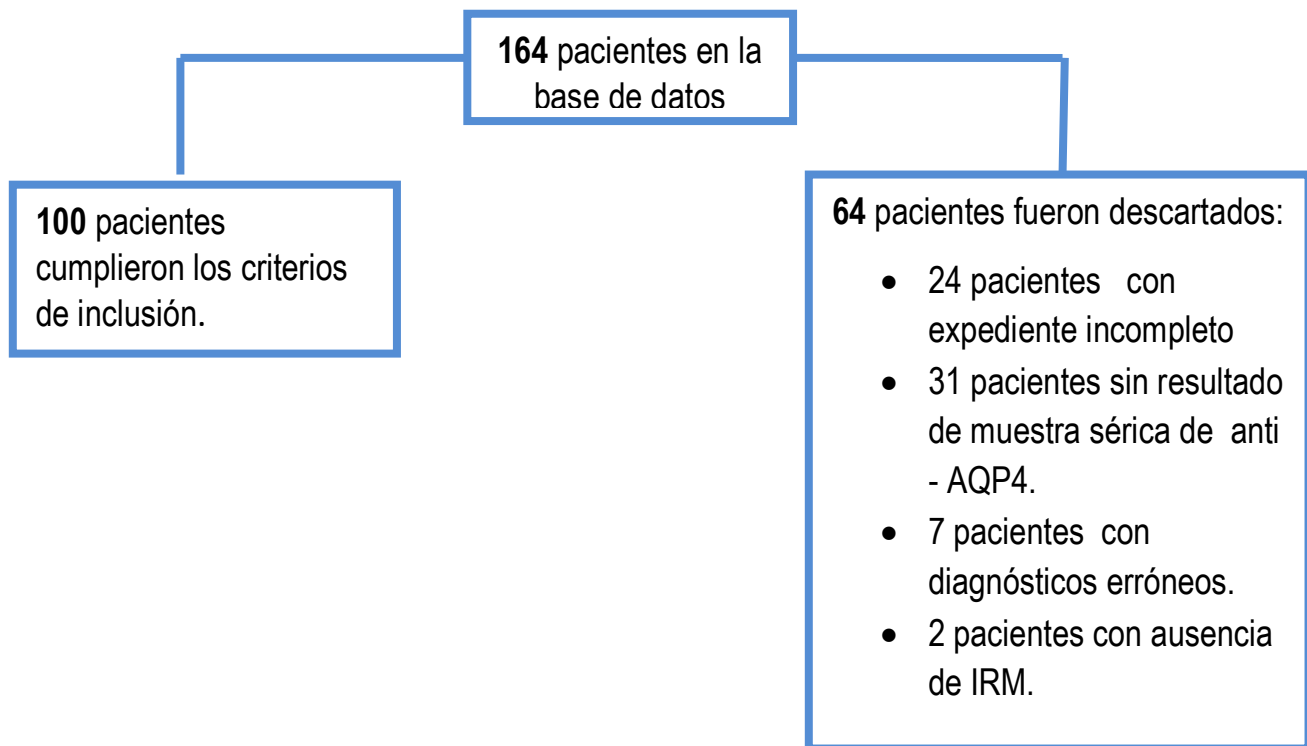


Figura 3. Visión general de la selección de los pacientes

Clasificación por diagnóstico del espectro de neuromielitis óptica.

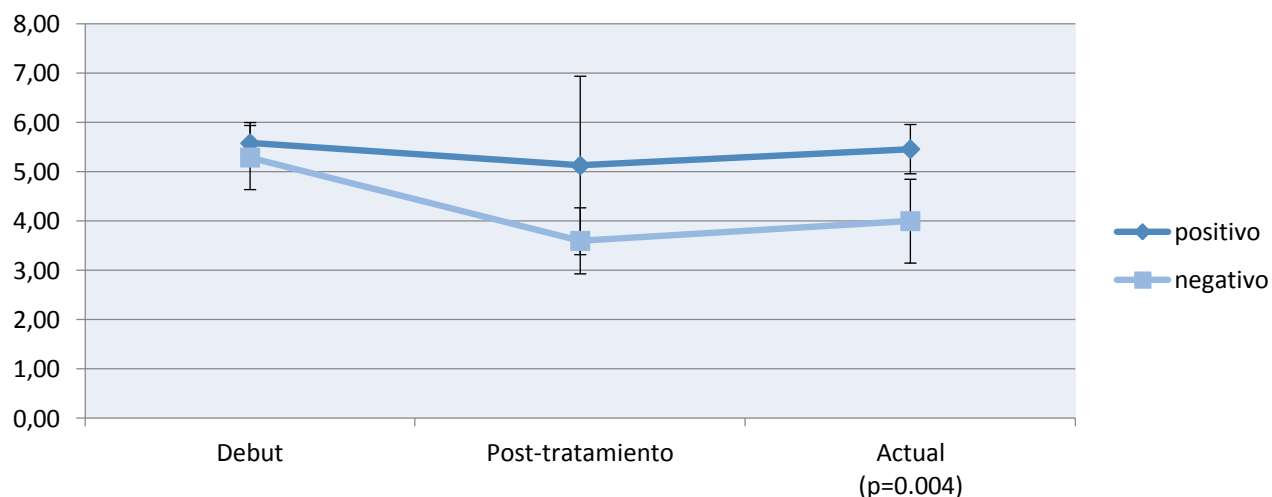
De la población 70 % (n=70) cumplían con los criterios para NMO y 30% (n= 30) para NMOsd, el diagnóstico de NMO fue mayor en el grupo de seropositivos y el diagnóstico de NMOsd en el grupo seronegativos, mostrando significancia estadística ($p < 0.001$). El promedio de años de la enfermedad en la población total fue de 7.7 años, siendo mayor en el grupo de seropositivos con 8.3 vs 6.0 ($p < 0.049$). Ver tabla 3

Evaluación clínica del grado de afectación medular y de la agudeza visual

No hubo diferencias en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés) en el debut y en post tratamiento a un año, pero si hubo diferencias en la EDSS de la última revisión clínica descrita como actual, observándose una menor puntuación en los pacientes seronegativos con un promedio de 4.0 vs 5.5 para los seropositivos ($p = 0.004$).

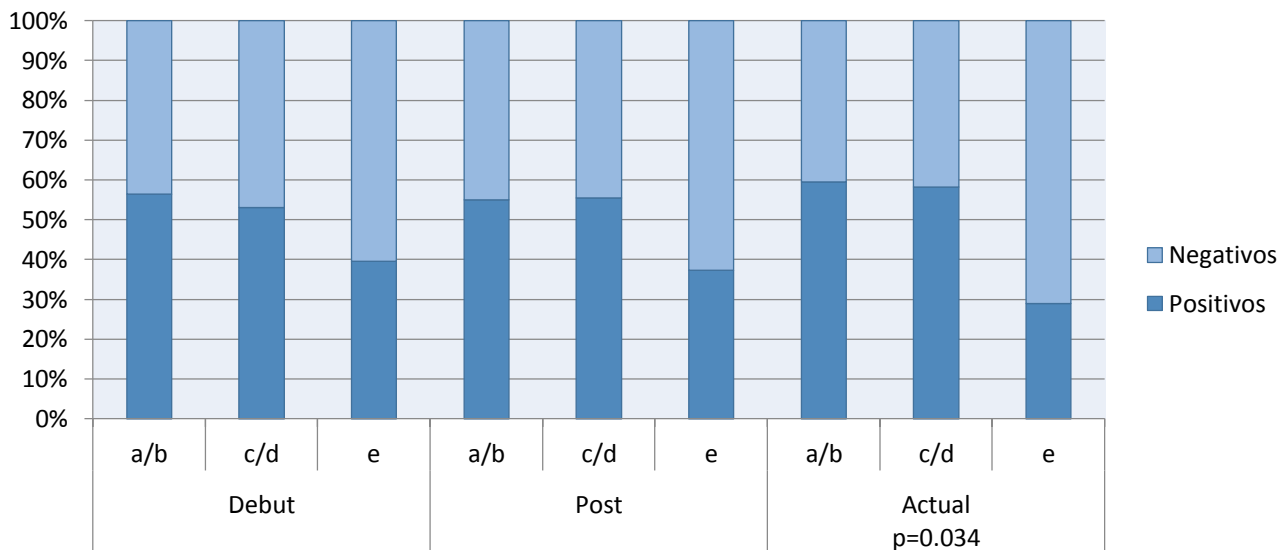
Ver figura 4 y tabla 3.

Figura 4. EDSS inicial, postratamiento y actual según seroestado.



La afectación de la medula espinal evaluada con la escala de la Asociación Americana de Lesión de la Medula Espinal (ASIA por sus siglas en inglés) no mostró diferencias entre ambos grupos en el debut y en el post-tratamiento. En ambos grupos independientemente del seroestado, predominó la categoría C y D de la clasificación, lo que indica una preservación motora incompleta por debajo de la lesión. El ASIA actual que al igual que en la EDSS correspondió a la última evaluación realizada, mostró diferencia significativa entre grupos, observándose mayor recuperación medular en los pacientes seronegativos ($p=0.031$) ver figura 5. La discapacidad de la enfermedad medida con la escala Rankin demostró que existe una moderada a severa discapacidad (categoría 4 y 5) en el grupo de los seropositivos en relación a los seronegativos ($p = 0.031$). Al valorar por diagnóstico del espectro de NMO, sin importar el estado serológico se observó que las puntuaciones del EDSS en el debut, post- tratamiento y en la última revisión así como el ASIA actual se presentó con mayor grado de severidad en la población clasificada como NMO con diferencias significativas en relación a los pacientes con NMOsd. Ver tabla 3 y 4

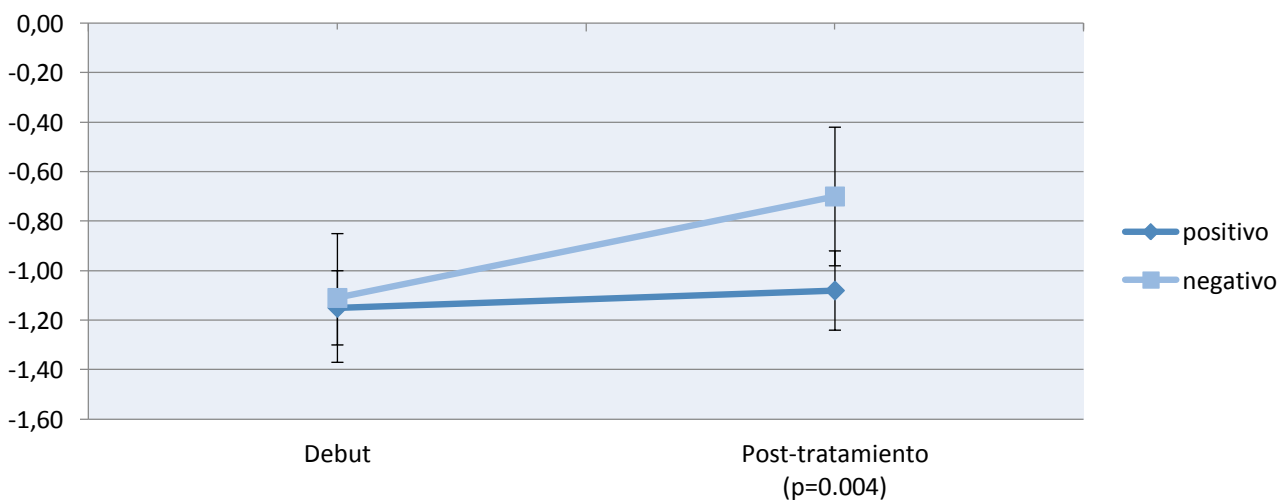
Figura 5.-Escala de ASIA en el inicio, en el postratamiento y actual según seroestado



Agudeza visual.

La agudeza visual en el debut de la neuritis óptica uní o bilateral no mostró diferencias entre ambos grupos, presentándose en ambos grupos un promedio Log MAR de -1.1 (20/200 a 20/400) (p= 0.789). Este resultado presentó diferencia en la última evaluación visual observándose mayor afectación visual en el grupo de pacientes seropositivos con Log MAR de -1.1 (20/200 a 20/400) vs -0.7 (20 /100) ver figura 6. En ambos grupos sin importar el resultado sérico, el debut y la última evaluación visual tuvieron resultados desfavorables para los pacientes clasificados como NMO (p=0.005 y p < 0.001 respectivamente). Ver tabla 3

Figura 6. LogMAR al inicio y post- tratamiento según seroestado.



| Tabla 3. Distribución de variables socio demográfica y clínicas según el seroestado. | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------|
| | | Positivo | Negativo | Total | Valor p |
| Sexo %(n) | Femenino | 85.9 (61) | 82.8 (24) | 85.0 (85) | 0.688 |
| | Masculino | 14.1 (10) | 17.2 (5) | 15.0 (15) | |
| Edad inicio promedio (DE) | | 36.4(12.4) | 41.2(10.8) | 37.8(12.1) | 0.058 |
| Edad actual promedio (DE) | | 45.0(12.6) | 47.0(11.7) | 45.6(12.3) | 0.450 |
| Estado serológico %(n) | Positivo | 80.3 (57) | 44.8 (13) | 70.0 (70) | <0.001 |
| | Negativo | 19.7 (14) | 55.2(16) | 30.0 (30) | |
| EDSS al inicio, promedio (DE) | | 5.6 (1.8) | 5.3 (1.7) | 5.5 (1.8) | 0.460 |
| EDSS post promedio (DE) | | 5.1 (7.7) | 3.6 (1.8) | 4.7 (6.5) | 0.117 |
| EDSS actual promedio (DE) | | 5.5 (2.1) | 4.0 (2.2) | 5.0 (2.2) | 0.004 |
| ASIA al inicio %(n) | A/B | 26.8 (19) | 20.7 (6) | 25.0 (25) | 0.454 |
| | C/D | 50.7 (36) | 44.8 (13) | 49 (49) | |
| | E | 22.5 (16) | 34.5 (10) | 26 (26) | |
| ASIA pos-tratamiento %(n) | A/B | 8.5 (6) | 6.9 (2) | 8.0 (8) | 0.290 |
| | C/D | 69.0 (49) | 55.2 (16) | 65.0 (65) | |
| | E | 22.5 (16) | 37.9 (11) | 64.0 (64) | |
| ASIA actual %(n) | A/B | 25.4 (18) | 17.2 (5) | 23.0 (23) | 0.034 |
| | C/D | 57.5 (41) | 41.4 (12) | 53.0 (53) | |
| | E | 16.9 (12) | 41.4 (12) | 24.0 (24) | |
| Rankin actual %(n) | 0.Ningún síntoma | 2.8 (2) | 13.8 (4) | 6.0 (6) | 0.031 |
| | 1.Discapacidad mínima | 16.9 (12) | 37.9 (11) | 23.0 (23) | |
| | 2.Discapacidad leve | 21.1 (15) | 20.7 (6) | 21.0 (21) | |
| | 3.Moderada | 21.1 (15) | 10.3 (3) | 18.0 (18) | |
| | 4.Discapacidad moderadamente severa | 25.4 (18) | 10.3 (3) | 21.0 (21) | |
| | 5.Discapacidad severa, | 12.7 (9) | 6.9 (2) | 11.0 (11) | |
| LogMar debut promedio (DE) | | -1.1 (0.6) | -1.1 (0.7) | -1.1 (0.6) | 0.789 |
| LogMar actual promedio (DE) | | -1.1 (0.7) | -0.7 (0.7) | -1.0 (0.7) | 0.020 |

EDSS: Escala Ampliada del Estado de Discapacidad ASIA= Escala de la Asociación Americana de Lesión de la Medula Espinal, LogMAR = log del ángulo mínimo de resolución. DE=Desviación estándar

| Tabla 4.Comparación de los puntajes promedio (desviación estándar) en EDSS al inicio, post-tratamiento y actual según el espectro y seroestado. | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|------------------|
| | NMOsd- | NMO- | NMOsd+ | NMO+ | Valor p |
| EDSS al inicio | 4.9(1.7) | 5.7 (1.7) | 5.1 (2.0) | 5.7 (1.7) | 0.384 |
| EDSS Post-tx | 3 (1.8) | 4.4 (1.5) | 3.7 (2.4) | 5.5 (8.4) | 0.514 |
| EDSS actual | 3.5(2.3)* | 4.7 (2.0) | 4.1 (2.4)* | 5.8 (1.9) | <0.001 |

Valor p correspondiente a la prueba de análisis de varianza.

*Diferencias significativas cuando se compara en la prueba *post-hoc* Bonferroni, al comparar con el grupo de NMO+

EDSS= Escala Ampliada del Estado de Discapacidad

Post- tx : post- tratamiento con 3 a 5 pulsos de metilprednisolona intravenosa

Tipo de prueba.

La prueba que más se realizó en nuestra población de estudio fue la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con 51%, seguido de ensayos basados en células (CBA kit) con 47 % y solo en 2 pacientes se realizó inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), repartiéndose una para cada grupo. Al comparar por grupos, la IFI fue la prueba que más se realizó en los seropositivos al anti- AQP4, y el CBA kit para los pacientes seronegativos al anti- AQP4. Ver tabla 5

Tabla 5 .Tipo de prueba serológica para la determinación del anti- AQP4.

| Tipo de prueba %(n) | IFI | 64.8(46) | 17.2(5) | 51.0(51) | <0.001 |
|---------------------|---------|----------|----------|----------|--------|
| | CBA kit | 33.8(24) | 79.3(23) | 47.0(47) | |
| | ELISA | 1.4 (1) | 3.5 (1) | 2.0 (2) | |

IFI=Ensayo de inmunofluorescencia indirecta basada en tejidos CBA kit= en observación visual de células con fluorescencia, ELISA:= Inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Presentación clínica

Al comparar la presentación del cuadro clínico inicial, no se encontraron diferencias entre grupos, en la segunda manifestación clínica hubo una tendencia para el grupo de seropositivos de tener simultáneamente neuritis óptica y mielitis, sin mostrar diferencias significativas. Ver tabla 6

Tabla 6 .Tipo de presentación clínica en el debut y en la segunda manifestación.

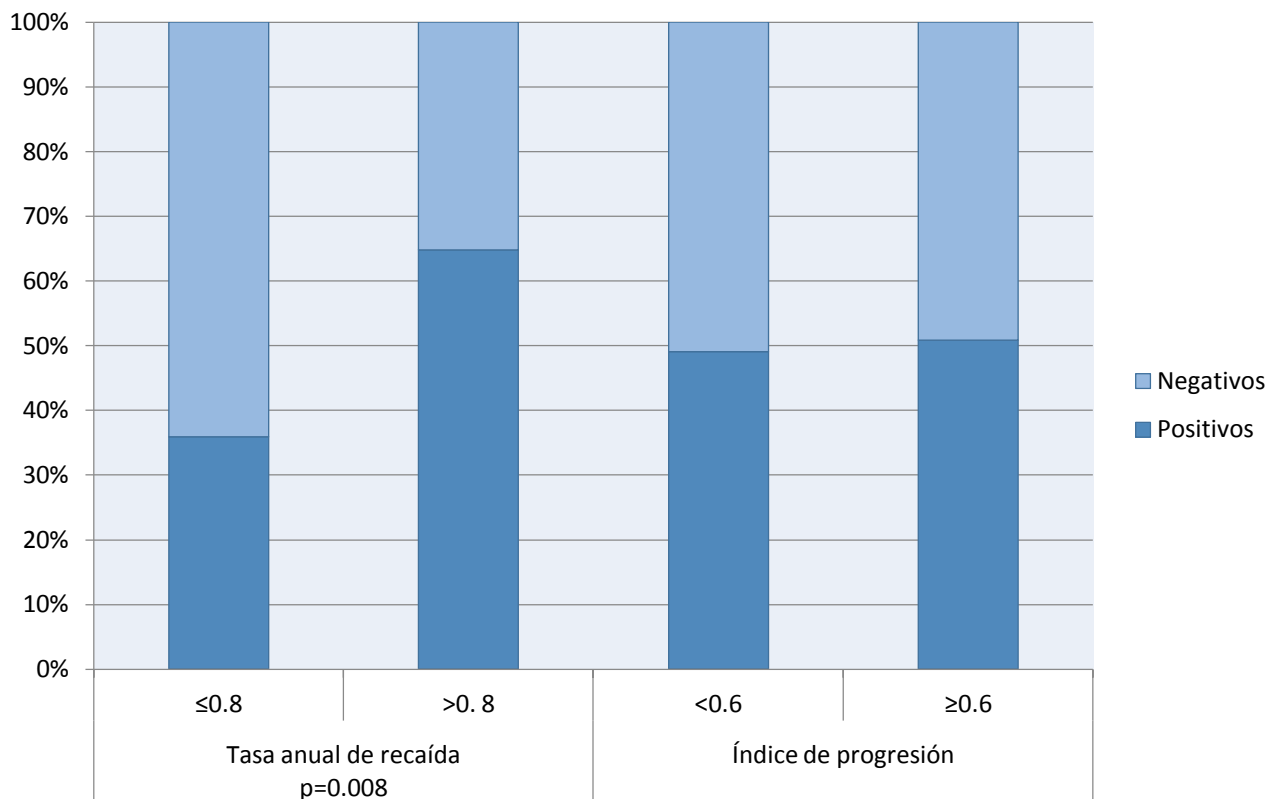
| | Tipo de presentación | Positivos | Negativos | Total | Valor de p |
|------------------------------------------|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Presentación clínica %(n) | Mielitis | 31.0 (22) | 37.9 (11) | 33.0 (33) | 0.847 |
| | NO-Mielitis | 7.0 (5) | 3.5 (1) | 6.0 (6) | |
| | NO | 52.1 (37) | 48.3 (14) | 51.0 (51) | |
| | Clínica de tallo/Singulto | 9.9 (7) | 10.3 (3) | 10.0 (10) | |
| Tipo de neuritis inicial | Unilateral | 76.2 (32) | 87.7 (13) | 79.9 (79) | 0.694 |
| | Bilateral | 11.9 (5) | 6.7 (1) | 10.5 (6) | |
| | Neuritis y mielitis simultánea | 11.9 (5) | 6.7 (1) | 10.5 (6) | |
| Segunda manifestación %(n) | Neuritis | 31.4 (22) | 37.9 (11) | 33.3 (33) | 0.454 |
| | Mielitis | 57.1 (40) | 55.2 (16) | 56.6 (56) | |
| | NO-Mielitis | 7.1 (5) | 0.0 (0) | 5.1 (5) | |
| | Otras | 4.3 (3) | 6.9 (2) | 5.1 (5) | |
| Tiempo segunda manifestación (años) %(n) | 1 | 33.8 (24) | 41.4 (12) | 36.0 (36) | 0.495 |
| | 2 | 46.5 (33) | 48.3 (14) | 47.0 (47) | |
| | 3 o más | 19.7 (14) | 10.3 (3) | 17.0 (17) | |

NO= neuritis óptica, NO- mielitis = neuritis óptica y mielitis simultánea.

Frecuencia de recurrencia y años de enfermedad

El promedio de años de enfermedad fue mayor en los pacientes con seropositividad ($p = 0.049$), de la misma forma hubo un mayor promedio de brotes en este grupo de pacientes (< 0.001) y con mayor frecuencia en los pacientes diagnosticados como NMO. El 97 % de la población recibió de 3 a 5 pulsos de metilprednisolona intravenoso en el primer brote, 1 % recibió dexametasona IV con dosis no especificada y solo en 2% recibió tratamiento intravenoso desconocido. El grupo de seropositivos presentó una tasa anual de recaídas (TAR) > 0.8 , presentando diferencia con el grupo de seronegativos ($p= 0.008$), sin embargo al calcular en el índice de progresión (IP) no se observó diferencias entre los grupos. Ver figura 7

Figura 7. Tasa anual de recaída e índice de progresión según seroestado



Resultados de hospitalizaciones e infecciones.

Se observó que un 64% de la población de estudio tenía historia de hospitalización, presentándose con mayor frecuencia en los pacientes seropositivos ($p= 0.036$), observándose que en este mismo grupo había una tendencia de 2 o más hospitalizaciones ($p = 0.085$), las infecciones concomitantes se presentaron en un 28 % de la población observándose con mayor

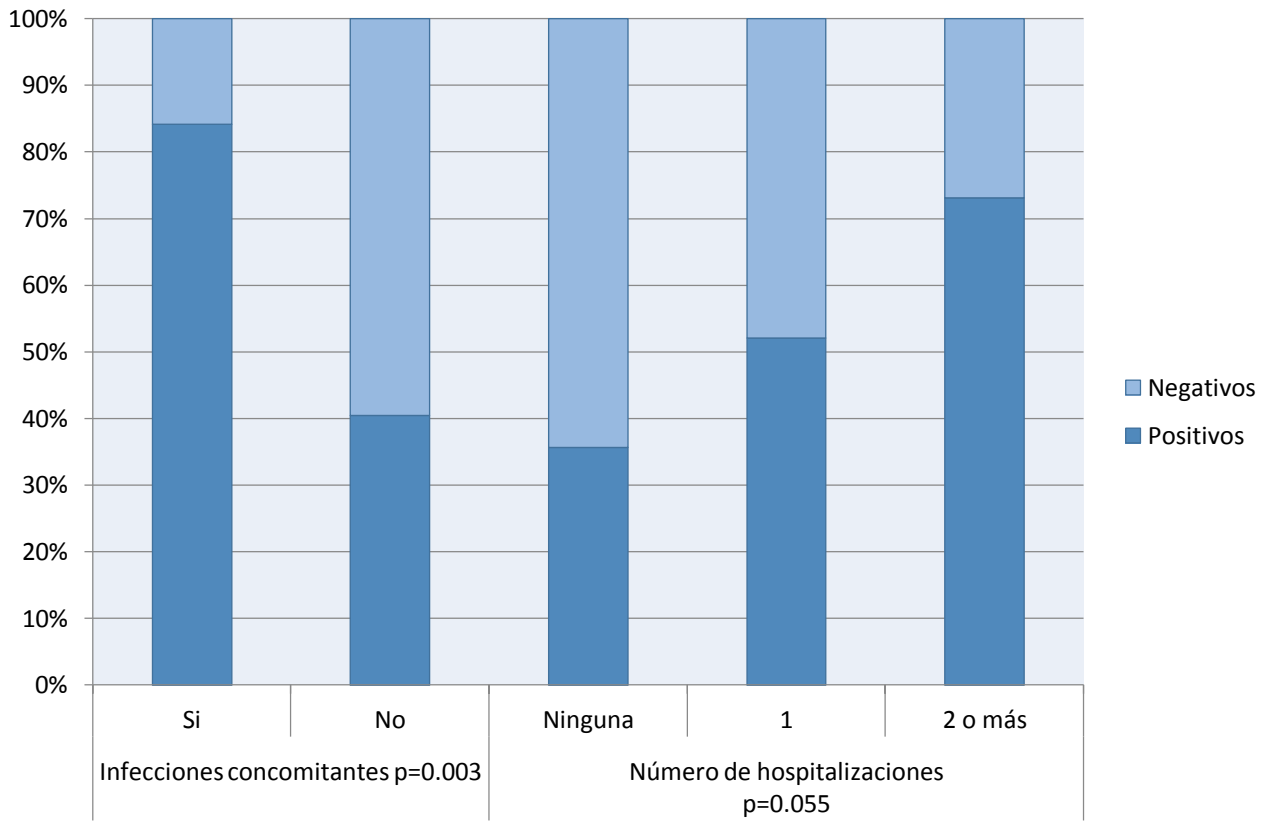
frecuencia en el grupo de los seropositivos 36,6 % vs 6.9 %.(p= 0.003), el alto porcentaje de infecciones en los seropositivos al analizarse por el tipo espectro NMO, se observó con mayor frecuencia en los pacientes clasificados como NMO. No se observó diferencia estadística en relación a los días de hospitalización, al uso de apoyo mecánico ventilatorio o hacia algún tipo de predilección infecciosa. Ver tabla 7 y figura 8, 9.

Tabla 7 Tiempo, recurrencia y severidad de la enfermedad.

| | | Positivo | Negativo | Total | Valor de p |
|-----------------------------------------|---------------|-----------|-----------|----------|------------------|
| Años enfermedad ,promedio | | 8.3(5.1) | 6.0(5.2) | 7.7(5.2) | 0.049 |
| Brotos , promedio | | 7.5(5.3) | 3.9(2.3) | 6.4(4.9) | <0.001 |
| TAR | ≤0.8 | 36.6(26) | 65.5(19) | 45.0(45) | 0.008 |
| | >0.8 | 63.4(45) | 34.5(10) | 55.0(55) | |
| IP | <0.59 | 46.5(33) | 48.3(14) | 47.0(47) | 0.870 |
| | ≥0.6 | 53.3(38) | 51.7(15) | 53.0(53) | 0.870 |
| Hospitalización %(n) | Si | 70.4 (50) | 48.3(14) | 64.0(64) | 0.036 |
| | No | 29.6(21) | 51.7 (15) | 36.0(36) | |
| Días de hospitalización %(n) | 1-5 días | 17.0(9) | 28.6(4) | 19.4(13) | 0.298 |
| | 6-10 días | 17.0(9) | 42.9(6) | 22.4(15) | |
| | 11-15 días | 26.4(14) | 14.3(2) | 23.9(16) | |
| | 16-20 días | 17.0(9) | 7.1(1) | 14.9(10) | |
| | 21-25 días | 7.6(4) | 0.0(0) | 6.0(4) | |
| | 26-31 días | 3.8(2) | 0.0(0) | 3.0(2) | |
| | Más de un mes | 11.3(6) | 7.1(1) | 10.5(7) | |
| Uso AMV %(n) | Si | 5.6(4) | 3.5(1) | 5.0(5) | 0.649 |
| | No | 94.4(67) | 96.6(28) | 95.0(95) | |
| Infecciones concomitantes %(n) | Si | 36.6(26) | 6.9(2) | 28.0(28) | 0.003 |
| | No | 63.4(45) | 93.1(27) | 72.0(72) | |
| Tipo de infección %(n) | Neumonía | 26.9(7) | 100.0(1) | 29.6(8) | 0.116 |
| | Urosepsis | 73.1(19) | 0.0(0) | 70.4(19) | |
| Número de hospitalizaciones %(n) | Ninguna | 26.8(19) | 48.3(14) | 33.0(33) | 0.055 |
| | 1 | 45.1(32) | 41.4(12) | 44.0(44) | |
| | 2 | 18.3(13) | 10.3(3) | 16.0(16) | |
| | 3 o más | 9.9(7) | 0.0(0) | 7.0(7) | |

TAR= Tasa anual de recaídas, IP = índice de progresión, AMV= apoyo mecánico ventilatorio.

Figura 8. Presencia de infecciones y número de hospitalizaciones según seroestado



Hallazgos de resonancia magnética en encéfalo.

Al evaluar el encéfalo se encontró que el 47 % de la población estudiada tenía alguna anomalía de característica desmielinizante, 57% en el grupo de pacientes seropositivos y 37.9 % en pacientes del grupo seronegativo. Un 25 % de la población presentó lesiones clasificadas como no específicas y 21.7% presentaron lesiones en la unión bulbo-cervical. No se encontraron diferencias entre ambos grupos, al evaluarse por las características de la lesión desmielinizante, no obstante se observó que los pacientes seropositivos presentan mayor carga lesional en la región infratentorial ($p=0.052$), estas lesiones en su mayoría se ubicaron en la región bulbo cervical. En el grupo de seronegativos 3 pacientes (27%) presentaron lesiones tanto supra como infratentoriales. Ver tabla 8

Hallazgos de resonancia magnética en medula espinal.

Al evaluar la medula espinal, 83% de la población presentó anormalidad en la IRM espinal, los pacientes seropositivos presentaron en relación con los pacientes seronegativos, mayor frecuencia hipointensidades de la medula espinal en la fase T1 ($p < 0.007$), mayor afectación de la sustancia gris medular en los cortes axiales ($p < 0.002$) y un promedio mayor de segmentos afectados ($p < 0.003$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en relación a la predilección de los segmentos medulares afectados, al reforzamiento post- contraste y el número total de segmentos medulares. *Ver tabla 8.*

Estudios neurofisiológicos.

Tanto los potenciales evocados somatosensoriales de las 4 extremidades (PESS) como los potenciales evocados visuales (PEV) se realizaron con mayor frecuencia en los pacientes seropositivos.

Solo el 75 % de la población de estudio tenía PESS de las 4 extremidades y no se observaron diferencias en los resultados de este estudio entre los grupos. En los resultados de los PEV no se encontraron diferencias entre los grupos en relación a la afectación de la vía visual prequiasmática uni o bilateral y en el grado de severidad. Los resultados mostraron que en ambos grupos existe un porcentaje importante de pacientes con afectación severa uni o bilateral de la vía visual prequiasmática, se observó además con mayor frecuencia estudios normales en los pacientes seronegativos ver tabla 8. Al dividir por espectro de NOM sin tomar en cuenta el seroestado, hubo mayor afectación severa uni o bilateral de la vía visual prequiasmática en el grupo clasificado como NMO ($p < 0.003$). *Ver tabla 8*

Líquido cefalorraquídeo.

El 79% ($n = 79$) de la población estudiada tenía estudio del líquido cefalorraquídeo, de estos el 36.7 % ($n = 29$) tenían hiperproteíorraquia y el 21.5% ($n = 17$) tenía pleocitosis. No hubo diferencias en estos resultados en ambos grupos, el tipo de pleocitosis que predominó en ambos grupos fue a expensas de mononucleares. Sesenta y un pacientes de la población tenían determinación de bandas oligoclonales, de estos solo el 19.6% presentaron bandas oligoclonales positivas, no hubo diferencia entre grupos. *Ver tabla 8*

Tabla 8. Características imagenológicas ,neurofisiológicas y de LCR según el seroestado

| | | Positivo | Negativo | Total | Valor p |
|----------------------------------------------|------------------------------------|----------|----------|----------|--------------|
| Anormalidad en el encéfalo %(n) | Si | 50.7(36) | 37.9(11) | 47.0(47) | 0.246 |
| | No | 49.3(35) | 62.1(18) | 53.0(53) | |
| Tipo de lesión en el encéfalo %(n) | Parecida a NMO | 14.3(5) | 9.1(1) | 13(6) | 0.602 |
| | Parecidas a EM / EMDA o LD | 14.3(5) | 18.2(2) | 15.2(7) | |
| | Extensión bulbo/cervical | 25.7(9) | 9.1(1) | 21.7(10) | |
| | No especifica | 19(16) | 6(7) | 25(23) | |
| Sitios de afección del encéfalo %(n) | Supratentoriales | 44.4(16) | 54.5(6) | 46.8(22) | 0.052 |
| | Infratentoriales | 50.0(18) | 18.2(2) | 42.6(20) | |
| | Ambas | 5.6(2) | 27.3(3) | 10.6 (5) | |
| Nivel de afección en el cordón medular %(n) | Cervical | 22.6(15) | 27.3(6) | 25.3(21) | 0.406 |
| | Torácico | 19.7(12) | 13.6(3) | 18.1(15) | |
| | Toraco-Lumbar | 1.6(1) | 9.1(2) | 3.6(3) | |
| | Cérvico - torácico | 54.1(33) | 50.0(11) | 53.0(44) | |
| Hipointensidad en T1 axial %(n) | Si | 98.4(60) | 82.6(19) | 94.1(79) | 0.007 |
| | No | 1.6(1) | 17.4(4) | 6.0(5) | |
| Reforzamiento post-contraste %(n) | Si | 53.3(32) | 47.8(11) | 51.8(43) | 0.653 |
| | No | 46.7(28) | 52.2(12) | 48.2(40) | |
| Afectación en sustancia gris medular %(n) | Si | 87.1(54) | 56.5(13) | 78.8(67) | 0.002 |
| | No | 12.9(8) | 43.5(10) | 21.2(18) | |
| Número de segmentos medulares afectados %(n) | <3 | 14(9.7) | 9(18.2) | 23(11.9) | 0.086 |
| | 3 a 5 | 42(22.6) | 9(40.9) | 51(27.4) | |
| | 6 o más | (67.7) | (40.9) | (60.7) | |
| Número de segmentos medulares afectados x±DE | | 5.8(4.9) | 3.0(3.9) | 5(4.8) | 0.003 |
| Alteración en LCR %(n) | Si | 78.9(56) | 79.3(23) | 79.0(79) | 0.961 |
| | No | 21.1(15) | 20.7(6) | 21.0(21) | |
| Pleocitosis %(n) | Si | 21.4(12) | 21.7(5) | 21.5(17) | 0.976 |
| | No | 78.6(44) | 78.3(18) | 78.5(62) | |
| Tipo de pleocitosis %(n) | PMN | 9.1(1) | 0.0(0) | 6.3(1) | 0.486 |
| | MN | 90.9(10) | 100(.05) | 93.8(15) | |
| Hiperproteíorraquia %(n) | Si | 42.9(24) | 21.7(5) | 36.7(29) | 0.077 |
| | No | 57.1(32) | 78.3(18) | 63.3(50) | |
| Bandas oligoclonales | Presencia | 17.1(7) | 25.0(5) | 19.7(12) | 0.465 |
| | Ausencia | 82.9(34) | 75.0(15) | 80.3(49) | |
| PESS %(n) | Si | 81.7(58) | 58.6(17) | 75.0(75) | 0.016 |
| | No | 18.3(13) | 41.4(12) | 25.0(25) | |
| Nivel de disfunción en PESS %(n) | Cervical | 36.8(21) | 47.1(8) | 39.2(29) | 0.392 |
| | Torácico | 7.0(4) | 0.0(0) | 5.4(4) | |
| | Cervicotorácico | 14.0(8) | 5.9(1) | 12.2(9) | |
| | Toracolumbar | 29.8(17) | 17.7(3) | 27.0(20) | |
| | Lemnisco medio | 1.8(1) | 5.9(1) | 2.7(2) | |
| | Periférico | 5.3(3) | 5.9(1) | 5.4(4) | |
| | Normal | 5.3(3) | 17.7(3) | 8.1(6) | |
| PEV %(n) | Si | 71.8(51) | 41.4(12) | 63.0(63) | 0.004 |
| | No | 28.2(20) | 58.6(17) | 37.0(37) | |
| Tipo y grado de disfunción en PEV %(n) | Unilateral leve-moderada de la VVP | 5.9(3) | 0.0(0) | 4.7(3) | 0.185 |
| | Unilateral severa de la VVP | 19.6(10) | 15.4(2) | 18.8(12) | |
| | Bilateral leve-moderada de la VVP | 15.7(8) | 7.7(1) | 14.1(9) | |
| | Bilateral severa de la VVP | 54.9(28) | 53.9(7) | 54.7(35) | |
| | Normal | 3.9(2) | 23.1(3) | 7.8(5) | |

EM = esclerosis múltiple, **EMDA** = encefalomiелitis diseminada aguda, **LD**= leucopatía difusa, **LCR**= liquido cefalorraquídeo, **PMN**= polimorfo nucleares, **MN**= mononucleares, **PESS**= potenciales evocados somatosensoriales de las 4 extremidades, **PEV**= Potenciales evocados visuales, **VVP**= Vía visual prequiasmática.

DISCUSION

En este estudio se analizan las características clínicas y paraclínicas de una cohorte retrospectiva de pacientes Mexicanos con diagnóstico de enfermedad desmielinizante del espectro NMO (NMO y NMOsd) comparándolos por el estado sérico del anticuerpo anti- AQP4 obtenidos por diferentes métodos diagnósticos (IFI, CBA o ELISA).

El género predominante como era de esperarse fue el femenino para ambos grupos, este dato es consistente con lo reportado en la bibliografía, la edad promedio fue menor en el grupo de seropositivos, lo que señala que la enfermedad es común en una población joven económicamente activa.

Los pacientes seropositivos tenían un promedio de 8.3 años, cuya diferencia con los seronegativos fue de 2.3 años más y por ende suponía mayor alteración clínica, carga lesional y mayor número de brotes.

A diferencia de otros estudios, nosotros determinamos a cada paciente el EDSS no solo en el debut de los síntomas, sino además en el post tratamiento (un año después de haber recibido tratamiento con pulsos de metilprednisolona) y en su última evaluación. En el análisis no se encontraron diferencias en la EDSS inicial y en el post- tratamiento según el seroestado, aún realizando un subanálisis y comparando con sus respectivos espectros (NMO+ vs NMO-...). En la última evaluación de la EDSS se observó que los pacientes seronegativos tienen una mejor evolución en comparación con los seropositivos, este dato corrobora lo descrito previamente en la literatura [9, 22, 23,28].

Se evaluaron por separado la neuritis y la mielitis, en esta última los resultados de la escala ASIA en el inicio, en el post-tratamiento y en su última evaluación fueron similares a la escala EDSS , se observó menos severidad para los pacientes seronegativos en la última evaluación, esto es consistente con varios estudios donde se ha demostrado que en los casos de mielitis, el tener el anti AQP4 positivo predice recurrencia y por ende mayor severidad [24], *Jarius et al*, en un estudio multicéntrico en población caucásica europea, observó que los pacientes seropositivos presentaban mayor severidad en los ataques de mielitis [12], por lo contrario *Alvarenga et al*, en un estudio Brasileño de 26 pacientes determinó que el pronóstico a largo plazo de una mielitis transversa recurrente no presenta diferencias significativas en la severidad de la disfunción de la médula espinal y en la discapacidad a largo plazo en los subgrupos positivos y negativos para AQP4 [24]. Al término de la última evaluación se adaptó la escala de Rankin modificada (usada para EVC isquémico) con la finalidad de valorar de forma global el grado de discapacidad física entre grupos; se observó que los pacientes seropositivos tienen mayor de discapacidad en relación a los seronegativos, este dato es relevante porque *Likhar* [29] en una revisión sistematizada de 7 estudios demostró que los pacientes NMO tienen mayores niveles de dolor y discapacidad, con puntuaciones de calidad de vida más bajas que los pacientes con EM.

No observamos diferencias en la forma de presentación clínica el debut y en la segunda manifestación entre grupos, a diferencia de otros estudios en donde los pacientes seronegativos al anti AQP4, sobre todo anti MOG positivos, tienen predilección a debutar con neuritis y mielitis simultánea [9, 12, 22], en nuestro estudio no se corroboró dicho hallazgo, quizá por nuestra

limitación de no tener registrada la presencia o ausencia de anticuerpos anti MOG. La alteración de agudeza visual en el cuadro inicial fue similar en ambos grupos con la escala log MAR, y solo en su última evaluación hubo diferencias significativas con mejores puntajes en el grupo de seronegativos, esta diferencia podría ser más evidente de haber usado otra clasificación por la gran cantidad de pacientes con visión de cuenta dedos, percepción de bulto, distinción de luz y amaurosis. Estos resultados son consistentes con varios estudios, *Martínez-Hernández y Dalmau* en un estudio de 51 pacientes en España evaluaron pacientes con diversos escenarios de neuritis óptica más la seropositividad de anticuerpos específicos (AQP4, MOG, GLyR) o la seronegatividad hacia los mismos, dicho estudio concluyó que los pacientes con anticuerpos positivos para AQP4 tenían mayor alteración de la agudeza visual, mientras que los pacientes con anticuerpos anti MOG tenían un resultado más favorable ,similares a la de pacientes seronegativos a cualquier anticuerpo[26].

El nuestro estudio el tipo de prueba que se utilizó con mayor frecuencia para los seropositivos fue el ensayo de inmunofluorescencia indirecta basada en tejidos (IFI) con 64,8% y para el grupo de seronegativos fue el ensayo basado en observación visual de células con fluorescencia (CBA Kit EUROIMMUN), esto tiene que ver con el tiempo del estudio, en un inicio en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía solo realizaba la IFI y mucho tiempo después también se contó con CBA kit. Ambas pruebas en la actualidad son usadas, la IFI fue descrito por *Lennon et al* [6] y aplicado en primer lugar en pacientes con NMO de la Clínica Mayo siendo uno de los métodos más utilizados para la detección de IgG-NMO. Después de esta prueba, otros métodos han sido desarrollados para mejorar la sensibilidad, basándose en la hipótesis de que el uso de tejido nervioso de ratas y material no humano como sustrato para IFI podría constituir un factor limitante. *Waters et al* [15] en un estudio multicéntrico comparó la sensibilidad y especificidad de varias pruebas, las sensibilidades más altas se produjeron mediante ensayos de detección de la unión de IgG a las células que expresan AQP4 recombinante con citometría de flujo cuantitativa, por ejemplo los ensayos basados en la unión de IgG a las células HEK 293 transfectadas con AQP4 (FACS) con 77% o bien la observación visual con 73% (CBA: ensayo basado en observación visual de células con fluorescencia). El ensayo de inmunoprecipitación de fluorescencia (FIPA) con 53 % y el ensayo de inmunofluorescencia basada en tejidos (IIF: inmunofluorescencia indirecta) con 48 %. Los ensayos comerciales CBA (como una de nuestras pruebas) y el ELISA tienen sensibilidades de 68% y 60% respectivamente, y una cuando se usan en combinación alcanzan una sensibilidad del 72%, todos los ensayos presentaron especificidad del 100 %. Si bien estos ensayos son utilizados para detectar al anti AQP4, *Tzartos et al* [21] encontró que el anticuerpo anti-AQP1 está presentes en un subgrupo de pacientes con desmielinización crónica del SNC seronegativos al anticuerpo anti AQP4, ofreciendo un nuevo biomarcador potencial para trastornos desmielinizantes del SNC.

La hospitalización fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes seropositivos, teniendo como referencia el promedio de brotes, la TAR y las infecciones concomitantes. En nuestra población el uso de algún tipo de inmunosupresor fue frecuente incluso por períodos prolongados, estos están asociados a posibles complicaciones a largo plazo incluyendo las infecciones, lo cual pudiera tener relación en el aumento de la frecuencia de infecciones en los

pacientes seropositivos. *Fan Chenga et al* [26] en un estudio retrospectivo de 87 pacientes con NMO seropositivos al AQP4 con tratamiento inmunodepresor, pudo determinar algunos factores de riesgo asociados a infecciones oportunistas, estos factores fueron: edad de inicio ≥ 40 , presencia de otras enfermedades autoinmunes e inmunosupresión crónica > 48 meses, concluyéndose que estos pacientes deben ser finamente evaluados, con la finalidad de una detección oportuna de infecciones, así como valorar la profilaxis antimicrobiana primaria y con ello reducir al mínimo el riesgo de las infecciones. Por otra parte un aumento de la TAR en la población de pacientes seropositivos, pudiera traducir que los pacientes tienen un tratamiento subóptimo o bien una mala respuesta al tratamiento actual, por lo que se deberá considerar tratamientos más específicos individualizando cada caso.

Al evaluar la IRM de encéfalo, el 47 % de la población de estudio presentó alguna anomalía desmielinizante, el grupo de pacientes seropositivos presentó significativamente mayor carga lesional en la región infratentorial, no se encontraron diferencias en algún tipo de lesión clasificada.

Asgari et al [30] en una serie de casos reportó que a diferencia de pacientes seronegativos al AQP4, los pacientes seropositivos presentaron mayor frecuencia de lesiones en el tallo cerebral, con mayor frecuencia las lesiones sintomáticas fueron del puente y bulbo raquídeo y las asintomáticas se encontraron en mesencéfalo y el diencefalo. *Pittock et al* [31] en una serie de caso de 60 pacientes con NMO reportó que el tipo de lesión más frecuente por IRM en el encéfalo era no específica para algún diagnóstico imagenológico, como lo encontrado en nuestro estudio.

Al valorar la IRM de la medula espinal se observó que el grupo de seropositivos presentó mayor número de segmentos afectados en comparación con los pacientes seronegativos, estos resultados son similares a los encontrados por *Siritho* [11] y *Sven Jarius* [12] pero difieren con lo encontrado por *Kitley et al* [9] en un subgrupo de pacientes seronegativos al anti AQP4 pero con anti-MOG positivos, donde no encontró diferencias con pacientes seropositivos al anti AQP4 en el apartado medular. Similar a lo reportado por *Douglas et al* [22], no observamos diferencias según segmento medular más afectado entre pacientes con NMO según el seroestado. Tanto *Kitley et al* [9] y *Douglas et al* [22] han reportado que los pacientes seronegativos al anti AQP4 pero positivos al anti MOG tienen mayor frecuencia de lesiones en el segmento medular bajo, limitándose al segmento lumbar y cono medular.

No se encontraron diferencias en los resultados de LCR [12]. A diferencia de otro estudio [11], el predominio de células en nuestra población de estudio fue a expensas de mononucleares, con una tendencia hacia la hiperproteíorraquia en el grupo de seropositivos.

Dentro de los estudios neurofisiológicos que se realizaron en ambos grupos (PESS de 4 extremidades y PEV), ambos estudios se realizaron con mayor frecuencia en el grupo de seropositivos, no se encontraron diferencias en el resultado de los PESS, en ambos grupos el sitio de mayor afectación fue la porción cervical de la vía sensitiva propioceptiva, lo que se correlaciona con los hallazgos de imagen por resonancia magnética, tampoco observamos diferencias entre los resultados de los PEV, pero se corroboró que independientemente del seroestado, la población de estudio tiene una disfunción severa o bloqueo de la conducción de la

vía visual prequiasmática independientemente de ser uní o bilateral. Los PESS , los PEV y los potenciales evocados motores (PEM) son instrumentos sensibles no solo para la detección de lesiones subclínicas, sino además nos proporcionan información de la severidad de una lesión y pueden determinar el pronóstico de pacientes con enfermedades neurológicas desmielinizantes, *Tsao et al* [31] en un estudio retrospectivo en 30 pacientes con NMO , observó que el tiempo de conducción central motor y sensitivo estaban prolongados , correlacionándose con mayor porcentaje discapacidad y de recaídas en estos pacientes.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones; en primer lugar al tratarse de un estudio retrospectivo la probabilidad de perder información en el tiempo es de relevancia por la falta de uniformidad en algunos registros. En segundo lugar todos nuestros pacientes habían sido referidos a nuestra institución, lo que puede ser un sesgo de referencia y por ende sobre o subestimar los resultados. En tercer lugar, reconocemos que algunas diferencias en la imagen de IRM de encéfalo y medula espinal no pueden realizarse con absoluta certeza, ya que en varios pacientes los estudios estuvieron impresos. En cuarto lugar tuvimos la complejidad de clasificar a los sujetos según la presencia del anticuerpo anti AQP4, por la diversidad de las técnicas empleadas, así como por la falta de estandarización en el momento de la realización de la prueba.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio proporciona una amplia visión general de las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con NMO según el seroestado del anticuerpo contra AQP4. Determinamos que los pacientes con diagnóstico de NMO o NMOsd seronegativos al anticuerpo AQP4 presentan diferentes características clínicas en relación a los pacientes seropositivos, ya que presentaron menor número de brotes, menor severidad en los cuadros de neuritis y mielitis en la última evaluación, poca frecuencia de infecciones concomitantes, menor número de hospitalizaciones, menor cantidad de segmentos medulares afectados y menor carga lesional de la sustancia gris medular, esto confirma que la presencia del anticuerpo anti AQP4 no solo es diagnóstico sino que además confiere pronóstico en el cuadro clínico. Consideramos que probablemente los pacientes seronegativos son un grupo heterogéneo de diferentes etiologías y presumiblemente presentan mecanismos patológicos distintos, por lo cual los pacientes con NMO- NMOsd seronegativos al anticuerpo AQP4 deben analizarse de forma separada, con la finalidad de buscar nuevos anticuerpos.

REFERENCIAS

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999, 53:1107-1114.
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004, 364:2106-2112.
3. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona V T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J. Neurol.* - May 1, 2008; 255 (5); 710-5.
4. Akman-Demir G, Tuzun E, Waters P, et al. Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J Neurol* 2011, 258:464-470.
5. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:1073-1075.
6. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004, 251:47-52.
7. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007, 6:805-815.
8. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short Myelitis Lesions in Aquaporin-4-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *JAMA Neurol.* 2015 Jan; 72(1):81-7.
9. Kitley J, Waters P, Woodhall M. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies A Comparative Study. *JAMA Neurol.* 2014 Mar; 71(3):276-83.
10. Marco A. Lana-Peixoto , Dagoberto Callegaro. The expanded spectrum of neuromyelitis optica – evidences for a new definition. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(10):807-813.
11. Siritho S , Apiwattanakul M , Nakashima I , et al. Features of anti-aquaporin 4 antibody-seronegative Thai patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: A comparison with seropositive cases. *Journal of the Neurological Sciences* 341 (2014) 17–21.
12. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *Journal of Neuroinflammation* 2012, 9:14.

13. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, et al. Antiaquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler* 2009; 15:1153–1163. 26.
14. Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J*. 2008 Sep; 15(3):99-105.
15. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012; 78:665–71.
16. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. Immunoglobulin M antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:659–63.
17. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014 Sep; 10(9):493-506.
18. Jarius S, Probst C, Borowski K, et al. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci* 2010; 291(1–2):52–6
19. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202(4):473–7.
20. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006, 66:1485-1489.
21. Tzartos J, Stergiou C, Kilidireas K. Anti-Aquaporin-1 Autoantibodies in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *PLoS ONE* 8(9): e74773.
22. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474-81.
23. Pröbstel AK¹, Rudolf G, Dornmair K. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation*. 2015 Mar 8; 12:46.
24. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, et al. Aquaporin 4 IgG Serostatus and Outcome in Recurrent Longitudinally Extensive Transverse Myelitis. *JAMA Neurol*. 2014 Jan; 71(1):48-54
25. Alvarenga MP, Alvarenga RM, Alvarenga MP et al. Anti-AQP4 antibody in idiopathic acute transverse myelitis with recurrent clinical course: frequency of positivity and influence in prognosis. *J Spinal Cord Med*. 2012 Jul; 35 (4):251-5.

26. Martinez-Hernandez E, Sepulveda M, Rostásy K. et al .Antibodies to Aquaporin 4, Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein, and the Glycine Receptor $\alpha 1$ Subunit in Patients With Isolated Optic Neuritis. *JAMA Neurol.* 2015 Feb; 72 (2):187-93
27. Chenga F , Georgea J , Rochab J, et al.. Risk factors for immunosuppression-associated infections in aquaporin-4 antibody mediated neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of Neuroimmunology.* 2014-10-15, Volume 275, Issue 1, Pages 76-77,
28. Pröbstel AK, Rudolf G, Dornmair K, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation.* 2015 Mar 8; 12:46
29. Likhari N., Dang A. Quality of Life in neuromyelitis optica: a Systematic review. *Value in Health,* 2015-05-01, Volume 18, Issue 3, Pages A287-A288
30. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST,. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol.* 2013 Apr 8;13:33.
31. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol.* 2006 Mar; 63(3):390-6.
32. Tsao WC, Lyu RK, Ro LS. Clinical correlations of motor and somatosensory evoked potentials in neuromyelitis optica. *PLoS One.* 2014 Nov 25;9(11):e11363



ANEXOS

1.- Cronograma de actividades

Primera fase mes de Septiembre - Octubre 2014

- 1.- Nombre y objetivo del protocolo de estudio
- 2.- Aceptación por el comité científico de la institución

Segunda Fase Octubre Noviembre - Mayo - del 2015

- 1.- Se seleccionó los pacientes con resultados de muestras (reactivos como no reactivos) para anticuerpo anti acuaporina 4 sérica.
- 2.- Se describieron las pruebas con las que se realizó la determinación de anticuerpos antiacuaporina 4 (1.- *Ensayo basado en observación visual de células con fluorescencia - CBA* - 2.- *Ensayo de inmunofluorescencia indirecta basada en tejidos -IFI-* y 3.- ELISA) en el INNN, así como se definieron la sensibilidad y especificidad de cada prueba según la bibliografía médica.
- 3.- Se revisaron los de expedientes clínicos completos con los criterios de inclusión del protocolo (164 expedientes).

De la hoja de recolección de datos se obtuvieron variables **cualitativas** como son: el tipo de afección desmielinizante (NMO vs NMOSD), el tipo de mielitis, la forma de presentación inicial (mielitis, neuritis óptica, ambas...) , el género, el lugar de procedencia, la ocupación, el tipo de trastorno autoinmune asociado, el grado de déficit motor, el tratamiento empleado, las anomalías en encéfalo, el predominio de células en líquido cefalorraquídeo (LCR), la presencia de bandas oligoclonales, la presencia o ausencia de infecciones concomitantes, el grado de severidad en los potenciales evocados somato sensoriales (PESS) y potenciales evocados visuales (PEV).

Las variables **cuantitativas** fueron: la edad, la edad de inicio de la enfermedad, la duración de la enfermedad, el número de ataques, la tasa de recaída anual, la media de EDSS al inicio, post-tratamiento y el actual, el número de lesiones en médula espinal, la agudeza visual, la cuenta de células en LCR, el número de hospitalizaciones, el tiempo de hospitalización, la escala Rankin, la escala ASIA.

- 4- Medición de las escalas clínicas EDSS (Escala de discapacidad ampliada), ASIA (American Spinal Injury Association), Rankin y agudeza visual para todos los pacientes que les falte en la última evaluación expediente clínico.
- 5.- Inclusión de la información en programa SPSS IBM versión 20.
- 6.- Revisión de las imágenes de resonancia magnética con expertos (Neurología de la clínica desmielinizante y neurorradiólogos del INNN), con la finalidad de clasificar los tipos de lesiones y sus características en el encéfalo y la médula espinal.

Tercera Fase Mayo- Junio 2015

- 1.- Se analizaron los datos
- 2.- se obtuvieron resultados preliminares

Cuarta Fase Julio 2015 Trabajo final.



CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo fue aprobado por el comité científico y el comité de ética en investigación. Al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo se prescindió del consentimiento informado, la información obtenida de cada expediente es confidencial y no afectó la estabilidad personal de cada paciente, cumpliéndose la normatividad derivada de la última declaración de Helsinki (Fortaleza Brasil 2013).

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- **Aporte Financiero**
 - Ninguno
- **Recursos con los que se cuenta**
 - El estudio demanda utilización de papelería para recolección de datos de las evaluaciones. Los datos serán procesados utilizando el programa SPSS.
- **Recursos a solicitar**
 - Ninguno
- **Análisis del costo por paciente**
 - Ninguno