



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**

**MANUEL VELASCO SUÁREZ**

**La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos en sujetos que debutan con mielitis y su implicación en el riesgo de recurrencia**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA**

Ángel de Jesús Vargas Sánchez

**TUTOR DE TESIS**

José de Jesús Flores Rivera



Ciudad de México, Julio 2016



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.



---

**DR. PABLO LEON ORTIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA**

---

**DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA**  
**TUTOR DE TESIS**

# ÍNDICE

<b>Sección</b>	<b>Número de Página</b>
RESUMEN	3
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
JUSTIFICACIÓN	18
METODOLOGÍA.	19
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIÓN	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXOS	39

## RESUMEN

La mielitis transversa (MT) es una entidad clínica caracterizada por una afección inflamatoria aguda o subaguda de la medula espinal, de etiología variable, infecciosa o no infecciosa. La mielitis transversa puede ocurrir dentro del contexto de distintas patologías definidas, incluyendo la esclerosis múltiple (EM), los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOsd), diversas infecciones y enfermedades reumatológicas autoinmunes. Cuando los pacientes se presentan con un evento inicial de MT el diagnóstico de una enfermedad recurrente tiene implicaciones pronósticas y puede modificar la conducta terapéutica y preventiva a seguir.

La mayoría de las formas recurrentes de mielitis están asociadas a los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOsd), de las cuales tenemos que un porcentaje de los pacientes presentan otros anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos, sean o no órgano-específicos, con frecuencias equivalentes tanto para cuadros seropositivos y seronegativos a inmunoglobulina G dirigido contra la acuaporina 4 (IgG-AQP4), lo cual es poco frecuente en las mielitis asociadas a esclerosis múltiple, formas postinfecciosas o postvacunales. Respecto a lo anterior, se ha evidenciado la presencia de anticuerpos específicos contra el sistema nervioso hasta en un 34% de los pacientes con NMOsd, y otros no órgano específicos hasta en un 30%. Lo antes mencionado tiene implicación dentro del fenotipo clínico de la recurrencia y el pronóstico en los pacientes con mielitis que presentan anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos [1,2, 8,16].

Se realizará un estudio de cohorte retrospectivo para identificar si la presencia de autoanticuerpos en pacientes mexicanos que debutan con mielitis se asocia con múltiples recurrencias tras un primer episodio y si esto tiene alguna implicación en el fenotipo de la recurrencia, pues se ha descrito en poblaciones distintas a la nuestra que lo anterior tiene implicaciones dentro del fenotipo clínico,

paraclínico e imagenológico de la recurrencia de mielitis, existiendo poca información al respecto en la población mexicana.

## ANTECEDENTES

La mielitis transversa es una entidad clínica caracterizada por una afección inflamatoria aguda o subaguda de la médula espinal, de etiología variable, infecciosa o no infecciosa. Los primeros casos de mielitis fueron descritos por primera vez en el siglo XIX, siendo la desmielinización de naturaleza inflamatoria reconocida como la causa subyacente en la encefalomielitis postvacunal fatal (asociada a vacunas contra la rabia y la viruela) en la década de 1920 [1].

En nuestros días, la incidencia anual de formas postinfecciosas o idiopáticas de mielitis transversa se estima en 1.3-8 casos por millón, sin embargo, cuando se incluye la mielitis secundaria a esclerosis múltiple, la incidencia anual se aproxima a 25 casos por millón [2].

Los avances modernos en neuroimagen diagnóstica, el análisis del líquido cefalorraquídeo y nuevas técnicas de laboratorio permiten un diagnóstico específico y el pronóstico en la mayoría de los casos de mielitis transversa. Existen criterios establecidos para el diagnóstico de mielitis transversa idiopática que incluyen características clínicas comunes a todas las etiologías potenciales de la mielitis. Fueron descritos por el Transverse Myelitis Consortium Working Group y se describen a continuación [3]:

- Desarrollo de síntomas sensitivos, motores o de disfunción autonómica atribuible a lesión en la médula espinal.
- Signos y síntomas bilaterales (aunque no necesariamente simétricos).
- Nivel sensitivo claramente definido.
- Exclusión de etiología compresiva extraaxial por resonancia magnética.
- Inflamación en la médula espinal demostrada por pleocitosis en líquido cefalorraquídeo o índice IgG elevado o reforzamiento con gadolinio en la

resonancia magnética. Si ninguno de los criterios inflamatorios se cumplen al inicio de los síntomas, repetir la resonancia magnética y punción lumbar entre 2 y 7 días más tarde

- La progresión de la sintomatología en su máximo déficit ocurre entre 4 horas y 21 días después de la aparición del inicio de los síntomas.

La mielitis transversa aguda (máximo déficit en los primeros 21 días) puede ocurrir dentro del contexto de distintas patologías definidas, incluyendo la esclerosis múltiple (EM), los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMO), diversas infecciones o formas parainfecciosas (ADEM), enfermedades reumatológicas autoinmunes y formas paraneoplásicas entre otras como la sarcoidosis . Cuando los pacientes se presentan con un evento inicial de TM, el diagnóstico de una enfermedad recurrente tiene implicaciones pronósticas y puede modificar la conducta terapéutica y preventiva a seguir, puesto que si no se utiliza la terapia inmunomoduladora apropiada o el tratamiento inmunosupresor correspondiente se pueden presentar recaídas no esperadas con la consiguiente discapacidad a largo plazo [1,4]. Sin embargo, en muchas circunstancias, la evaluación del evento inicial de mielitis transversa no produce suficiente información clínica o paraclínica para justificar el tomar una u otra decisión. De manera empírica, el paciente con un primer evento de mielitis transversa acompañado de exámenes de laboratorio normales y con una resonancia magnética de encéfalo normal o no concluyente, la ausencia de síntomas neurológicos previos y la ausencia de historia de enfermedad sistémica puede sugerir la conducta de manejo expectante para una mielitis transversa “idiopática” sin embargo, aún queda la incertidumbre sobre una posible recurrencia no prevista [1,4].

En estudios previos se han identificado algunos biomarcadores asociados con recurrencia, por ejemplo, se ha descrito que los pacientes con mielitis transversa recurrente tienden a tener niveles séricos menores de vitamina D durante la presentación del evento que aquellos con enfermedad monofásica [5].

Del mismo modo, la presencia de anticuerpos anti-Ro (SS-A) ha sido asociada a formas recurrentes de mielitis transversa [6]. Es bien sabido que un primer episodio de mielitis transversa que se presenta con lesiones cerebrales típicas en la resonancia magnética, aun sin clínica a otros niveles, y la presencia de actividad inflamatoria en el LCR (bandas oligoclonales, índice G) puede simplemente anunciar el debut de la esclerosis múltiple. Por otra parte, un solo episodio de mielitis longitudinalmente longitudinalmente extensa en el contexto de la seropositividad para la prueba de IgG Anti-Aquaporina 4 (IgG-AQP4) es suficiente para considerar la posibilidad de un trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMOsd) [7].

En una corte retrospectiva realizada en el Johns Hopkins Transverse Myelitis Entre el 2005 y el 2012 [4], se encontraron los siguientes factores de riesgo para recurrencia tras un primer evento de mielitis transversa, excluyendo a la esclerosis múltiple y a la neuromielitis óptica diagnosticadas desde el primer evento:

- **Raza Afroamericana (1.60,  $p < 0.001$ , 95% intervalo de confianza 1.26–2.03),**
- **Sexo femenino (1.88,  $p = 0.007$ , 1.19–2.98).**
- **Mielitis longitudinalmente extensa de inicio (1.34,  $p = 0.036$ , 1.01–1.78)**
- **Antígeno A de Síndrome de Sjögren SS-A (1.89,  $p=0.003$ , 1.44–2.48)**
- **Insuficiencia de Vitamina D -20 ng/mL, (4.00,  $p < 0.001$ , 1.60–10.0)**
- **Título de anticuerpos antinucleares > 1:160 (1.69,  $p < 0.006$ , 1.23–2.32),**
- **Presencia de marcadores inflamatorios (immunoglobulin G index >0.7) en LCR (2.14,  $p < 0.001$ , 1.44–3.17).**
- Del mismo modo, se evidencio que el sexo masculino y la ascendencia caucásica están más asociados con formas monofásicas de mielitis transversa.

Es evidente entonces, que la presencia de autoanticuerpos contra antígenos específicos, por ejemplo IgG-AQP4, los anticuerpos antinucleares (ANAs) o los Anti-SSa están implicados en el fenotipo clínico y la recurrencia de los eventos de mielitis. Sobre lo anterior se describen los hallazgos en la literatura actual en los siguientes párrafos.

Los episodios de mielitis que suceden dentro los NMOsd son mediados inmunológicamente, generalmente son recurrentes con la característica de ser longitudinalmente extensas (definido como una lesión medular que involucra más de 3 segmentos vertebrales contiguos) [7]. Dichos eventos están relacionados a distintos autoanticuerpos, el principal de ellos es una inmunoglobulina G dirigida contra la aquaporina 4 (IgG-AQP4), dicha aquaporina es el principal canal de agua presente en el sistema nervioso central, lo cual explica la amplia gama de manifestaciones particulares que suceden dentro de los NMOsd, ya sean positivos a IgG-AQP4 o relacionados a otros autoanticuerpos [7,8]. Por otro lado, están descritos cursos clínicos monofásicos como lo son aquellos dirigidos a la proteína de mielina del oligodendrocito (IgG-MOG) [9].

En un artículo de revisión, Iyer y colaboradores [8] realizan una revisión de la literatura sobre las distintas patologías autoinmunes asociadas a los NMOsd, encontrando hasta 22 patologías sistémicas autoinmunes asociadas, presentes en hasta en un 20-30% de estos pacientes. Describen también su presencia únicamente como hallazgo paraclínico del autoanticuerpo (hasta en un 40% en algunas series, siendo los anticuerpos antinucleares los más frecuentes en un 43%, con los anticuerpos anti SS-A en un 10% y SS-B en un 3%) [8,10].

Dentro de las patologías autoinmunes en las que se han asociado los NMOsd se encuentran miastenia gravis, enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y en menor frecuencia narcolepsia, tiroiditis autoinmune, colitis ulcerativa, anemia perniciosa, colangitis esclerosante, púrpura

trombocitopenia idiopática, artritis reumatoide, DM2, esclerodermia, entre otras mucho menos frecuentes [8].

Considerando para nuestros fines como ejemplo al síndrome de Sjögren, en cuya fisiopatología están implicados los anticuerpos anti-SSa y Anti-SSb, en este síndrome se presenta afección neurológica hasta en un 20% de los casos [11], manifestando mielopatía en un 34% [12]. En estos pacientes se llega a encontrar la presencia de AQP4-IgG hasta en un 50% [8], pudiendo preceder por hasta una década los síntomas de mielitis a los síntomas que caracterizan propiamente al síndrome de Sjögren.

Por otra parte, de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), se han descrito un 60% de compromiso neurológico [13], donde existe una menor incidencia de mielitis si es comparada con el síndrome de Sjögren, siendo reportada aproximadamente en 1-2% de los casos, y una menor tasa de recurrencias (79% monofásicos) [13,14] y con la característica de que en la mayoría de los casos, a diferencia de lo que ocurre con el síndrome de Sjögren, los síntomas de LES preceden por varios años al desarrollo de mielitis, siendo esta predominantemente longitudinalmente extensa y asociada a AQP4-IgG en un 57.1% en una de las más grandes series [15].

Respecto a lo anterior, la evidencia sugiere que el curso clínico de los pacientes con mielitis dentro de los NMOsd que no presentan otros autoanticuerpos es similar al de aquellos con múltiples autoanticuerpos, ya sea que asocien o no datos de enfermedad sistémica autoinmune, sin embargo, estos últimos cursan con mayor frecuencia de anomalías evidenciadas en los estudios de resonancia magnética de encéfalo comparados con los que no presentan otros autoanticuerpos [16]. Esto resulta importante dentro del aspecto diagnóstico y para fines de clasificación debido a que anteriormente, la coexistencia de Lupus eritematoso sistémico o enfermedad de Sjögren excluía el

diagnóstico de la entonces llamada enfermedad de Devic. Actualmente, los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOsd) son considerados una enfermedad recurrente, que afecta medula espinal y nervios ópticos pero también otras estructuras del SNC, muy diferente al síndrome descrito por Devic en 1985, pues este se caracterizaba por ser un cuadro monofásico de neuritis óptica bilateral simultáneo con un evento de mielitis [17]

Del mismo modo, esta descrito que los pacientes con NMOsd frecuentemente tienen síntomas y signos que cumplen criterios para enfermedades autoinmunes como son LES, Sjögren o miastenia gravis. Por lo anterior, el desarrollo de un cuadro de mielitis en cualquier paciente que tenga diagnóstico de las patologías anteriores debe de acompañarse de la determinación de la IgG-AQP4 [18].

En el caso particular del fenotipo clínico y epidemiológico de recurrencia que tienen las mielopatías autoinmunes, esta descrita la importancia que conlleva su temprana identificación, pues es sabido que existen un importante daño a la médula espinal durante el ataque inicial, aunado al daño acumulado de las múltiples recurrencias con las cuales se asocia en caso de no tener una terapia inmunomoduladora adecuada. Dichas formas de mielopatías son más frecuentes en el género femenino, y en cuanto a la etnicidad se han descrito incidencias mayores de NMOsd en la población hispana [19].

Respecto a la severidad del cuadro, esta descrita una mayor severidad de los síntomas acompañantes en las mielopatías asociadas a autoanticuerpos específicos, en particular los NMOsd respecto a otras patologías con etiologías desmielinizantes como la esclerosis múltiple. De tal manera que se observan síndromes medulares completos, con déficits severos bilaterales de inicio y espasmos tónicos paroxísticos en mayor porcentaje de los pacientes con un NMOsd respecto a los pacientes con esclerosis múltiple. Del mismo modo las

secuelas son más severas y de un manejo complejo en las mielitis asociadas a autoanticuerpos (dolor y prurito intratable) [19]. Dentro de las mielitis relacionadas a los NMOsd, solo 30% son exclusivamente sensitivas, con disestesias y dolor intenso, siendo esta última presentación más frecuente en los casos seronegativos para IgG-AQP4, con mayor compromiso motor y espasmos tónicos dolorosos<sup>2</sup> en los casos seropositivos a dicha inmunoglobulina [20,21].

Al hablar del curso natural de la enfermedad dentro de las mielitis, tenemos patrones distintos según la etiología, desde los casos monofásicos idiopáticos o relacionados a eventos postinfecciosos o postvacunales, hasta las formas altamente recurrentes y por tanto discapacitantes, como lo son aquellas mielitis clasificadas dentro de los NMOsd, de las cuales sabemos en general que tienen una presentación remitente recurrente sin desarrollar formas progresivas primarias en la mayoría de los casos de las mielitis asociadas a esclerosis Múltiple [1,22]. Por otra parte, los NMOsd pueden tener un curso monofásico en menos del 10% de los casos, siendo esto último más frecuente para aquellos que son seronegativos. Las recurrencias generalmente ocurren en periodos que van desde días hasta semanas o meses. Siendo así que aproximadamente 40% de los pacientes con un único episodio de mielitis longitudinalmente extensa [23] y del 70 al 90% de los casos de mielitis longitudinalmente extensa recurrentes son atribuibles a los trastornos del espectro NMO [24].

Respecto al diagnóstico por imagen, existe también la asociación entre la presencia de autoanticuerpos y el patrón de lesión medular por resonancia magnética. Las lesiones a nivel medular son predominantemente del tipo longitudinalmente extensas (3 o más cuerpos vertebrales), con un promedio de 6 cuerpos vertebrales y aún mayor extensión en pacientes seropositivos a IgG antiaquaporina 4 [25], aunque también existe hasta un 17% reportado de casos con mielitis de segmento corto [26], teniendo mayor involucramiento de la sustancia gris y estructuras centromedulares, pudiendo presentar necrosis y

cavitación [27], así como un predominio en segmentos cervicales y torácicos, llegando frecuentemente a involucrar ambos [28].

Tomando como un constructo lo anteriormente expuesto, tenemos que cuando se encuentra presente la IgG-AQP4 en conjunción con una forma longitudinalmente extensa de mielitis se tiene una asociación importante con formas recurrentes de mielitis, lo cual tienen importante implicación dentro del abordaje diagnóstico y relativa al pronóstico, teniendo en cuenta que se pueden encontrar IgG-AQP4 hasta en un 50 % de todas las mielitis longitudinalmente extensas, pero si consideramos las formas recurrentes de las mielitis longitudinalmente extensas se llega hasta un 89% [24].

Respecto al pronóstico existe un panorama dependiente tanto del fenotipo clínico de las recurrencia y a las estrategias terapéuticas empleadas. Está descrito que en ausencia de terapia inmunomoduladora adecuada, 50% de los pacientes con mielitis asociada a trastornos del espectro de neuromielitis óptica estarán limitados a silla de ruedas a 5 años después del primer ataque, pues a diferencia de la esclerosis múltiple donde la discapacidad se adquiere durante la fase progresiva de la enfermedad, la discapacidad en los trastornos relacionados al espectro de neuromielitis óptica es dependiente de cada ataque de mielitis [29]. Así mismo, dentro de los NMOsd, los pacientes que inician con mielitis tienen más probabilidades de usar bastón y terminar en silla de ruedas, en comparación con aquellos que iniciaron con un evento de neuritis óptica [30].

Pese a lo anterior, actualmente se tiene un panorama más favorable para los pacientes con mielitis relacionada a los trastornos del espectro de neuromielitis óptica, con menos del 28 % de pacientes que requieren asistencia para deambular con un bastón (formas seronegativas) y 8% (solo en las formas seropositivas, pues ningún paciente seronegativo en este estudio llegó a necesitar silla de ruedas) limitados a silla de ruedas tras el primera ataque, lo anterior debido a la

mayor identificación y a la implementación de terapias inmunomoduladoras de mayor efectividad [29,30].

Recapitulando y a manera de sustento para la tesis propuesta, la mayoría de las formas recurrentes de mielitis están asociadas a los NMOsd, de las cuales tenemos que un porcentaje de los pacientes seronegativos del grupo presentan otros anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos, sean o no organoespecíficos [16], con frecuencias equivalentes tanto para cuadros seropositivos y seronegativos a IgG-AQP4, lo cual es poco frecuente en las mielitis asociadas a esclerosis múltiple [31], respecto a lo anterior, se ha evidenciado la presencia de anticuerpos específicos contra el sistema nervioso hasta en un 34% de los pacientes con NMOsd , y otros no órgano específicos hasta en un 30% [8,16].

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de los avances tecnológicos diagnósticos y terapéuticos empleados en el manejo de los pacientes con mielitis todavía existe incertidumbre respecto a las implicaciones pronósticas de un evento inicial de mielitis. La presencia de autoanticuerpos es un factor pronóstico bien establecido de recurrencia y de severidad identificado en la literatura actual. Existen diversos autoanticuerpos responsables de la fisiopatología de la mielitis transversa que han sido asociados a múltiples recurrencias y a mayor severidad tras un evento inicial.

La recurrencia tras un primer evento de mielitis frecuentemente se asocia a mayor discapacidad. Las mielitis asociadas a autoanticuerpos frecuentemente se presentan con recurrencias múltiples y mayor severidad. En un mismo paciente pueden coexistir distintos autoanticuerpos potencialmente responsables de dicho fenotipo. En pacientes mexicanos no existen descripciones del perfil de autoinmunidad asociado a recurrencia de mielitis. En nuestra población no se ha descrito si la presencia simultánea de más de un autoanticuerpo produce más recurrencias y mayor severidad.

## HIPÓTESIS

- La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos en pacientes mexicanos que debutan con mielitis se asocia con múltiples recurrencias tras un primer episodio.
- La presencia de autoanticuerpos en pacientes mexicanos que debutan con mielitis se asocia con mayor severidad de la mielitis.
- La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos tiene implicación en el fenotipo clínico e imagenológico de la recurrencia de mielitis en pacientes mexicanos.
- La presencia de más de un autoanticuerpo en pacientes mexicanos que debutan con mielitis se asocia a mayor número de recurrencias y a mayor severidad respecto a la presencia individual de solo un anticuerpo.

## OBJETIVOS

### Principales

- Describir si la presencia de autoanticuerpos en pacientes mexicanos que debutan con mielitis está asociada a mayor riesgo de recurrencia de mielitis.
- Describir el perfil de recurrencia de pacientes mexicanos que debutan con mielitis en pacientes con 2 o más autoanticuerpos.

### Secundarios

- Describir si la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos tiene implicación en el fenotipo clínico e imagenológico de la recurrencia de mielitis en pacientes mexicanos.

## JUSTIFICACIÓN

Las formas recurrentes de mielitis transversa se asocian a discapacidad importante. Cuando los pacientes se presentan con un evento inicial de mielitis, el diagnóstico de una enfermedad recurrente tiene implicaciones pronósticas y que puede modificar la conducta terapéutica y preventiva a seguir. La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos en un paciente que debuta con mielitis es un marcador pronóstico de recurrencia y severidad frecuentemente descrito en la literatura internacional actual. En nuestra población no existen descripciones sobre la presencia de autoinmunidad en pacientes que debutan con mielitis y su perfil de recurrencia.

La presencia simultánea de más de un autoanticuerpo puede estar relacionada a mayor recurrencia y severidad. Identificar lo anteriormente descrito en pacientes mexicanos puede ser un campo de oportunidad para tratar de modificar el curso de la enfermedad de manera temprana con intervenciones terapéuticas inmunosupresoras más agresivas.

## METODOLOGÍA

- a) Diseño: Cohorte retrospectiva y análisis descriptivo.
- b) Población y muestra: Se seleccionaron los pacientes por conveniencia de la base de datos de la clínica de enfermedades desmielinizantes del instituto nacional de neurología y de pacientes captados en la práctica diaria, evaluando datos clínicos, demográficos y paraclínicos (presencia de autoanticuerpos) de pacientes que debutaron con diagnóstico de mielitis transversa en un periodo de 2010 a 2015. Para la última evaluación obtenida se obtuvo que todos los pacientes tenían mínimo 2 años de enfermedad, es decir habían pasado 2 años desde el evento inicial de mielitis. Todos los pacientes recibieron tratamiento para la fase aguda a base de 1 gramo de metilprednisolona cada 24 horas durante 5 días después del primer evento de mielitis. Todos los pacientes recibieron al menos una modalidad de tratamiento inmunosupresor crónico durante el curso de su enfermedad
- c) Criterios de selección del estudio:
- Pacientes registrados en la base de datos de la clínica de enfermedades desmielinizantes con un primer episodio de mielitis transversa que cumplan con las siguientes características:
- Que no tengan antecedente de neuritis óptica u otros déficits neurológicos previos al evento de mielitis.
  - Que cuenten con determinación positiva de por lo menos 1 de los siguientes autoanticuerpos (IgG-AQP4, ANAs, IgG Antiacuaporina4, Anti-SSa, Anti-SSb, Anti-DNA, Anti- SM, ANCAS)
  - Resonancia magnética de encéfalo no diagnóstica para otras enfermedades (por ejemplo esclerosis múltiple).
  - Se cumplen los criterios para mielitis transversa ya comentados en el apartado de antecedentes.
  - Mielitis transversa recurrente: pacientes con ataques repetidos de actividad inflamatoria de la medula espinal sin la participación sintomática del encéfalo.
  - Pueden recurrir como neuritis óptica.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico previo o sugestivo de esclerosis múltiple.
- Pacientes con mielitis monofásica.
- Pacientes que debutan con neuritis óptica o alguna otra sintomatología neurológica previa.
- Pacientes que no cuenten con ningún autoanticuerpo positivo de los previamente comentados.

d) Variables:

DEPENDIENTE: RECURRENCIA DE MIELITIS

INDEPENDIENTES:

- EDAD.
- SEXO.
- Presencia o ausencia MIELITIS TRANSVERSA LONGITUDINALMENTE EXTENSA (MTLE).
- Definición de trastornos del espectro de neuromielitis óptica según los criterios de Wingerchuk 2015.
- Título de Anticuerpos Antinucleares (ANAs) > 1:160 (95% de los pacientes sanos son excluidos del diagnóstico de LES con este punto de corte).
- Presencia o ausencia de anticuerpos AntiDNA  $\geq 9.6$  U/mL
- Presencia o ausencia de anticuerpos anti-Ro (SS-A)  $\geq 9.1$  U/mL
- Presencia o ausencia de anticuerpos IgG anti-acuaporina 4 (IgG-AQP4).
- Presencia o ausencia de ANCAS  $\geq 1:20$
- Presencia o ausencia Anti-La (SSb)  $\geq 7$  U/mL.
- Presencia o ausencia Beta2-glicoproteína IgM  $\geq 14.3$  U/mL.
- Presencia o ausencia Beta2-glicoproteína IgG  $\geq 8.4$  U/MI.
- Presencia o ausencia Anti-Cardiolipinas IgM  $\geq 13.1$  UMPL.
- Presencia o ausencia Anti-Cardiolipinas IgG  $\geq 8.4$  UGPL.
- Presencia o ausencia simultánea de 2 o más autoanticuerpos

- Número de recurrencias de la mielitis (más de 2 recurrencias vs solo una recurrencia).
- Presencia o ausencia de una escala de discapacidad expandida (EDSS)  $\geq 6$  al inicio, postratamiento y actual (esté último considerado como el de la última valoración del paciente). Se tomó este punto de corte debido a que denota con precisión la severidad del cuadro de un paciente que ya no puede deambular sin asistencia.
- El tiempo desde el primer episodio hasta la recurrencia esta descrita en promedio en la literatura como un periodo de 8 meses. Se eligió definir los casos de mielitis transversa monofásicos después un periodo de al menos 2 años con base a las recomendaciones del centro de mielitis transversa de la clínica mayo.

e) Análisis Estadístico:

- Los análisis estadísticos se realizaran usando el programa SPSS 19.
- 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.
- La población se comporta con una distribución no normal que requiere uso de estadística no paramétrica.
- 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.

## RESULTADOS

De manera inicial se capturaron por conveniencia 42 pacientes que debutaron con mielitis, sin tener manifestaciones neurológicas previas, ni cumplir criterios para esclerosis múltiple en el periodo de tiempo ya descrito. Se descartaron 6 pacientes por tener hasta el momento un curso monofásico. Se descartaron 5 más debido a que no contaban con la determinación de ninguno de los autoanticuerpos requeridos.

Para la última evaluación obtenida se obtuvo que todos los pacientes tenían mínimo 2 años de enfermedad, es decir habían pasado 2 años desde el evento inicial de mielitis. Todos los pacientes recibieron tratamiento con 1 gramo de metilprednisolona cada 24 horas durante 5 días después del primer evento de mielitis. Todos los pacientes recibieron al menos una modalidad de tratamiento inmunosupresor crónico durante el curso de su enfermedad.

Entonces, tenemos que se obtuvieron por conveniencia para el trabajo 31 pacientes de la base de datos de clínica de enfermedades desmielinizantes que cumplieron los criterios de inclusión para un primer evento de mielitis (debut de mielitis con recurrencia de mielitis y la presencia de al menos un autoanticuerpo dirigido contra antígenos específicos). Son 28 mujeres y 3 hombres. Rango de edad de los 24 a los 70 años. Edad de inicio de los 14 a los 60 años (mediana de 45 años). Duración de la enfermedad de 0 a 15 años. La mayoría son provenientes del DF y Estado de México. En la tabla 1 se muestran las características generales de la población y las variables consideradas respecto a la presencia de autoanticuerpos, características de neuroimagen y EDSS que se describirán a detalle más adelante.

**Tabla 1. Características de la población estudiada por seroestado, neuroimagen, fenotipo de recurrencia y EDSS.**

<b>Características de la variable</b>	<b>N = 31 (%)</b>
Edad (Mediana)	45 años
Género Femenino	90.3%
<b>Tipo de mielitis por Resonancia</b>	
Segmento corto	12.9
Longitudinalmente extensa	87.1
<b>Autoanticuerpos</b>	
IgG-AQP4 positivo	74.2
Autoanticuerpos distintos a IgG-AQP4 positivos <sup>ç</sup>	74.2
ANCA > 1:20 (n= 19, positivos 15)	48.4
Anti-DNA <sub>dc</sub> ≥9.6 U/mL (*n=21, positivos 8)	25.8
ANAs ≥ 1:160 (n=19, positivos 12 )	38.7
Anti-SSa ≥ 9.1 U/mL (*n=13, positivos 5)	16.1
Anti-SSb ≥ 7 U/mL (*n=13, positivos 1)	3.2
Beta2-glicoproteína IgM ≥ 14.3 U/mL (*n=20, positivos 1)	3.2
Beta2-glicoproteína IgG ≥ 8.4 U/mL (*n=20, positivos 0)	0
Anti-Cardiolipinas IgM ≥ 13.1 UMPL (*n=20, positivos 0)	0
Anti-Cardiolipinas IgG ≥ 8.4 UGPL (*n=20, positivos 1)	3.2
Presencia simultánea de 2 o más autoanticuerpos	64.5
<b>Fenotipo de la recurrencia</b>	
2 eventos de mielitis	16.1
3 o más eventos de mielitis	83.9
Recurrencia en el primer año	38.7
Recurrencia después del primer año	61.3
Neuritis óptica después del debut de mielitis	58.1
<b>Características de la mielitis por Resonancia magnética</b>	
<b>Segmento medular afectado</b>	
Cervical	35.5
Torácico	25.8
Lumbar	0
Cervico-torácico	38.7
Reforzamiento con gadolinio	38.7
Compromiso de sustancia gris	
<b>Severidad de la mielitis en base a la Escala expandida de discapacidad (EDSS)</b>	
EDSS al inicio < 6	45.2
EDSS al inicio ≥ 6	54.8
EDSS postratamiento inicial < 6	80.6
EDSS postratamiento inicial ≥ 6	19.4
EDSS en última valoración < 6	54.8
EDSS en última valoración ≥ 6	46.7
Empeoramiento del último EDSS respecto al inicial	35.7

\*n (referente al número de pacientes a los que se les determinó dicho anticuerpo).

ç (Referente a los autoanticuerpos ANAs, ANCAS, Anti-DNA<sub>dc</sub>, Anti-SSa, Anti-SSb, Anticardiolipinas IgM e IgG, Anti-Beta2-glicoproteína IgM e IgG).

## Seroestado IgG-AQP4

Respecto al seroestado de los pacientes con mielitis recurrente, se obtuvieron 23 pacientes con IgG Anti-NMO (+), 6 pacientes IgG anti-NMO (-) y 2 sin determinación (gráfico 1).

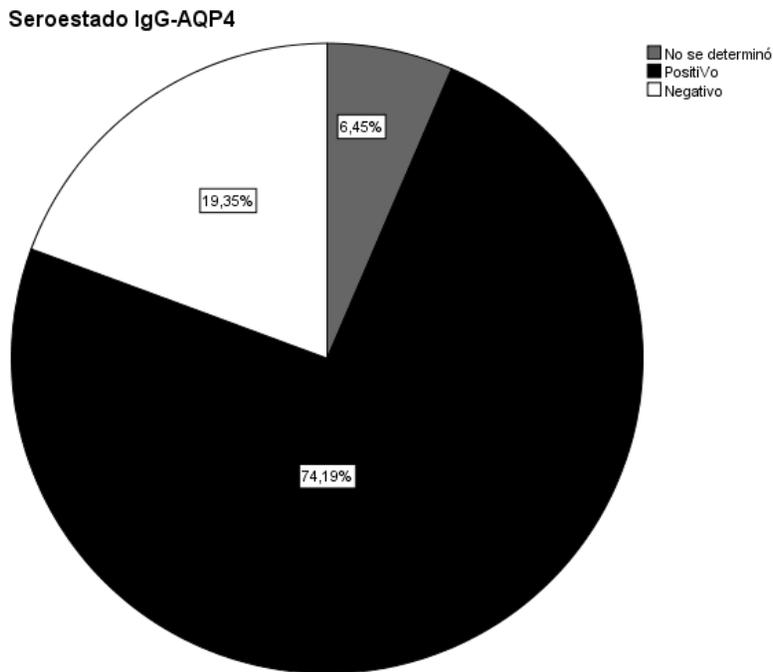


Gráfico 1. Porcentajes del seroestado IgG-AQP4.

## Características de la mielitis por Neuroimagen.

Respecto a la extensión de la mielitis, 27 (87%) presentaron mielitis longitudinalmente extensa, definida como evidencia de lesión medular continua de 3 o más cuerpos vertebrales. Del resto de los pacientes con mielitis de segmento corto, 3 de estos tenían determinación positiva de IgG-AQP4.

De las formas longitudinalmente extensas, cerca del 50% presentó extensión de más de 5 cuerpos vertebrales, con un franco predominio en segmentos medulares cervico-torácicos (grafico 2). En casi 75% de los casos se evidenció compromiso de la sustancia gris medular. Solo 38.7% de los pacientes presentaron reforzamiento con gadolinio.

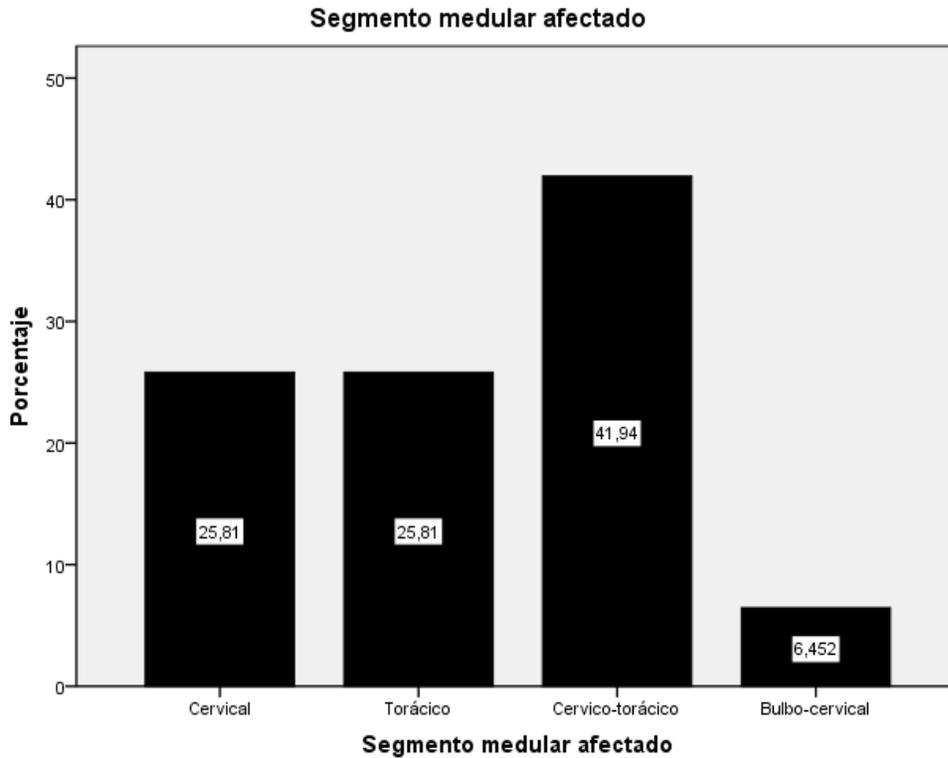
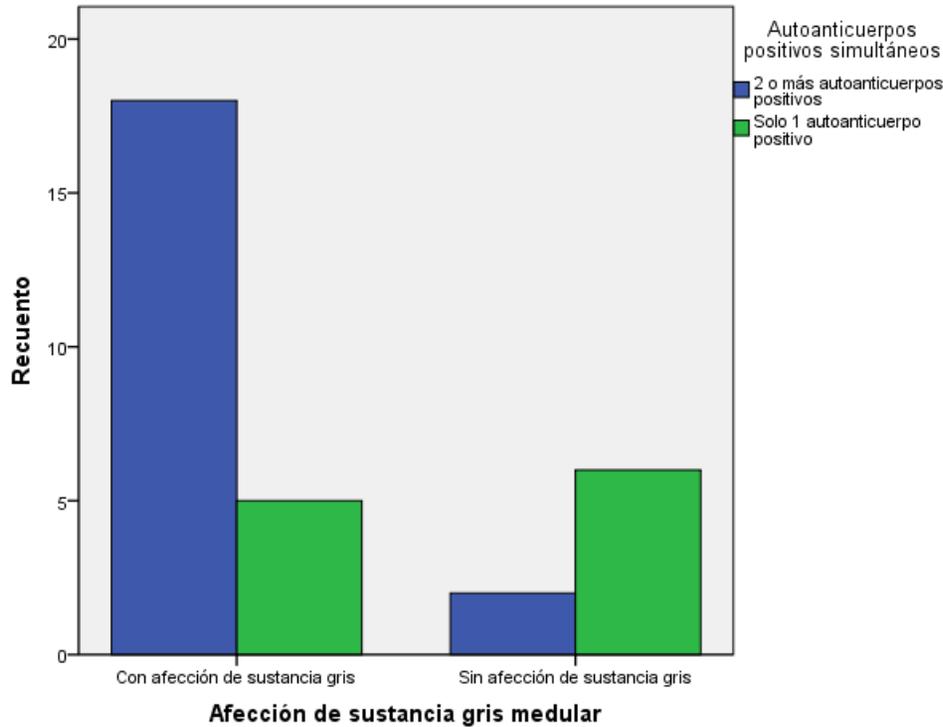


Gráfico 2. Porcentajes generales por segmento medular afectado.

Existió una tendencia a presentar mielitis longitudinalmente extensa en los pacientes con 2 o más autoanticuerpos respecto a aquellos con 1 solo autoanticuerpo (95 vs 72.7%), sin embargo esto no tuvo significancia estadística.

Respecto al compromiso de sustancia gris centro medular, se observó una mayor frecuencia estadísticamente significativa (grafico 3) en aquellos pacientes con 2 o más autoanticuerpos respecto a aquellos con 1 solo autoanticuerpo ( $p=0.012$ , chi-cuadrada).



**Gráfico 3. Diferencia en afeción de sustancia gris entre pacientes con 1 solo autoanticuerpo y 2 o más autoanticuerpos positivos.  $P= 0.012$ , prueba de Chi cuadrada.**

### **Fenotipo de recurrencia y su relación con los autoanticuerpos.**

Del total de los pacientes, 23 (74.2%) fueron positivos a algún autoanticuerpo distinto a IgG-AQP4, encontrándose los ANCAS, ANAs y ANTI-DNAdc como los más frecuentes, todos con frecuencias superiores al 20% del total. Se evidenció un 16.1% de seropositividad a anti-SSa, aunque es importante mencionar que no todos los pacientes cuentan con la determinación de todos los autoanticuerpos de manera homogénea como ya se menciona en la tabla 1.

El 64.5 % de los pacientes presentaron de manera simultánea 2 o más autoanticuerpos. Se observó mayor número de recurrencia en pacientes con 2 o más autoanticuerpos positivos de manera simultánea respecto a aquellos con un solo autoanticuerpo positivo (Tabla 2, grafico 4).

**TABLA 2. Fenotipo de recurrencia de mielitis según perfil de autoanticuerpos.**

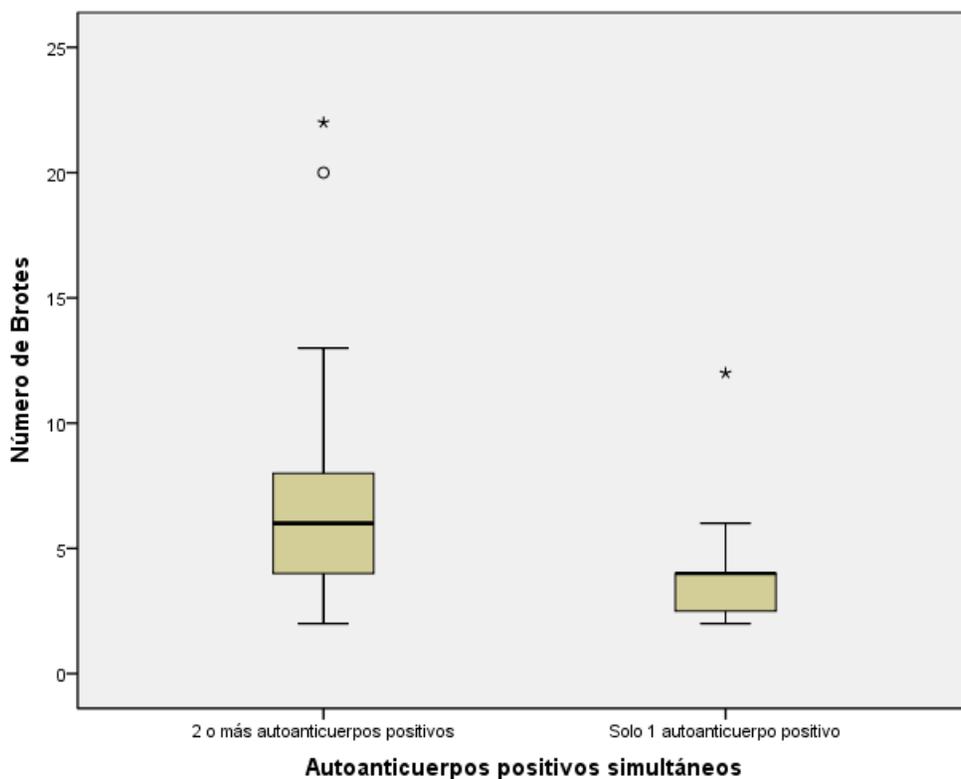
<b>Variable de interés</b>	<b>1 solo autoanticuerpo</b>	<b>2 o más autoanticuerpos</b>	<b>p</b>
<b>Mediana de recurrencias (RIQ)</b>	4 (3-7)	6 (4-8)	0.029 <sup>1</sup>
<b>Recurrencia en el primer año (%)</b>	3 (27.3)	9 (45)	0.33 <sup>2</sup>
<b>Mediana de EDSS debut (RIQ)</b>	6 (4.5-8)	6 (4.5-7)	0.77 <sup>1</sup>
<b>Mediana de EDSS último (RIQ)</b>	4 (2-6)	6 (3.5-6.5)	0,375 <sup>1</sup>

1: Prueba de U Mann-Whitney

2. Prueba de Chi-Cuadrado.

RIQ (Rango intercuartilar)

El 55% de los pacientes que tenían 2 o más autoanticuerpos simultáneos presentaron recurrencia después del primer año. El 72.7 % de los pacientes con solo un autoanticuerpo presentaron recurrencia después del primer año sin presentar diferencia significativa como se muestra en la tabla 2. Tampoco hubo diferencia significativa entre la edad de inicio de la sintomatología y la presencia de 2 o más autoanticuerpos.



**Gráfico 4. Gráfica de cajas y bigotes, donde se observa la distribución basada en percentiles realizando la comparación entre el número de recurrencias entre pacientes con un solo autoanticuerpo positivos respecto a aquellos con 2 o más autoanticuerpos positivos de manera simultánea. P=0.029, Prueba de U Mann-Whitney.**

Dentro el fenotipo clínico de recurrencia tras un primer evento de mielitis transversa, pese a que todos los pacientes incluidos en el estudio tienen mielitis recurrente, en un 45.2% de los casos la neuritis óptica representó el segundo brote clínico de la enfermedad sin diferencia significativa respecto al número de autoanticuerpos positivos.

El total de los pacientes recibió tratamiento agudo con metilprednisolona 1 gr IV cada 24 horas durante 5 días. Entre otros tratamientos empleados durante la fase aguda de la recurrencia se obtuvo un 16.1% de pacientes con plasmaféresis y solo un 3.1% con IgG-IV. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor crónico en algún momento

durante su enfermedad, los tratamientos empleados y los porcentajes de uso se muestran en la tabla 3, no existió diferencia significativa al compararse su uso entre los pacientes con 1 solo autoanticuerpo positivo respecto a los de 2 o más autoanticuerpos simultáneos.

Dentro de los pacientes con 2 o más autoanticuerpos, solo el 25% recibieron rituximab mientras que en los pacientes con 1 solo autoanticuerpos lo recibieron en un 36%. En contraste Azatioprina y Ciclofosfamida fueron empleadas en mayor proporción en pacientes con 2 o más autoanticuerpos respecto a aquellos con 1 solo autoanticuerpo.

**Tabla 3. Fármacos inmunosupresores usados como tratamiento crónico en pacientes con mielitis recurrente.**

Medicamento	1 solo autoanticuerpo positivo (n=11), n (%)	2 o más autoanticuerpos positivos (n=20), n (%)	Total N= 31 (%)	p <sup>1</sup>
<b>Prednisona</b>	1 (9.1)	5 (25)	6 (19.4)	0.383
<b>Azatioprina</b>	6 (54.5)	16 (80)	22 (71)	0.213
<b>Rituximab</b>	4 (36.4)	5 (55.6)	9 (29)	0.683
<b>Ciclofosfamida</b>	4 (36.4)	12 (60)	16 (51.6)	0.273
<b>Metotrexate</b>	1 (9.1)	1 (5)	2 (6.5)	1
<b>Micofenolato</b>	0 (0)	1 (5)	1 (3.2)	1

Chi cuadrado, test exacto de Fisher.

Se obtuvo además que los pacientes presentaron EDSS mayor a 6 en un 58.6% al debut, con mejoría posterior al tratamiento, pues se encontraron solo 20.7 % de estos con EDSS mayor a 6, sin embargo posterior a las recurrencias, en la última valoración 51.7% de los pacientes se encontró nuevamente con EDSS mayor a 6 (53.6% en el equivalente de Rankin Adverso). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes con EDSS mayor a 6 entre los grupos con 1 y 2 o más anticuerpos (p=0.375). Existe una tendencia hacia el empeoramiento en el EDSS final en los pacientes que tuvieron 2 o más anticuerpos (Tabla 2); El 40 % (8) de los pacientes con 2 o más anticuerpos empeoraron en el último EDSS en comparación con el 27.3% (3) de los pacientes con 1 solo autoanticuerpo, sin que esto resultara estadísticamente significativo.

## DISCUSIÓN

Previamente se ha descrito que la presencia de autoanticuerpos contra antígenos específicos, por ejemplo IgG-AQP4, los anticuerpos antinucleares (ANAs) o los Anti-SSa están implicados en el fenotipo clínico y la recurrencia de los eventos de mielitis [4,8]. Los episodios de mielitis que suceden dentro los NMOsd son mediados inmunológicamente, generalmente son recurrentes con la característica de ser longitudinalmente extensas [7], como se evidenció también en esta muestra de pacientes mexicanos.

Se ha descrito que los eventos de mielitis recurrente generalmente están relacionados a distintos autoanticuerpos, siendo el principal el dirigido contra la aquaporina 4 (IgG-AQP4), dicha aquaporina es el principal canal de agua presente en el sistema nervioso central, lo cual explica la amplia gama de manifestaciones particulares que suceden dentro de los NMOsd, ya sean positivos a IgG-AQP4 o relacionados a otros autoanticuerpos [7,8]. En el presente trabajo, se evidenció que la mayoría de los pacientes tienen un seroestado positivo a IgG-AQP4, y aunque cerca del 25% fueron seronegativos, finalmente todos quedan catalogados como NMOsd debido a la presencia de mielitis recurrente y evidencia de autoinmunidad tomando en cuenta los criterios de Wingerchuk 2015 [7].

La mayoría de las formas recurrentes de mielitis en nuestros pacientes fue del tipo longitudinalmente extensa, lo cual es similar a lo descrito en la literatura previa [4,7]. Del resto de los pacientes con mielitis de segmento corto, 3 de estos tenían determinación positiva de IgG-AQP4 lo que concuerda con el 17% descrito en otras series [26]. Lo que nos muestra que debemos mostrar cautela para no encasillar a los pacientes en base a las características por imagen de la mielitis, pues es evidente que no todos los pacientes con mielitis de segmento corto se asocian solamente a esclerosis múltiple, ni tampoco todos los NMOsd se comportan como LETM.

Respecto a las otras características descritas por imagen en los cuadros recurrentes de mielitis relacionadas a los NMOsd, se evidenció un predominio de afección a sustancia

gris de los segmentos medulares cervico-torácicos, lo cual concuerda también con lo descrito en series previas [7, 27,28], siendo más frecuente en los pacientes con 2 o más autoanticuerpos, en relación posible a la mayor severidad asociada a los cuadros asociados a enfermedad sistémica autoinmune. Pese a lo anterior, solo 38.7% de los pacientes presentaron reforzamiento con gadolinio, lo cual puede estar en relación al periodo temporal en el cual se realizó la resonancia magnética contrastada con respecto al inicio de los síntomas y al uso de terapias inmunomoduladoras.

Del total de los pacientes, 23 (74.2%) fueron positivos a algún autoanticuerpo distinto a IgG-AQP4, encontrándose los ANCAS (48%), ANAs (38.7), ANTI-DNAc (25.8%) y Anti-SSa (16.1%) como los más frecuentes. Lo anterior, teniendo en cuenta que no todos los pacientes de nuestra población de estudio cuentan con la determinación de todos los autoanticuerpos mencionados, es reflejo de una mayor frecuencia en nuestra población respecto a lo previamente descrito por Lyer y cols [8] quienes, en un artículo de revisión de la literatura sobre las distintas patologías autoinmunes asociadas a los NMOsd, encontraron la presencia únicamente como hallazgo paraclínico del autoanticuerpo hasta en un 40% en algunas series, siendo los anticuerpos antinucleares los más frecuentes en un 43%, con los anticuerpos anti SS-a en un 10% y SS-B en un 3% [8,10]. Del mismo modo, la frecuencia de ANCA positivos debe destacarse como hallazgo no reportado previamente.

La presencia de mielitis asociada a autoanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos relacionados con enfermedad sistémica autoinmune ha sido asociada previamente como factor pronóstico para recurrencia por varios autores [2, 4, 7,8, 10, 12, 16]. En este trabajo, evidenciamos que el 64.5 % de los pacientes presentaron de manera simultánea 2 o más autoanticuerpos, observándose mayor número de recurrencias en pacientes con 2 o más autoanticuerpos positivos de manera simultánea respecto a aquellos con un solo autoanticuerpo positivo. Lo anterior puede ser un campo de oportunidad en el cribado de los pacientes con alto riesgo de recurrencias al realizar un constructo clínico-paraclínico para establecer un modelo pronóstico de recurrencia tras un primer evento de mielitis en nuestra población, como ya lo han descrito previamente Kimbrough y colaboradores en la clínica Mayo [4]. En el caso particular de nuestra población, la

determinación de un perfil reumatológico completo que incluya los autoanticuerpos encontrados más frecuentes en pacientes con múltiples recurrencias, en este caso particular, ANAS, ANCAS, Anti-DNA<sub>dc</sub> y Anti-SSa, los cuales son accesibles para la mayoría de los centros especializados pudiera ser una herramienta de decisión terapéutica importante en el manejo de esta patología. Sin embargo, el tipo de estudio y las características de la población, no permiten aseverar de manera inequívoca que esta debe ser una conducta obligatoria en los pacientes que debutan con mielitis, sin embargo, puede ser el punto de partida para trabajos más estandarizados, de mayor complejidad y calidad metodológica.

El 55% de los pacientes que tenían 2 o más autoanticuerpos simultáneos presentaron recurrencia después del primer año. El 72.7 % de los pacientes con solo un autoanticuerpo presentaron recurrencia después del primer año sin presentar diferencia significativa. Tampoco hubo diferencia significativa entre la edad de inicio de la sintomatología y la presencia de 2 o más autoanticuerpos, esto pudiera estar en relación a la falta de homogeneidad en la duración de la enfermedad de nuestros casos y a las diferencias entre los perfiles de autoanticuerpos determinados entre los grupos comparados.

Respecto a las terapéuticas empleadas, pese a que todos los pacientes recibieron terapias establecidas como modificadoras de un evento agudo, como son metilprednisolona, plasmaféresis e inmunoglobulina, estas últimas dos representaron un bajo porcentaje de los casos, lo cual pudiera estar en relación a la falta de herramientas clínicas y paraclínicas para tomar una decisión sobre una terapéutica agresiva en pacientes que estadísticamente se comportan distinto en el primer brote (EDSS distintos entre recurrencias) y a la mejoría importante que sucede tras el primer brote (EDSS postratamiento mejoraron con metilprednisolona, 80% mejoraron a un EDSS menor a 6). Sin embargo, tomando en cuenta el pronóstico referente a una decisión terapéutica más conservadora, está descrito que en ausencia de terapia inmunomoduladora adecuada, 50% de los pacientes con mielitis asociada a NMOsd estarán limitados a silla de ruedas a 5 años después del primer ataque [29], por el contrario, si se realiza una inmunomodulación adecuada, menos del 28 % de pacientes requieren asistencia para deambular con un bastón en formas seronegativas y 8% de las formas seropositivas (pues ningún paciente seronegativo en este estudio llegó a

necesitar silla de ruedas), estarán limitados a silla de ruedas tras el primera ataque [29,30]. Por lo anterior, es evidente que poner énfasis en un abordaje inicial completo que incluya las evidencias previas en la formación del constructo clínico-paraclínico como herramienta pronóstica puede modificar el curso natural de los pacientes y su fenotipo de recurrencia.

Respecto a nuestra población de estudio, tenemos que dentro de los pacientes con 2 o más autoanticuerpos, solo el 25% recibió rituximab mientras que en los pacientes con 1 solo autoanticuerpo, lo recibieron en un 36%, lo que pudiera explicar parcialmente la falta de diferencia significativa en los EDSS finales. En contraste Azatioprina y Ciclofosfamida fueron empleadas en mayor proporción en pacientes con 2 o más autoanticuerpos respecto a aquellos con 1 solo autoanticuerpo, lo que nuevamente muestra una posible falta de estandarización respecto a la toma de decisiones en el contexto de las mielitis recurrentes, sin dejar de lado la falta de recursos económicos y de infraestructura frecuentes en nuestro medio que pueden influenciar la elección de fármacos con mayor efectividad en la reducción de recurrencias como lo es el rituximab [32].

Dentro de las principales debilidades del presente trabajo, es el tipo de estudio, así como el sesgo de la estadística no paramétrica, además tenemos el tamaño de muestra, la falta de dos grupos homogéneos de comparación, los tiempos de seguimiento distintos entre los pacientes y la falta seguimiento homogéneo entre la población descrita. Otra de las fallas importantes del estudio es la falta de homogeneidad en los perfiles reumatológicos solicitados a nuestros pacientes, pues tenemos que los anticuerpos más frecuentemente positivos asociados fueron ANCA, AntiDNA, ANAS y sin embargo se evidenció que se omitió su determinación en un porcentaje importante de los pacientes con mielitis recurrente.

## **CONCLUSIÓN**

Los resultados obtenidos en este trabajo debido al tipo de estudio no permiten establecer una recomendación sólida con nivel de evidencia adecuado que permita cambiar o modificar radicalmente nuestra práctica diaria, pues es evidente que se necesita ampliar la población de estudio, homogeneizar y estandarizar las variables de interés, así como tener un mayor tiempo de seguimiento. Pese a lo anterior, teniendo en cuenta lo descrito previamente en la literatura respecto a la presencia de autoanticuerpos y el riesgo de recurrencia en pacientes que debutan con mielitis, así como lo evidenciado en nuestra población de estudio, es evidente que existe la necesidad de tratar de homogeneizar y estandarizar, por lo menos a nivel de nuestra institución, el protocolo inicial de abordaje de los pacientes mexicanos que se presentan con un primer evento de mielitis en busca de determinar si presentan algún factor clínico o paraclínico asociado a recurrencia, con la finalidad de generar cambios en la conducta relacionada a la toma de decisiones terapéuticas que permitan modificar el fenotipo de recurrencias en nuestros pacientes en base a las evidencias terapéuticas ya establecidas en la literatura actual.

## REFERENCIAS

1. Wingerchuk, D. M. M. Ms. F. F., & Weinshenker, B. G. M. F. F. (2013). Acute Disseminated Encephalomyelitis, Transverse Myelitis, and Neuromyelitis Optica. *Journals@Ovid Full TextCONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, (August), 944–967.
2. Bhat, A., Naguwa, S., Cheema, G., & Gershwin, M. E. (2010). The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmunity Reviews*, 9(5), A395–A399. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.007>.
3. Kerr, D. (2002). Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*, 59(4), 499–505. <http://doi.org/10.1212/WNL.60.4.730>
4. Kimbrough, D. J., Mealy, M. a, Simpson, A., & Levy, M. (2014). Predictors of recurrence following an initial episode of transverse myelitis. *Neurol Neuroimmunology Neuroinflammation*, 1:e4, 1–6. <http://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000004>
5. Mealy, M. A., Newsome, S., Greenberg, B. M., Wingerchuk, D., Calabresi, P., & Levy, M. (2011). Low Serum Vitamin D Levels and Recurrent Inflammatory Spinal Cord Disease. *Arch Neurol*, 69(3), 352–356. <http://doi.org/archneurol.2011.1974> [pii]r10.1001/archneurol.2011.1974
6. Hummers, L. K., Krishnan, C., Casciola-Rosen, L., Rosen, a, Morris, S., Mahoney, J. a, ... Wigley, F. M. (2004). Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology*, 62(1), 147–149. <http://doi.org/10.1212/WNL.63.4.762-b>
7. Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., ... Weinshenker, B. G. (2015). International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 85(2), 177–189. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>
8. Iyer, A., Elson, L., Appleton, R., & Jacob, A. (2014). A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*, 47(3), 154–61. <http://doi.org/10.3109/08916934.2014.883501>
9. Kitley, J., Woodhall, M., Waters, P., Leite, M. I., Devenney, E., Craig, J., ... Vincent, A. (2012). Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis

- optica phenotype. *Neurology*, 79(12), 1273–1277.  
<http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826aac4e>
10. Pittock, S. J. (2008). Neuromyelitis Optica and Non–Organ-Specific Autoimmunity. *Archives of Neurology*, 65(1), 78. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2007.17>
  11. Delalande, S., de Seze, J., Fauchais, A.-L., Hachulla, E., Stojkovic, T., Ferriby, D., ... Hatron, P.-Y. (2004). Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome. *Medicine*, 83(5), 280–291. <http://doi.org/10.1097/01.md.0000141099.53742.16>
  12. Kim, S. M., Waters, P., Vincent, A., Kim, S. Y., Kim, H. J., Hong, Y. H., ... Sung, J. J. (2009). Sjögren ' s syndrome myelopathy : spinal cord involvement in Sjögren ' s syndrome might be a manifestation of neuromyelitis optica, (October 2008), 1062–1068.
  13. Kovacs, B., Lafferty, T. L., Brent, L. H., & DeHoratius, R. J. (2000). Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59, 120–124.
  14. Schulz, S. W., Shenin, M., Mehta, A., Kebede, A., Fluerant, M., & Derk, C. T. (2012). Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: Demographics, diagnosis, management and comparison to idiopathic cases. *Rheumatology International*, 32(9), 2623–2627. <http://doi.org/10.1007/s00296-011-2053-1>
  15. Birnbaum, J., Petri, M., Thompson, R., Izbudak, I., & Kerr, D. (2009). Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 60(11), 3378–3387. <http://doi.org/10.1002/art.24937>
  16. Yanqiang, W., Bingjun, Z., Zhengqi, L., & Xueqiang, H. (2016). Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders with Autoimmune Diseases. *Journal of Multiple Sclerosis*, 3(1), 1–2. <http://doi.org/10.4172/2376-0389.1000167>
  17. Hinson, S. R., Lennon, V. A., & Pittock, S. J. (2016). *Autoimmune AQP4 channelopathies and neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Autoimmune Neurology* (1st ed., Vol. 133). Elsevier B.V. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00021-9>
  18. Wingerchuk, D. M., & Weinshenker, B. G. (2012). The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(1), 5–10. <http://doi.org/10.1177/1352458511431077>

19. Flanagan, E. P. (2016). *Autoimmune myelopathies. Autoimmune Neurology* (1st ed., Vol. 133). Elsevier B.V. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00019-0>
20. Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M., Geis, C., ... Paul, F. (2012). Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *Journal of Neuroinflammation*, 9(1), 14. <http://doi.org/10.1186/1742-2094-9-14>.
21. Kim, S.-M., Go, M. J., Sung, J.-J., Park, K. S., & Lee, K.-W. (2012). Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Archives of Neurology*, 69(8), 1026–31. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2012.112>.
22. Wingerchuk, D. M., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Lennon, V. A., & Weinshenker, B. G. (2007). A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology*, 68(8), 603–605. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000254502.87233.9a>
23. Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Vukusic, S., Linbo, L., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., & Lennon, V. A. (2006). Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Annals of Neurology*, 59(3), 566–569. <http://doi.org/10.1002/ana.20770>
24. Jiao, Y., Fryer, J. P., Lennon, V. a, McKeon, A., Jenkins, S. M., Smith, C. Y., ... Pittock, S. J. (2014). Aquaporin 4 IgG serostatus and outcome in recurrent longitudinally extensive transverse myelitis. *JAMA Neurology*, 71(1), 48–54. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5055>
25. Misu, T., Höftberger, R., Fujihara, K., Wimmer, I., Takai, Y., Nishiyama, S., ... Lassmann, H. (2013). Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathologica*, 125(6), 815–827. <http://doi.org/10.1007/s00401-013-1116-7>
26. Flanagan, E. P., Weinshenker, B. G., Krecke, K. N., Lennon, V. A., Lucchinetti, C. F., McKeon, A., ... Pittock, S. J. (2015). Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurology*, 72(1), 81–7. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2137>
27. Nakamura, M., Miyazawa, I., Fujihara, K., Nakashima, I., Misu, T., Watanabe, S., ... Itoyama, Y. (2008). Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis

- optica: An MRI study. *Journal of Neurology*, 255(2), 163–170.  
<http://doi.org/10.1007/s00415-008-0545-z>
28. Asgari, N., Skejoe, H. P. B., Lillevang, S. T., Steenstrup, T., Stenager, E., & Kyvik, K. O. (2013). Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurology*, 13(1), 33. <http://doi.org/10.1186/1471-2377-13-33>
29. Wingerchuk, D. M., & Weinshenker, B. G. (2003). Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*, 60(5), 848–53.  
<http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000049912.02954.2C>
30. Jiao, Y., Fryer, J. P., Lennon, V. A., Jenkins, S. M., Quek, A. M. L., Smith, C. Y., ... Pittock, S. J. (2013). Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*, 81(14), 1197–1204.  
<http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb5c>
31. Mckeon, A., Lennon, V. A., Jacob, A., Matiello, M., Lucchinetti, C. F., Kale, N., ... Pittock, S. J. (2009). Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle and Nerve*, 39(1), 87–90.  
<http://doi.org/10.1002/mus.21197>.
32. Kim, S.-H., Huh, S.-Y., Lee, S. J., Joung, A., & Kim, H. J. (2013). A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurology*, 70(9), 1110–7. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3071>.

## **ANEXOS**

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se solicitará aprobación del protocolo estándar, registros y consentimientos informados de pacientes para uso de información del expediente clínico. Se someterá al comité de ética del hospital.

### **CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

- a) Aporte Financiero: Ninguno. Costos de papelería básicos.
- b) Recursos con los que se cuenta: Ningunos, apoyo de la institución.
- c) Recursos a solicitar: Papelería básica.
- d) Análisis del costo por paciente: Ninguno.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Primera fase Junio-diciembre 2015	Segunda Fase Enero-Mayo 2016	Junio-Julio 2016	Noviembre 2016
<p>Redacción del protocolo, marco teórico y metodología a usar.</p> <p>Sometimiento ante la clínica de enfermedades desmielinizantes.</p>	<p>Revisión de base de datos del servicio de enfermedades desmielinizantes.</p> <p>Revisión de expedientes.</p> <p>Análisis estadístico de datos obtenidos.</p> <p>Presentación de resultados y revisión por tutor.</p>	<p>Revisión final y entrega para titulación oportuna.</p>	<p>Presentación de trabajo ante comité evaluador correspondiente.</p> <p>Presentación en congreso de la academia mexicana de neurología.</p>