



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
CAMPO DE CONOCIMIENTO DE LAS CIENCIAS MEDICAS

**FACTORES DE MAL PRONÓSTICO DE NEUROPATÍA ÓPTICA
INFLAMATORIA RECURRENTE CRÓNICA (CRION)**

BAJO LA MODALIDAD DE TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS
PRESENTA:

YAMEL CLAUDIA RITO GARCÍA

TUTORA PRINCIPAL: TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. JULIO GRANADOS ARRIOLA
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
DRA. LEORA VELÁSQUEZ PÉREZ
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Manuel Velasco Suárez
DRA. ANA LUISA VELASCO MONROY
Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga
DRA. MARÍA DEL CARMEN JIMÉNEZ MARTÍNEZ
Instituto de Oftalmología. Fundación de asistencia privada Conde de Valenciana
IAP.

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 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.

Índice

Resumen	4
Antecedentes	
Concepto de Neuritis Óptica	5
Causas y epidemiología de Neuritis Óptica	6
Tipos de Neuritis Óptica	7
CRION	
Concepto y epidemiología de CRION	8
Etiología y cuadro Clínico	10
Diagnóstico	11
Tratamiento	12
Factores Pronósticos	14
Planteamiento del problema	16
Pregunta de investigación	17
Hipótesis	18
Objetivos	20
Justificación	21
Metodología	
Criterios de elegibilidad	18
Procedimiento	25
Definición de variables	27
Análisis Estadístico	37
Consideraciones éticas	39

Resultados	40
Discusión	53
Conclusiones	64
Apéndice	65
Referencias	74

RESUMEN

Factores de mal pronóstico de Neuropatía Óptica Inflamatoria Recurrente Crónica (CRION).

Introducción: La Neuropatía Óptica Inflamatoria Recurrente Crónica (CRION) es una entidad probablemente de origen autoinmune, cuya epidemiología se desconoce. El diagnóstico es clínico, con anticuerpos anti AQP4 séricos negativos y descartando alguna enfermedad de base. Puede provocar secuelas incapacitantes a nivel visual. Los factores pronósticos de CRION solo han sido sugeridos y existen pocos estudios al respecto. Es necesario determinar la prevalencia y sobre todo los factores de riesgo para sustentar las decisiones terapéuticas, evitar los daños irreversibles e informar oportunamente al paciente.

Objetivo: Determinar los factores de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de CRION en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).

Metodología: cohorte histórica de 2010 a 2015 con un seguimiento mínimo de 12 meses. Estudio realizado bajo la declaración de Helsinki. El Comité Científico y de Ética del INNN aprobaron el estudio en 2015. Por medio del expediente clínico se identificó la agudeza visual, el EDSS y otras variables. Análisis estadístico: Los datos demográficos se presentan con medidas de resumen, Se identificó la prevalencia y la incidencia. Se utilizó χ^2 , T de student o Wilcoxon según la normalidad y características de las variables para identificar diferencias. Las mediciones de pronóstico fueron: Tasa de recaída anual (TRA) y total (TRT), Tiempo entre recaídas, Índice de progresión (IP), Tasa de respuesta, Tasa de remisión anual, medición de OR por regresión logística bivariada y múltiple o tabla de contingencia, curva de supervivencia y correlación. Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados: Incluimos la información de 22 pacientes (F:18, M:4); con una media de edad de 35.2 años. El tiempo de seguimiento promedio fue de 37.13 meses. Cinco pacientes convirtieron a una enfermedad definida. La prevalencia de CRION fue de 0.08 en el INNN. La TRA fue de 1.18, la TRT 0.73 (± 0.98), la Tasa de respuesta 54.5%, la Tasa de remisión anual 45.5% y el IP 1.1 (± 0.6). Las siguientes variables demostraron tener influencia sobre el mal pronóstico de CRION: recurrencia antes de 3 meses, mal apego al tratamiento, tiempo de administración de tratamiento agudo y realce del nervio óptico por RM. La presencia de realce del nervio óptico por RM y mal apego al tratamiento en un paciente con CRION aumenta la probabilidad de EDSS>3 hasta en un 35%. No existió significancia para supervivencia ni correlación.

Conclusiones: El principal factor de mal pronóstico en CRION fue la presencia de realce de trayecto de nervio óptico a pesar de administración de esteroides, lo cual influye en tener un EDSS elevado ($p=0.03$). La presencia de realce de trayecto de nervio óptico a pesar de administración de esteroides en conjunto con mal apego al tratamiento son factores pronóstico para una baja agudeza visual en el paciente con CRION ($p=0.006$). La prevalencia de CRION en el INNN fue de 0.08 de 2010 a 2015. Se reportó una incidencia de 0.04 para 2015.

INNN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, AQP4: acuaporina 4, EDSS: Expanded Disability Status Scale (Escala de discapacidad y sistemas funcionales), TRA: Tasa de recaídas anual, TRT: Tasa de recaídas total; IP: Índice de progresión, RM: resonancia magnética.

Factores de mal pronóstico de Neuropatía Óptica Inflamatoria Recurrente Crónica (CRION).

ANTECEDENTES

La neuropatía óptica se caracteriza por la pérdida de la agudeza visual ocasionada por afección del nervio óptico (1). Una de las diferentes presentaciones de la neuropatía óptica es la Neuritis Óptica (NO), la cual consiste en inflamación del nervio óptico (2,3). Clínicamente, se caracteriza por disminución de agudeza visual y presencia de defecto campimétrico tipo escotoma, además de dolor pulsátil periocular que incrementa con los movimientos oculares. A la exploración física se identifica borramiento de papila óptica y cuando es de repetición o antigua se puede observar una papila pálida y de menor tamaño o atrófica (2,3). Las causas de NO son muy variadas, con frecuencia es la primera manifestación de Esclerosis Múltiple (EM), ya que alrededor del 25% de los pacientes inician con esta afección, pero también aparece durante la enfermedad en un 75% de quienes la padecen (3). La neuritis óptica puede aparecer de forma recurrente en EM y en otras enfermedades como Neuromielitis óptica (NMO) o enfermedades autoinmunes como Lupus. Pero la etiología de neuritis óptica no es exclusivamente autoinmune, también la pueden desencadenar alteraciones hereditarias, tóxicas, metabólicas, etc. En el cuadro 1 se muestran las diferentes causas de neuritis óptica.

Cuadro 1. Causas de Neuritis Óptica.	
Hereditarias	Neuropatía óptica hereditaria de Leber
Infecciosa	Adenovirus, citomegalovirus, Virus Herpes Simple, Influenza B. Estreptococo B hemolítico, Borrelia burdorferi, Mycobacterium tuberculosis. Cisticercosis, toxocara, toxoplasma. Aspergillus, candida, coccidioides, cryptococo.
Inflamatorias	Sarcoidosis Enfermedad de Behçet Síndrome paraneoplásico Encefalomiелitis aguda diseminada Post-infecciosa/post-vacunal Esclerosis Múltiple Neuromielitis Óptica
Vascular	Arteritis de células gigantes Hipertensión maligna Apoplejía pituitaria Vasoespasma retinal
Toxica	Deficiencia de B12 Deficiencia de folato Metanol, solventes, plomo. Medicamentos: etambutol, isoniazida, amiodarona, linezolid
Compresivo	Oftalmopatía tiroidea Aneurismas Mucocele Meningioma Tumores periorbitarios Tumor intracraneal Tuberculoma Leucemia/linfoma
Otros	Traumas Errores refractivos Glaucoma

Tomado de: Weerasinghe D, Lueck C. Mimics and chameleons of optic neuritis. Pract Neurol. 2016;16(2):96–110. (4)

La incidencia de NO a nivel mundial es de 0.94 a 2.18 por 100,000 habitantes por año (3,5), pero puede variar dependiendo de la región, lo que indica una influencia racial o ambiental. No hay publicaciones de la incidencia y/o prevalencia de NO en México. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) hay dos tesis de especialidad donde se realizó el conteo del diagnóstico de NO: en la primera se identificaron 165 paciente de 1985 a 1992(6) y en la segunda se

corroboraron 274 pacientes de enero 1997 a diciembre 2007(7). Otra característica distintiva de NO es que predomina en el género femenino en relación 1:3 (2).

Existen diferentes definiciones de neuritis óptica dependiendo de su frecuencia, cronicidad y positividad de anticuerpos. Esto ha provocado confusión en los médicos para identificar cada entidad y darles seguimiento. A continuación, se presentan las variantes de neuritis óptica más utilizadas en la literatura:

- Neuritis óptica episodio aislado o Single episode of isolated optic neuritis (SION)(8).
- Neuritis óptica recurrente o recurrent optic neuritis o RON: se refiere a la presencia de neuritis óptica uni o bilateral en más de una ocasión (8,9).
- Episodios recurrentes aislados de neuritis óptica o relapsing episodes of isolated optic neuritis (RION): ocurre en ausencia de evidencia de enfermedad desmielinizante del SNC o enfermedad autoinmune (8–10).
- CRION (Chronic Relapsing Inflammatori Optic Neuropathie): Neuropatía Óptica Inflamatoria Crónica Recurrente: en caso de que el paciente requiera tratamiento con inmunosupresión continua para prevenir nuevos eventos de neuritis óptica (8–10).
- Neuritis óptica por EM u Optic neuritis in multiple sclerosis (MSON)(8).

La Neuropatía Óptica Inflamatoria Crónica Recurrente (Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy o CRION por sus siglas en inglés) es un síndrome que fue descrito por primera vez en el año 2003 por Kidd y colaboradores (11), caracterizado por disminución de la agudeza visual por la presencia de escotoma uni o bilateral, asociando a dolor periocular, con episodios de remisión y recurrencia pero sobre todo con una respuesta favorable ante la aplicación de esteroide(12–15). La descripción inicial de CRION fue de 15 casos, siendo suficiente para ubicarla como una patología independiente, separándola de otras enfermedades como Esclerosis Múltiple, Neuromielitis óptica (NMO) y Enfermedades asociadas a NMO (Neuromyelitis optica spectrum disorder o NMOSD) (8,11,10) aunque en ocasiones la neuritis óptica recurrente puede ser el síntoma inicial de las mismas.

La epidemiología de CRION a nivel mundial se desconoce ya que no hay suficientes datos, probablemente por estar sub-diagnosticada. Petzold y colaboradores realizaron una revisión sistemática encontrando 122 casos publicados a nivel mundial en el 2013 (Reino Unido=35, Francia=20, Brasil =18, India=13, Turquía 11, EUA= 11 y casos aislados de otros países) (9,11,14,16–20). Como resultado de la revisión se observó un predominio en el género femenino y una edad media general de 35.7 años(14). La enfermedad afectó principalmente a no caucásicos(9,14).

Se encontraron 2 reportes de series de casos donde se describen las características de los pacientes con CRION en México: una tesis de especialidad en neurología del 2016 con 17 casos provenientes de la Unidad Médica de Alta

Especialidad, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social (21) y un poster presentado en el Europea Committee for Treatment and Research in Múltiple Sclerosis (ECTRIMS) por nuestro grupo de investigación en 2015 (22). En el cuadro 2 se describen los estudios y presentaciones de casos identificados hasta la fecha a nivel internacional.

Como se puede observar, CRION es una entidad rara, poco estudiada hasta el momento, probablemente sub-diagnosticada y poco difundida. Es por eso que es de gran importancia profundizar en su investigación.

Cuadro 2. Estudios que reportan pacientes con CRION.							
Estudio	Número de pacientes	Edad	Género F:M	Tiempo de seguimiento o búsqueda	Recaídas	País	Autor y referencia
1* Cohorte histórica	15	34	Sin registro	10 años búsqueda.	Al menos 2	Londres, RU	Kidd D(11)
2* Reporte de caso	1	26	Masculino	4 años seguimiento	17	Alberta, Canadá	Saini M(23)
3* Serie de casos	8	32.7	3:1	Solo describe el cuadro agudo.	2	Londres, Reino Unido	Plant G.T(13)
4 Revisión sistemática	122	35.7	2.5:1	Búsqueda: 2003-2013	(mínima 2, máxima 18) 35% con 5 recaídas.	Londres, Reino Unido	Petzol A.(14)
5 Cohorte histórica	10	43	1:1	Seguimiento: 3.5 años Búsqueda: 2008-2011	3	Bonn, Alemania	Waschbisch A.(10)
6* Cohorte histórica	62 (solo 20 con CRION)	28.8	3:1	Búsqueda: 2010-2011	4.6	Estrasburgo, Francia	Benoilid A.(9)
7 Cohorte histórica	18	33.2	2.5:1	Búsqueda: 2012-2015	2	Cd. México, México.	Rito Y. (22)
8 Transversal	15	32.6	11:4	Búsqueda: 2003-2015	3	Cd. México, México.	Pérez E.(21)

*Incluida en la revisión sistemática de Petzold.

Etiología

La etiología de CRION también se desconoce, pero se cree que tiene un fondo autoinmune ya que puede controlarse con inmunosupresores (11,12,24). No existen estudios que determinen la fisiopatología de la enfermedad.

Cuadro Clínico

Clínicamente se presenta con disminución de la agudeza visual, dolor local, que se exagera a la movilidad ocular, discromatopsia, defecto pupilar aferente y campimétrico que pueden ser de diversos tipos: escotoma central, defectos altitudinales, etc. (11,10). El grado de pérdida de agudeza visual suele ser muy grave en un 65% de los pacientes para el día 5, pero después de la aplicación de esteroides se identifica una buena respuesta con recuperación de agudeza visual en ocasiones hasta la 6 semanas (11). El periodo en el que aparecerá una nueva recaída o también llamada cronicidad, es muy variable, pero puede ir de meses hasta años, siendo el promedio 3 años. El número de episodios también tiene su variabilidad, pero se ha descrito que hasta el 35% de los pacientes sufrió menos de 5 recaídas (11,14).

En cuanto a la evaluación el daño del nervio óptico, los potenciales evocados visuales (PEV) son de ayuda para medir el daño del nervio óptico, ya que registran la velocidad de la actividad eléctrica generada por el estímulo luminoso. En caso de daño pre-quiasmático (nervio óptico), el segmento u onda p100 de los PEV se prolonga más de 100ms (25).

Diagnóstico

Para llegar al diagnóstico de CRION como enfermedad, se requiere de una clínica consistente con pérdida de la visión de forma subaguda, acompañado de dolor periocular que incrementa con los movimientos del ojo, la cual aparece de forma recurrente.

Los Ac anti acuaporina 4 (AQP4) séricos en CRION deben de ser negativos. La acuaporina 4 es una proteína que forma canales para el transporte de agua en diferentes regiones corporales, incluyendo el encéfalo, nervio óptico y la región endimaria. En las enfermedades relacionadas con Neuromielitis óptica o NMO spectrum disorders (NMOSD), se detectan anticuerpos anti-acuaporina 4 además de tener al menos un síntoma central como neuritis óptica, mielitis ó síndromes de tallo, por mencionar algunos (26). Es por eso que la positividad de estos anticuerpos orienta hacia la identificación de una enfermedad definida como NMO o ahora llamada NMOSD.

Y como tercera condición es indispensable asegurarse que no exista alguna enfermedad que justifique la neuritis óptica recurrente (EM, NMO, LES, etc.) (11,14). Los estudios que se requiere llevar a cabo son: laboratorios generales, perfil tiroideo, Resonancia Magnética (RM) de encéfalo y médula, perfil inmunológico, análisis de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y niveles de vitamina B12.

Tratamiento

En el estudio de tratamiento de neuritis óptica (Optic Neuritis Treatment Trial o ONTT) se demostró que la intervención con esteroide tipo metilprednisolona intravenosa era más eficaz que la prednisona vía oral(27,28). Otros estudios han corroborado la eficacia del esteroide intravenoso, en particular en CRION(12,13).

El tratamiento de CRION se divide en tres:

Agudo

Cuando aparecen los síntomas característicos (escotoma, dolor, discromatopsia, etc) y se trata con esteroide para producir un efecto anti-inflamatorio con metilprednisolona (MTD) 1g IV cada 24 hrs de 3 a 5 dosis o bolos, aunque también se usa metilprednisolona retrobulbar. El esteroide retrobulbar se a recomendado cuando la agudeza visual es menor o igual a 20/400 y que exista contra-indicación de aplicación sistémica(27,28).

Reducción de esteroide

Se da al término de la dosis de MTP con el objetivo de mantener un efecto anti-Inflamatorio prolongado ya que se han observado recaídas o persistencia del dolor en pacientes con supresión súbita de esteroides. Se administra prednisona 1mg/kg diario y reducción paulatina hasta su suspensión.

Mantenimiento o profiláctico

Con el objetivo de evitar la aparición de nuevas recaídas. Se dan inmunosupresores como azatioprina (AZT), metotrexate (MTX), ciclofosfamida (CFM), micofenolato (MCF) o anticuerpos monoclonales (rituximab, RTX). El tiempo de mantenimiento del medicamento no se ha estandarizado, y hasta ahora es indefinido. Durante su administración, es necesario monitorizar al paciente con biometría hemática para determinar los niveles de linfocitos y leucocitos, así como pruebas de funcionamiento hepático y renal (11,14).

Factores Pronósticos

Yi Du y colaboradores, identificaron que la dosis de esteroide y la presentación uni o bilateral eran factores de riesgo en pacientes con NO en cuanto a la recurrencia (29). Su estudio fue una cohorte retrospectiva donde incluyeron 115 pacientes con NO recurrente, pero ninguno de los casos correspondió con los criterios diagnósticos de CRION(29).

Los factores de mal pronósticos de CRION solo han sido sugeridos y existen pocos estudios al respecto. Un punto clínico propuesto como un factor pronóstico es la persistencia del dolor ocular a pesar de tratamiento agudo, ya que su presencia puede indicar un proceso inflamatorio persistente o el riesgo de una recidiva a corto plazo; sin embargo, tampoco existe literatura médica que corrobore esta teoría (13). Plant y colaboradores también describieron un periodo hiper-agudo (a partir del inicio de dolor periocular hasta la pérdida de agudeza visual) para la administración de esteroide como factor pronóstico para evitar la amaurosis (13). Esta conclusión se basó en un reporte de 8 casos, de los cuales solo 1 correspondía a CRION.

En artículos recientes se han propuesto algunos marcadores biológicos para determinar el pronóstico en CRION como los anticuerpos de la mielina asociada al oligodendrocito (MOG), la proteína glial fibrilar activa (PGFA ó GFAP en inglés) o los neurofilamentos de cadenas pesadas en líquido cefalorraquídeo (LCR) (30,31). La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT por sus siglas en inglés) también es útil ya que aporta datos duros importantes respecto a la integridad del nervio

óptico de forma indirecta, a través de la medición del grosor de la capa ganglionar, las fibras de la retina y la presencia de edema macular microquístico en la capa nuclear interna (32,33) .

Algunos de los factores de mal pronósticos propuestos son:

- Persistencia de dolor ocular después de tratamiento.
- Retraso en la aplicación de esteroide.
- Inicio tardío de medicamento preventivo.
- Alteraciones de OCT
- Presencia de neurofilamentos en LCR como marcador de neurodegeneración axonal
- Presencia de Proteína Glial Fibrilar Activa en LCR.

Son necesarios estudios más extensos para determinar la prevalencia, incidencia, características clínicas de la enfermedad, evolución y sobre todo la identificación de factores de riesgo para sustentar y agilizar las decisiones terapéuticas, medir su eficacia y seguridad y evitar los daños irreversibles ocasionados por la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Después de más de 10 años de la descripción de CRION como un síndrome, continúa siendo una entidad sub diagnosticada, con una prevalencia e incidencia desconocida en México. Su papel como enfermedad independiente tampoco ha sido establecida de forma rigurosa. En nuestro país se han reportado series de casos de un tamaño considerable si se comparan con series internacionales, lo que indica que puede existir una cantidad mayor de pacientes con CRION no identificado y/o no publicados.

Muchos factores trascendentes como criterios diagnósticos, tratamiento agudo y tratamiento preventivo no han sido estandarizados aún. **Por otro lado, no existe un consenso que haya determinado los factores pronósticos de estos pacientes.** En conjunto, los escasos de información, sobre todo a nivel nacional, representa una serie de problemas graves que involucran al paciente, al médico y al sistema de salud.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de mal pronóstico en pacientes con CRION?

¿Cuál es la prevalencia de CRION en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

HIPÓTESIS

Los pacientes con el diagnóstico de CRION con **una de las siguientes condiciones tendrá mal pronóstico** (ver definición de mal pronóstico más adelante):

- ✓ Mayores de 35 años
- ✓ Género Masculino
- ✓ Más de 7 días sin tratamiento en agudo.
- ✓ Administración de esteroide diferente a MTP en fase aguda.
- ✓ Recurrencias de Neuritis Óptica menor a 3 meses.
- ✓ Persistencia de dolor ocular a pesar de la administración de esteroide.
- ✓ Elevación de proteínas mayor a 45mg/dl en LCR.
- ✓ Reforzamiento de nervio óptico por RM.
- ✓ Ausencia de tratamiento preventivo
- ✓ Falta de apego al tratamiento

Mal pronóstico está definido como uno o más de los siguientes:

-Secuelas graves en la agudeza visual en uno o ambos ojos determinadas por:

- a) Disminución de agudeza visual: medida por LogMAR >0.60 o EDSS visual mayor de 3** (se explicará más adelante las escalas de medición y en el Apéndice A 1.1, 1.2 y 2.1) (34–36).
- b) Amaurosis.**
- c) Escotoma.**

-Más de 2 recaídas al año.

-Resistencia al tratamiento:

- a) Persistencia de recaídas a pesar de ingesta de medicamento a dosis adecuadas por más de 3 meses.**

OBJETIVOS

- 1) Determinar los factores de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de CRION en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).
- 2) Identificar la prevalencia de CRION en el INNN.

JUSTIFICACIÓN

Este estudio aportará información acerca de la prevalencia de CRION, por medio de los casos registrados en el INNN. Esta institución se caracteriza por ser un centro de referencia de tercer nivel, donde es de esperarse que se identifiquen más casos de CRION. Esto dará paso a una investigación de prevalencia más grande en el futuro, inicialmente en la ciudad de México y posteriormente a nivel nacional.

México es un país que se presume con una de las mayores prevalencias de neuritis óptica. Inclusive en el 2014 se celebró por primera vez el Congreso Mexicano de Esclerosis Múltiple y otras enfermedades desmielinizantes (MEXCTRIMS), una plataforma útil donde se presentan las investigaciones en curso y en el cual el síndrome de CRION se vincula directamente con las líneas de investigación tanto de enfermedades autoinmunes como desmielinizantes.

CRION afecta a personas jóvenes, quienes pueden sufrir de secuelas por disminución de agudeza visual lo cual tiene un alto impacto en su calidad de vida, desempeño laboral y académico e independencia. Para evitar la discapacidad visual, es de suma importancia administrar oportunamente el tratamiento en agudo y de mantenimiento. La identificación de factores pronósticos de la enfermedad son indispensables para guiarnos respecto a la toma de decisiones en cuanto a los medicamentos preventivos que deben administrarse, orientar y explicar al paciente del comportamiento de la enfermedad y para que tenga información útil para la identificación oportuna de una recaída por neuritis óptica u otro síntoma neurológico o sistémico.

El profundizar en el estudio de los pacientes con CRION también impulsará la generación de investigación básica y clínica en la búsqueda de más conocimiento acerca de la fisiopatología de la enfermedad, así como de terapias futuras.

Este trabajo aportará datos trascendentes acerca de la enfermedad de CRION, ya que es una cohorte histórica con un seguimiento máximo de hasta 6 años. Se estudiaron datos clínicos y paraclínicos, evolución, tratamiento en agudo y preventivo, así como características demográficas, lo que ayudara a la comprensión del comportamiento de la enfermedad y su respuesta ante tratamiento a lo largo del tiempo. La difusión de los resultados de este trabajo, facilitara el conocimiento de esta enfermedad lo que evitara que sea sub-diagnosticada.

METODOLOGÍA

Por medio de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico, tipo cohorte histórica, con muestra obtenida de forma consecutiva, se identificaron aquellos pacientes diagnosticados con CRION desde enero del 2010 hasta enero del 2015 que acudieron a la consulta de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del INNN, y que tuvieron un seguimiento mínimo de 12 meses.

Criterios de elegibilidad:

A. Definición de caso (CRION):

- 1) Haber tenido Neuritis Óptica uni o bilateral en al menos dos ocasiones.
- 2) Medición de Anticuerpos anti- acuaporina 4 séricos con resultado negativo o ausentes.
- 3) Ausencia de etiología que justifique la presencia de NO recurrente (por ejem: Esclerosis Múltiple, Neuromielitis óptica, enfermedad sistémica autoinmune, toxicomanía como Ingesta de metanol o uso de inhalantes, entre otras).

B. Criterios de inclusión:

- ▶ Edad: 18 a 65 años.
- ▶ Ambos géneros
- ▶ Que cuenten con los estudios paraclínicos como: laboratorios generales, Punción lumbar, perfil inmunológico, Resonancia Magnética.

C. Criterios de exclusión:

- ▶ Pacientes con NO de repetición y diagnóstico ya definido de enfermedad primaria desde su primera visita.
- ▶ Presencia de alguna enfermedad que pueda influir en el pronóstico (diabetes mellitus descontrolada, adenoma hipofisiario, errores refractivos altos, catarata, glaucoma, distrofias, degeneraciones corneales y/o retinianas)

Procedimiento.

En los registros históricos de las hojas diarias de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes, se buscaron los siguientes diagnósticos:

- a) Neuritis Óptica recurrente (RON)
- b) CRION

Se registró el número de expediente y se solicitaron a Archivo Clínico los expedientes para identificar si cumplían con los criterios de selección de caso e inclusión. Se descartaron aquellos que no los cumplían, así como los que contaban con los criterios de exclusión.

Registro inicial y seguimiento.

El punto de inicio o tiempo cero se definió como momento de diagnóstico de CRION.

El seguimiento se tomó en cuenta desde que ocurrió el evento de interés, en este caso, el diagnóstico de CRION, hasta su última asistencia a la consulta externa o la conversión a una enfermedad definida.

Por medio del expediente clínico se obtuvo la información acerca de los síntomas, signos y estudios paraclínicos realizados a los pacientes seleccionados. Los puntos de búsqueda al inicio y en el seguimiento fueron:

- A. Datos demográficos: edad, género.
- B. Datos clínicos: Valoración inicial (basal o del primer episodio) por medio de Historia clínica y por nota de primera vez de Neuro-oftalmología y/o neurología, de la agudeza visual antes y/o durante la NO y posterior al tratamiento. También se registró de EDSS: Expanded Disability Status

Scale (Escala de discapacidad y sistemas funcionales) ver más adelante explicación (36).

C. Otros parámetros registrados fueron: número de eventos, tiempo entre eventos, afección uni o bilateral, conversión a enfermedad definida, tiempo de conversión, tipo de tratamiento agudo y preventivo y tiempo de aplicación del tratamiento.

D. Datos paraclínicos: células y proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR), realce de nervio óptico con contraste y lesiones desmielinizantes en Resonancia Magnética (RM).

Todas las variables se registraron en una base de datos.

Definición de variables

Mal pronóstico está definido como uno o más de los siguientes:

A. Secuelas graves en la agudeza visual en uno o ambos ojos determinadas por:

- I. Disminución de agudeza visual: LogMAR >0.60 (LogMAR: Logaritmo de Mínimo ángulo de resolución) y/o EDSS (Expanded Disability Status Scale en inglés o Escala de discapacidad y sistemas funcionales) visual mayor de 3 (ver más adelante explicación de escalas).
- II. Amaurosis.
- III. Escotoma.

B. Más de 2 recaídas al año:

Tasa de recaídas anual: número episodios de Neuritis Óptica al año.

C. Resistencia al tratamiento:

- I. Persistencia de recaídas a pesar de la administración de medicamento preventivo a dosis adecuadas por más de 3 meses.

Variables a estudiar como predictores de mal pronóstico:

- ✓ Edad
- ✓ Género
- ✓ Tiempo para recibir tratamiento en agudo.
- ✓ Administración de esteroide en fase aguda.
- ✓ Recurrencias de Neuritis Óptica.
- ✓ Persistencia de dolor ocular.
- ✓ Nivel de proteínas en LCR.
- ✓ Reforzamiento de nervio óptico por RM.
- ✓ Uso de tratamiento preventivo.
- ✓ Apego al tratamiento.

Medición de agudeza visual

La agudeza visual (AV) se evalúa con diferentes optotipos o símbolos, pero sin duda, el conjunto de optotipos más utilizado y conocido por los médicos es la carta de Snellen (distancia de evaluación 3 o 6 m), aunque también se utiliza la carta de Rosenbaum (distancia de evaluación 30cm) (Imagen 1). Normalmente la distancia de presentación de los optotipos, para medir la AV en visión lejana es de 6 m. Se pueden dar resultados en metros (6/6) o en pies 20/20 cuando la agudeza visual es normal (34,35).

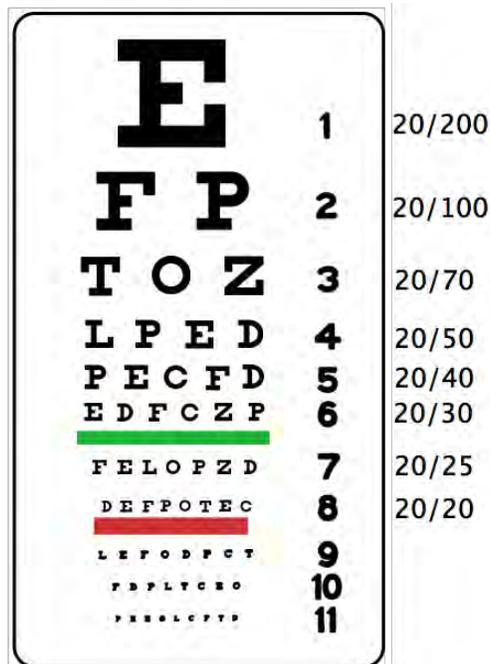


Imagen 1. Carta de Snellen para evaluación de agudeza visual.

Para obtener valores estadísticamente manejables se llevó a cabo la conversión de las medidas en pies a LogMAR, una escala conocida y aceptada

internacionalmente la cual se maneja en decimales, donde 0 es normal y conforme incrementa la agudeza visual empeora.

El ángulo mínimo de resolución (MAR, por su significado en inglés Minimum Angle of Resolution) expresa la AV en minutos de arco indicando el tamaño angular del mínimo detalle que es capaz de resolver en el optotipo. Representa 1/5 del tamaño del optotipo. Para una AV de 20/20 el MAR será de 1 minuto de arco, para 20/40 de 2 minutos de arco y para 20/200 será de 10 minutos de arco. Matemáticamente se calcula realizando la inversa del valor decimal de la AV. Este valor utilizado empleándose su logaritmo (Log-MAR) (34,35).

LogMAR

Las escalas de optotipos que presentan una progresión logarítmica (ratio de progresión 0,1 unidades logarítmicas) disponen cinco letras por línea de optotipos y la misma separación entre filas y entre optotipos. De este modo, cada optotipo tiene asignado un valor de 0,02 unidades logarítmicas ($0,02 \times 5 = 0,1$). Por tanto, el logaritmo del MAR (logMAR) se calcula realizando dicha operación matemática:

- Para AV 20/20 el MAR = 1 y el logMAR = $\log_{10}(1,0) = 0$
- Para AV 20/40 el MAR = 2 y el logMAR = $\log_{10}(2,0) = 0,30$
- Para AV 20/200 el MAR = 10 y el logMAR = $\log_{10}(10) = 1,0$

En la Tabla 1 se puede ver la conversión en las diferentes escalas. Este tipo de escala ha demostrado mayor precisión al medir AV comparado con las escalas en metros o pies y es muy utilizada en investigación (34,35).

Tabla 1. Conversión de Agudeza Visual a Log MAR				
20 ft	6 m	Decimal	4 m	Log MAR
20 / 630	6 / 190	0.032	4 / 125	+1.5
20 / 500	6 / 150	0.04	4 / 100	+1.4
20 / 400	6 / 120	0.05	4 / 80	+1.3
20 / 320	6 / 95	0.06	4 / 63	+1.2
20 / 250	6 / 75	0.08	4 / 50	+1.1
20 / 200	6 / 60	0.1	4 / 40	+1.0
20 / 160	6 / 48	0.125	4 / 32	+0.9
20 / 125	6 / 38	0.16	4 / 25	+0.8
20 / 100	6 / 30	0.2	4 / 20	+0.7
20 / 80	6 / 24	0.25	4 / 16	+0.6
20 / 63	6 / 19	0.32	4 / 12.5	+0.5
20 / 50	6 / 15	0.4	4 / 10	+0.4
20 / 40	6 / 12	0.5	4 / 8	+0.3
20 / 32	6 / 9.5	0.63	4 / 6.3	+0.2
20 / 25	6 / 7.5	0.8	4 / 5	+0.1
20 / 20	6 / 6	1.0	4 / 4	0

EDSS: Escala de discapacidad y sistemas funcionales (Expanded Disability Status Scale)

Es una escala estandarizada para su uso internacional útil para evaluar el grado de discapacidad en pacientes con EM. Fue creada por Kurtzke y modificada posteriormente. Consiste en la exploración y calificación de siete sistemas funcionales (visual, tallo cerebral, cerebelo, fuerza, sensibilidad, funciones mentales, vejiga e intestino), además de una escala de acuerdo a la habilidad del paciente para deambular. El puntaje de la escala general va del 0 (paciente normal) a 10 (fallecimiento), ver cuadro 4. En particular el apartado de evaluación visual se divide en 4 rubros que incluyen agudeza visual, campo visual, escotoma y papila pálida, cada uno recibe una puntuación la cual se suma. El resultado es convertido a un número menor de acuerdo a la escala funcional general de EDSS (Ver Cuadro 3). El puntaje mínimo es 0 normal y el más alto es 4 que significa una

grave afección visual. Esta escala visual del EDSS es aceptada de forma internacional para la identificación de incapacidad visual en pacientes con Esclerosis Múltiple, pero también se extiende a otras enfermedades desmielinizantes sin perder su validez. En el caso de neuritis óptica su uso es confiable y utilizado ampliamente en investigación (36).

1 VISUAL (OPTIC) FUNCTIONS

VISUAL ACUITY

The visual acuity score is based on the line in the Snellen chart at 20 feet (5 meters) for which the patient makes no more than one error (use best available correction). Alternatively, best corrected near vision can be assessed, but this should be noted and consistently performed during follow-up examinations.

VISUAL FIELDS

- 0 normal
- 1 signs only: deficits present only on formal (confrontational) testing
- 2 moderate: patient aware of deficit, but incomplete hemianopsia on examination
- 3 marked: complete homonymous hemianopsia or equivalent

SCOTOMA

- 0 none
- 1 small: detectable only on formal (confrontational) testing
- 2 large: spontaneously reported by patient

*DISC PALLOR

- 0 not present
- 1 present

NOTE

When determining the EDSS step, the Visual FS score is converted to a lower score as follows:

Visual FS Score	6	5	4	3	2	1
Converted Visual FS Score	4	3	3	2	2	1

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 disc pallor and/or small scotoma and/or visual acuity (corrected) of worse eye less than 20/20 (1.0) but better than 20/30 (0.67)
- 2 worse eye with maximal visual acuity (corrected) of 20/30 to 20/59 (0.67–0.34)
- 3 worse eye with large scotoma and/or moderate decrease in fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/60 to 20/99 (0.33–0.21)
- 4 worse eye with marked decrease of fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/100 to 20/200 (0.2–0.1); grade 3 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.33) or less
- 5 worse eye with maximal visual acuity (corrected) less than 20/200 (0.1); grade 4 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.33) or less
- 6 grade 5 plus maximal visual acuity of better eye of 20/60 (0.33) or less

Cuadro 3. Sistema funcional visual de la escala EDSS

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE

- 0 normal neurological exam (all FS grade 0)
- 1.0 no disability, minimal signs in one FS (one FS grade 1)
- 1.5 no disability, minimal signs in more than one FS (more than one FS grade 1)
- 2.0 minimal disability in one FS (one FS grade 2, others 0 or 1)
- 2.5 minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 or 1)
- 3.0 moderate disability in one FS (one FS grade 3, others 0 or 1) though fully ambulatory; or mild disability in three or four FS (three/four FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory
- 3.5 fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one FS grade 3) and mild disability in one or two FS (one/two FS grade 2) and others 0 or 1; or fully ambulatory with two FS grade 3 (others 0 or 1); or fully ambulatory with five FS grade 2 (others 0 or 1)
- 4.0 ambulatory without aid or rest for ≥ 500 meters; up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps
- 4.5 ambulatory without aid or rest for ≥ 300 meters; up and about much of the day, characterised by relatively severe disability usually consisting of one FS grade 4 and combination of lesser grades exceeding limits of previous steps
- 5.0 ambulatory without aid or rest for ≥ 200 meters (usual FS equivalents include at least one FS grade 5, or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.5)
- 5.5 ambulatory without aid or rest ≥ 100 meters
- 6.0 unilateral assistance (cane or crutch) required to walk at least 100 meters with or without resting; see chapter 8 (Ambulation)
- 6.5 constant bilateral assistance (canes or crutches) required to walk at least 20 meters without resting; see chapter 8 (Ambulation)
- 7.0 unable to walk 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day
- 7.5 unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need some help in transferring and in wheeling self
- 8.0 essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but out of bed most of day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms
- 8.5 essentially restricted to bed much of the day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions
- 9.0 helpless bed patient; can communicate and eat
- 9.5 totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow
- 10 death due to MS

Cuadro 4. Escala de EDSS general.

Tabla 2. Agudeza visual: conversión de LogMAR a EDSS

20/20 ft	LogMAR	EDSS visual / EDSS corregido
20 / 630	+1.5	6/4
20 / 500	+1.4	6/4
20 / 400	+1.3	6/4
20 / 320	+1.2	5/3
20 / 250	+1.1	5/3
20 / 200	+1.0	4/3
20 / 160	+0.9	4/3
20 / 125	+0.8	4/3
20 / 100	+0.7	4/3
20 / 80	+0.6	3/2
20 / 60	+0.5	3/2
20 / 50	+0.4	3/2
20 / 40	+0.3	2/2
20 / 30	+0.2	1/1
20 / 25	+0.1	1/1
20 / 20	0	0

A continuación, se muestra en el cuadro 3 la definición de variables:

Cuadro 3. Definición de Variables.				
Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Principales variables de resultado (Dependientes)				
Agudeza visual (AV)	Capacidad de diferenciar con nitidez un objeto a cierta distancia.	Capacidad de diferenciar con nitidez un objeto a cierta distancia.	Continua	Sistema 20/20 (pies) conversión a LogMAR Tabla 1
EDSS Visual: Escala de discapacidad y sistemas funcionales.	Escala estandarizada internacionalmente para evaluar el grado de afección visual	Escala para evaluar el grado de afección visual.	Continua	0=normal 1=solo signos 2=leve 3=moderada 4=grave
Amaurosis	Pérdida total de la visión.	Ausencia de percepción de estímulo luminoso.	Nominal dicotómica.	Si No
Escotoma secuelar	Defecto campimétrico negativo (mancha negra) cecocentral.	Defecto campimétrico negativo cecocentral, persistente 6 meses después de la neuritis óptica.	Nominal dicotómica	Si No
Tasa de recaídas. Anual (TRA).	Número de episodios de NO al año.	Número de episodios de NO al año	Continua	0 a 1= normal. >2= actividad de la enfermedad.
Recaídas con tratamiento preventivo.	Número de recaídas durante la administración de tratamiento preventivo.	Número de recaídas durante la administración de tratamiento preventivo.	Continua	<1= no resistencia al tratamiento. >2= resistencia al tratamiento.
Otras variables de resultado				
Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Agudeza visual acumulada	Capacidad de diferenciar con nitidez un objeto a cierta distancia en un momento preciso en el tiempo.	Capacidad de diferenciar con nitidez un objeto a cierta distancia, posterior al último evento neuritis óptica.	Continua	Sistema 20/20 (pies) conversión a LogMAR Tabla 1
Tasa de recaídas total (TRT)	Numero de episodios de Neuritis Óptica desde el inicio de la enfermedad hasta su última consulta.	Numero de episodios de Neuritis Óptica desde el inicio de la enfermedad hasta su última consulta.	Continua	0 a 0.8= normal. >0.9= actividad de la enfermedad.
Tiempo entre recaídas	Tiempo transcurrido entre neuritis óptica.	Tiempo entre 1ra y 2da neuritis óptica.	Continua	Meses

Índice de progresión (IP)	EDSS / número de años de diagnóstico	EDSS / número de años de diagnóstico	Continua	<0.6= normal >0.7=progresión de discapacidad
Tiempo de tratamiento	Tiempo a partir del inicio de tratamiento hasta su última cita o hasta la suspensión del tratamiento	Tiempo a partir del inicio de tratamiento hasta su última cita o hasta la suspensión del tratamiento	Continua	Meses
Tasa de respuesta	Proporción de pacientes con mejoría después del tratamiento.	Proporción de pacientes con mejoría después del tratamiento	Continua	Porcentaje
Tasa de remisión anual	Proporción de pacientes sin recaídas.	Proporción de pacientes sin recaídas.	Continua	Porcentaje
Variables a estudiar como predictores de mal pronóstico				
Edad	Total de años cumplidos	Total de años cumplidos al diagnóstico de CRION	Continua	Años
Género	Conjunto de elementos determinados por la sociedad con respecto a la sexualidad de los individuos.	Hombre o mujer	Nominal	Femenino Masculino
Tiempo transcurrido para recibir tratamiento agudo.	Tiempo transcurrido para recibir tratamiento agudo.	Tiempo transcurrido para recibir tratamiento agudo (tipo esteroide).	Continua	Días
Tipo de tratamiento agudo	Variedad de tratamiento administrado durante el episodio de neuritis óptica.	Variedad de tratamiento administrado durante el episodio de neuritis óptica.	Nominal	Metilprednisolona Prednisona Dexametasona Metilprednisolona retrobulbar.
Dolor ocular	Percepción nociceptiva alrededor del globo ocular	Persistencia de dolor ocular a pesar de la administración de esteroide	Nominal dicotómica	Si No
Proteínas en LCR	Niveles de proteínas en LCR	Niveles de proteínas en LCR	Continua	<44mg/L= normal >45 mg/L= elevado
Reforzamiento de nervio óptico	Presencia de hiperintensidad en secuencia T1 con contraste en el trayecto del nervio óptico por RM	Presencia de hiperintensidad en secuencia T1 con contraste en uno o los dos nervios ópticos por RM	Nominal dicotómica	Si No
Tratamiento preventivo	Administración de medicamento que eviten la aparición	Administración de medicamento que eviten la aparición	Nominal	Azatioprina Ciclofosfamida Metotrexate

	de un nuevo episodio de neuritis óptica.	de un nuevo episodio de neuritis óptica.		Rituximab Prednisona Ninguno
Tiempo de tratamiento de mantenimiento.	Tiempo transcurrido durante la administración de tratamiento preventivo	Tiempo transcurrido durante la administración de tratamiento preventivo	Continua	Meses
Apego al tratamiento	Adherencia al medicamento prescrito por el médico	Adherencia al medicamento prescrito por el médico.	Nominal dicotómica	Si No
Otras variables				
Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Instrumento de medición
Presentación de neuritis óptica	Presencia de neuritis óptica en uno o en ambos ojos	Presencia de neuritis óptica en uno o en ambos ojos	Nominal	Unilateral: afección de un ojo. Bilateral: afección de ambos ojos simultáneamente.
Lesiones desmielinizantes	Presencia de lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR por RM	Presencia de lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en encéfalo o medula	Nominal dicotómica	Si No
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido entre la primera NO hasta la última consulta registrada en el expediente	Tiempo desde la primera NO hasta la última consulta registrada en el expediente	Continua	Meses
Enfermedad definida	Diagnóstico de una enfermedad que origine los cuadros de neuritis óptica	Diagnóstico de una enfermedad que origine los cuadros de neuritis óptica	Nominal	EM NMO Lupus Sjögren Otras
Tiempo de conversión	Tiempo desde la primera NO hasta la definición de una enfermedad	Tiempo desde la primera NO hasta la definición de una enfermedad	Continua	Meses

LogMAR: Logaritmo de Mínimo ángulo de resolución, EDSS: Expanded Disability Status Scale (Escala de discapacidad y sistemas funcionales), NO: Neuritis Óptica, AV: agudeza visual, LCR: Líquido Cefalorraquídeo, MTD: metilprednisolona, EM: Esclerosis Múltiple, NMO: neuromieltis óptica.

Análisis Estadístico

Los datos demográficos fueron analizados con medidas de resumen y porcentajes. También se midió la prevalencia de acuerdo a la población del INNN que padeció neuritis óptica en el mismo periodo de tiempo. El supuesto de normalidad fue determinado por medio de la prueba de Kolmogorov - Smirnov. La comparación de datos cuantitativos para identificar diferencias se llevó a cabo con prueba chi², T de student o Wilcoxon de acuerdo a la normalidad demostrada y tipo de variable.

Las mediciones de pronóstico fueron:

- 1) Tasa de recaídas total (TRT): número de episodios de Neuritis Óptica desde el inicio de la enfermedad hasta su última consulta.
- 2) Tiempo entre recaídas: periodo de tiempo en meses desde la primera NO a los siguientes episodios de NO.
- 3) Índice de progresión (IP): EDSS/ años de la primera NO.
- 4) Tasa de respuesta: porcentaje de pacientes con mejoría después del tratamiento.
- 5) Tasa de remisión anual: porcentaje de pacientes que se mantienen sin recaídas.
- 6) Regresión logística univariada: considerando cada variable dependiente contra cada variable independiente.
- 7) Regresión Logística múltiple: tomando en cuenta las variables que tuvieron significancia estadística.

- 8) Análisis y curva de supervivencia dirigida al evento de interés, en este caso segunda neuritis óptica.
- 9) Medición de correlación entre las variables dependientes e independientes con prueba de Spearman.

Se consideró como significativo un valor de $p = \leq 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Tanto la identidad y los datos registrados en el expediente se mantuvieron bajo estricta confidencialidad ajustándose a las normas e instructivos institucionales nacionales e internacionales en materia de investigación científica, incluyendo la declaración de Helsinki. El consentimiento informado no fue requerido debido a que los datos serian analizados de forma anónima. La base de datos realizada se mantiene bajo resguardo exclusivo de los investigadores principales.

El Comité Científico emitió su dictamen con el oficio DIC 186/15 como: Aceptado al protocolo 20/15 (ver Apéndice 1.1).

El Comité de Ética en Investigación del INNN por medio del oficio DIC 019/16 emitieron el siguiente dictamen: Aprobado. (ver Apéndice 1.2).

RESULTADOS

Características del grupo

Identificamos 24 casos, pero se excluyeron 2 casos (Diagrama 1). La razón de pérdida de un paciente fue la inasistencia a sus citas; en el segundo paciente fue identificada una enfermedad en su segunda recaída.

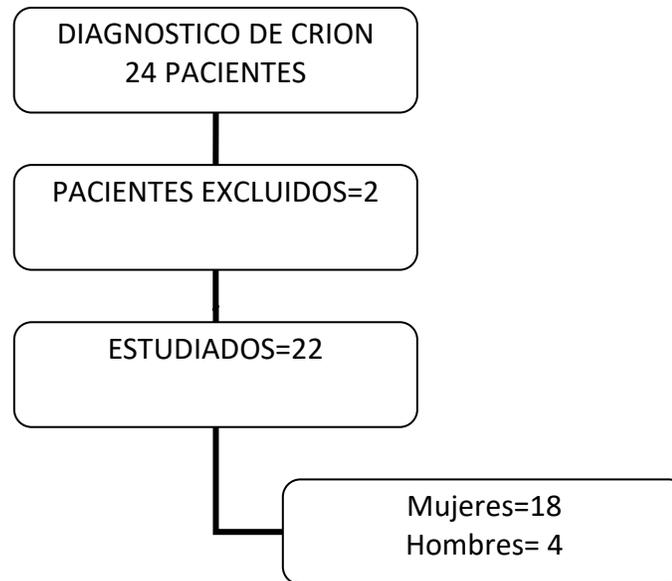


Diagrama 1. Participantes seleccionados.

De acuerdo al análisis de normalidad, la muestra presentó un comportamiento normal para la edad ($p=0.20$), y anormal para las siguientes variables continuas de interés: LogMAR ambos ojos, (OD $p=0.001$, OI $p=0.000$), EDSS ($p=0.002$), TRA ($p=0.000$) (Ver apéndice). El resto de las características demográficas y clínicas generales se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Características Demográficas y Clínicas de los pacientes con CRION.				
	Total n=22	Mujeres N=18 (81.8%)	Hombres N=4 (18.2%)	p=
Edad (años)	35.2 (±10.4)	35.11 (±9.9)	36.2 (±12.7)	0.43
NO BILATERAL	11 (50%)	7 (63.6%)	4 (36.3%)	0.06
Número de brotes	2.45 (±0.51)	2.5 (±0.51)	2.25 (±0.5)	0.48
EDSS antes o durante NO	3.27 (±0.93)	3.3 (±0.85)	2.7 (±1.25)	0.30
EDSS posterior a NO	2.09 (±1.6)	2.1 (±1.7)	2.0 (±1.6)	0.96
Tratamiento agudo	18 (81.8%)	15 (68.1%)	3(13.6%)	0.83
Días entre NO y tratamiento agudo	5.7 (±5.3)	6.2 (±5.6)	3.5 (±2.5)	0.48
Tratamiento preventivo	19 (86%)	18 (94.7%)	1 (5.3%)	0.71
Tiempo de administración de tratamiento preventivo (meses)	14.2 (±12.7)	11.7(±1.8)	20 (±11.9)	0.34
Falla al tratamiento preventivo	6 (27.3%)	5 (83.3%)	1 (16.6%)	0.96
TRA	1.18 (±0.71)	1.1 (±0.73)	1.5 (±0.57)	0.26
IP	1.1 (±0.6)	1.2 (±1.2)	0.43 (±0.31)	0.53
Enfermedad Definida	5 (22.79%)	4 (80%)	1(20%)	0.99
Tiempo de seguimiento (meses)	37.13 (±5.0)	34.9 (5.6)	16.2 (5.3)	0.38

NO= Neuritis óptica, EDSS: Expanded Disability Status Scale (Escala de discapacidad y sistemas funcionales), TRA= Tasa de recaída anual. IP= Índice de progresión.

La media de edad fue de 35.2 años (± 10.4), En el Grafico 1 se observa la distribución de los pacientes de acuerdo a la edad y género. También determinamos la distribución de la población de acuerdo al EDSS y la edad (Grafico 2).

Grafico 1. Distribucion de pacientes con CRION por edad y genero.

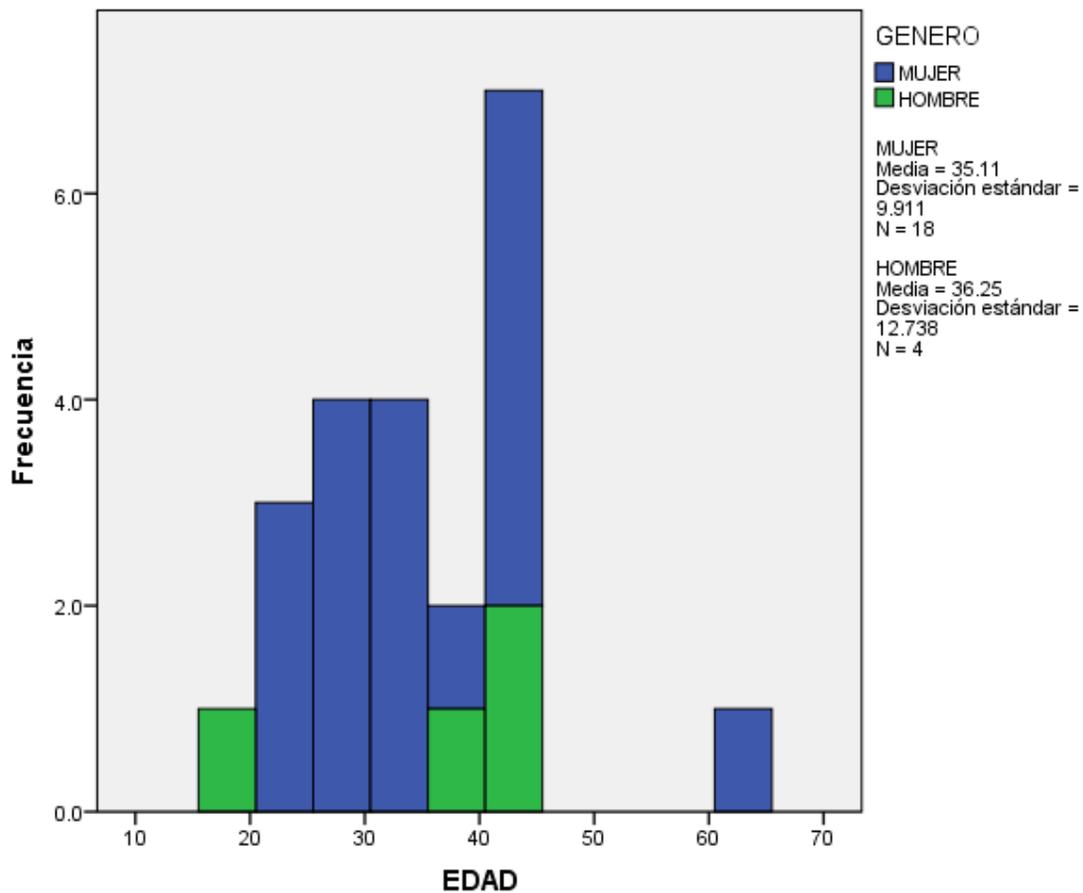


Grafico 1. Se muestra el predominio del género femenino y la existencia de un pico de frecuencia después de los 40s, sin embargo, tanto la media (35.2) y la mediana (34.5) muestran el grosor de los pacientes en los 30s.

El tiempo promedio entre recaídas fue de 19.4 meses (± 15 , mínimo:3 máximo: 48.6). Cinco pacientes convirtieron a una enfermedad definida (3=NMO,1=EM,1=LES). La media de conversión en meses fue de 28.8.

La frecuencia del diagnóstico de neuritis óptica en el INNN fue de 345 casos del 2010 al 2015. La prevalencia de CRION fue de 0.08 en el INNN en un seguimiento de 5 años, mientras que la incidencia para el 2015 con 4 casos nuevos fue de 0.04.

Hasta el 40.9% de los pacientes no recibió MTP IV en su segundo evento, identificándose una diferencia estadísticamente significativa en el EDSS post tratamiento de aquellos que si recibieron MTP ($p=0.003$). Las alternativas de tratamiento que recibieron fue: prednisona (9%) y metilprednisolona pero por vía retrobulbar (18.8), mientras que el 13.6% no recibió tratamiento. Solo 3 pacientes no tomaron medicamento preventivo y nuevamente hubo una diferencia respecto al EDSS post tratamiento ($p=0.001$). El tiempo promedio de administración del medicamento preventivo fue de 14.2 meses. Los medicamentos preventivos administrados con mayor frecuencia fueron: azatioprina (40.9%), seguido de ciclofosfamida (9%). Un total de 10 pacientes (45.5%) presentaron una tercera recaída; su EDSS post tratamiento promedio fue 6.1, existió diferencia significativa respecto al EDSS post tratamiento respecto a la segunda recaída de la segunda recaída ($p=0.02$).

Se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EDSS>3 y las siguientes variables: a) presencia de recaída en menos de 3 meses (p=0.01), b) haber recibido tratamiento preventivo (p=0.00); c) mal apego al tratamiento (p=0.00).

Factores Pronósticos

La TRA promedio fue de 1.18 (±0.71), la Tasa de Recaídas Total 0.73 (±0.98), la Tasa de respuesta 54.5%, la Tasa de remisión anual 45.5 y el Índice de progresión 1.1 (±0.6).

El análisis de Odds Ratio bivariado entre las variables dependiente e independientes se encuentra en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de OR de variables independientes y dependientes para factores de mal pronóstico en CRION.									
	LogMAR OD-----OI		EDSS	Amaurosis	Escotoma	TRA	Falla Tx	TRT	IP
>35AÑOS	0.66 (IC 0.07- 5.58) p=0.50	1 (IC 0.13- 7.49) p= 0.68	1 (IC 17- 5.68) p=0.67	1 (IC 0.55-18.3) p= 0.73	1 (IC 0.55- 18.3) p= 0.73	3.52 (IC 0.51, 33.7) p= 0.18	0.13 (IC 0.04- 1.23) p=0.07 ◇	2.14 (IC 0.14, 71.67) p= 0.52	1 (IC 17- 5.68) p=0.67
Masculino	0.22 (IC 0.00- 2.56) p= 0.22	0.86 (IC 0.72- 10.4) p=0.70	0.57(IC 0.45- 6.0) p=0.53	0.88 (IC 0.75-1.0) p=0.66	0.524 (IC 0.45- 6.09) p= 1.0	1.92 (0.15- 23.3) p= 0.47	0.86 (IC 0.72- 10.4) p=1.0	1.1(0.65 -2.1) p=0.47	0.55 (IC 0.36-0.86) p= 2.54
Femenino	1.8 (IC 0.16- 57.02) p= 0.99	1.14 (IC 0.095- 36.1) p=0.99	1.8(IC 0.16- 58.0) p= 0.99	0.39 (IC 0.02-14.6) p=0.47	1.85 (IC 0.16- 57.0) p=0.53	0.51 (IC 0.04-6.2) p=0.47	1.14 (0.09- 36.1) p=0.70	0.39 (IC 0.2- 14.6) p= 0.47	2.3 (IC 0.20-70.5) p=0.44
>7dias sin tx agudo	0.6 (IC 0.86- 4.1) p=1.0	1.1 (IC 0.14- 8.12) p=0.65	0.6 (IC 0.86- 4.16) p= 0.49	2.3 (IC 0.12-43.7) p= 0.54	1.5 (0.23- 9.4) p=0.51	0.14 (IC 0.0-1.2) p=0.07 ◇	3 (IC 0.42- 21.2) p= 0.26	0.80 (IC 0.61- 1.03) p= 0.29	1.5 (IC 0.23-9.4) p=0.51
No recibieron MTP	0.55(IC 0.09- 3.24) p=0.41	0.60 (IC 0.9-3.9) p= 0.47	0.24 (IC 0.03- 1.5) p=0.13	0.66 (IC 0.03-12.2) p=0.66	0.55 (IC 0.09- 3.2) p=0.53	6.8 (IC 0.65-71.7) p=0.10	0.22 (IC 0.31- 1.6) p=0.15	1.4 (IC 0.11- 18.9) p=0.64	0.55 (IC 0.95-3.2) p=0.41
Recurrencia antes de 3 meses	3.6 (IC 0.45- 28.5)	0.6 (IC .05- 6.79)	1.22 (IC 0.15- 9.4)	0.88 (IC 0.74-1.0) p=0.58	1.22 (CI 0.15- 9.4)	18.6 (IC 1.5-232.2) p=0.02 *	0.64 (IC 0.45- 0.91)	1.8 (0.13- 26.3)	1.2 (IC 0.15-9.46) p=0.62

	p=0.23	p= 0.58	p=0.62		p=0.62		p=0.16	p=0.55	
>40 proteínas LCR	0.83 (IC 0.11-6.0) p=0.6	1.5 (IC 0.19-11.5) p=0.54	0.25(IC 0.02-2.73) p=0.25	0.87 (IC 0.72-1.05) p=0.51	0.25 (IC 0.02-2.7) p=0.25	0.33 (IC 0.03-3.57) p=0.34	0.44 (IC0.04-4.8) p=0.45	1.4 (CI 0.103-19.0) p=0.63	0.25(IC0.24-2.73) p=0.25
Sin tratamiento preventivo	0.59 (IC 0.39-0.85) p=0.23	0.68 (IC 0.04-0.92) p=0.66	0.57 (IC 0.39-0.85) p=0.27	0.85 (IC 0.76-1.04) p= 0.74	0.57 (IC 0.39-0.85) p=0.23	5.6 (IC 0.41-76.0) p=0.22	1.4 (IC 0.10-19.0) p=0.63	0.84 (IC 0.69-1.0) p=0.62	0.57 (IC 0.39-0.85) p=0.48
No apego al tx	0.22(IC 0.09-0.52) p=0.39	0.86 (IC 0.07-10.4) p=0.70	7.8 (IC 0.63-93.8) p=0.11	2 (IC 0.75-5.3) p=0.026*	7.8 (0.64-93.8) p=0.11	2.6 (IC 0.28-23.8) p= 0.37	0.86 (IC 0.072-10.4) p= 0.7	17.0 (IC 1.0-283) p=0.07 ◇	7.8 (IC 0.64-93.8) p=0.11

OTRAS VARIABLES

	LogMAR OD-----OI		EDSS	Amaurosis	Escotoma	TRA2	Falla Tx	TRT	IP
NO bilateral	1 (IC 0.17-5.6) p=0.67	2.5 (IC 0.36-18.3) p=0.31	1 (IC 0.17-5.6) p=0.67	0.81 (IC 0.61-1.0) p= 0.23	2.2 (IC 0.37-13.1) p=0.33	3.7 (IC 0.5 -26) p=0.18	1 (IC 0.15-6.5) p=0.68	0.45 (IC 0.035-5.84) p=0.5	0.45 (IC 0.07-2.6) p=0.33
Sin Tx agudo	2 (IC 0.22-17.8) p=0.46	0.8 (IC 0.07-10.4) p=0.70	0.55 (IC 0.36-.84) p=0.130	88 (IC0.75-1.0) p=0.66	0.54 (IC 0.04-6.0) p=0.53	0.66 (IC 0.05-7.8) p= 0.66	0.66 (IC 0.48-0.92) p=0.24	2.6 (IC 0.17-39.6) p=0.47	0.54 (IC 0.04-6.0) p=0.53
Tiempo de administración del tx agudo.	3.6 (IC 0.55-24.1) p=0.18	0.6 (IC 0.39-.90) p=0.67	1.5 (.28-9.4) p=0.51	2.3 (IC 0.12-43.7) p=0.54	0.6 (IC 0.08-4.1) p.49	0.80 (IC 0.11-5.6) p=0.61	0.33 (IC 0.03-3.5) p=34	1.7 (IC 0.9-3.3) p= 0.02*	1.5 (IC 0.23-9.4) p= 0.51
Enfermedad definida.	1.2 (IC 0.15-9.4) p=0.62	2.1 (IC 0.26-17.8) p=0.41	3.6 (IC 0.4-28.5) p=0.23	0.88 (IC 0.74-1.0) p=0.58	0.35 (IC 0.03-3.9) p=0.38	0.45 (IC 0.04-5.0) p=0.47	0.6 (IC 0.05-6.7) p=0.58	1.8 (IC 0.13-26.3) p=0.55	3.6 (IC 0.45-28.5) p= 0.23
Anticuerpos positivo	0.6 (IC 0.10-1.5) p=0.45	1.2 (IC 0.19-8.4) p=0.58	1.3 (IC 0.23-7.6) p=0.54	1.2 (IC 0.06-22.4) p=0.71	0.6 (IC 0.10-3.5) p=0.45	0.85 (IC 0.14-5.2) p= 0.61	3.3 (IC 0.46-21) p=0.22	0.7 (IC 0.54-1.0) p 0.14	0.6 (IC 0.10-1.5) p= 0.45
Anticuerpos anticardiolipina	0.52 (IC 0.04-6) p= 0.53	0.86 (IC 0.07-10.4) p=0.70	2 (IC 0.22-17.8) p=0.46	0.8 (IC 0.75-1) p=0.66	0.52 (IC 0.04-6) p= 0.53	0.66(IC0.05-7.8) p= 0.62	0.86 (IC0.07-10.4) p=0.7	0.88 (IC0.67-1) p=0.53	0.52 (IC0.04-6) p= 0.53
B2 glicoproteína	0.52 (IC 0.04-6.0) p=0.53	0.88 (IC 0.07-10.4) p=0.34	2 (IC 0.22-17.8) p=0.46	0.88 (IC 0.75-1.0) p= 0.66	0.52 (IC 0.04-6) p= 0.53	0.66 (IC 0.05-78) p=0.62	0.88 (IC0.07-10.4) p=0.7	0.88 (IC 0.67-1) p=0.53	0.52 (IC 0.04-6.0) p= 0.53
Bandas oligoclonales	2 (IC 0.22-17.8) p=0.46	0.66 (IC 0.48-.92) p=0.24	0.52 (IC 0.04-6.0) p=0.53	0.88 (IC 0.75-1) p=0.66	0.52 (IC 0.04-6) p=0.53	0.66 (IC 0.05-7.8) p= 0.62	3.5 (IC 0.36-33.3) p=0.29	2.6 (IC 0.17-39.6) p=0.47	0.52 (IC 0.04-6) p= 0.53
Realce de NO por RM	1.5 (IC 0.23-9.4) p=0.51	3 (IC 0.42-21.2) p=0.33	10 (IC1.2-79) p=0.03*	0.86 (IC 0.71- 1.0) p=0.45	1.5 (IC 0.23-9.4) p= 0.51	2 (IC 0.31-13.5) p= 0.38	3 (IC 0.42-21.2) p=0.26	1 (IC 0.08-14.4) p=0.7	1.5 (IC 0.23-9.4) p= 0.51
Lesiones en RM	0.25 (IC 0.24-	0.44 (IC 0.04-	0.5 (IC 0.3-0.8)	0.88 (IC 0.72-1.0)	0.83 (IC 0.11-6)	0.56 (IC 0.36-0.86)	1.5 (IC 0.19-	0.81 (IC 0.64-1)	0.25 (IC 0.02-2.7)

	2.7) p= 0.25	4.8) p= 0.45	p= 0.40	p=0.51	p=0.63	p=0.06 ◇	11.5) p= 0.54	p=0.36	P= 0.25
Tx con MTP	0.55 (IC 0.09-3.2) p= 0.41	0.6 (IC 0.09-3.9) p= 0.40	0.24 (IC 0.38-1.5) p= 0.13	0.66 (IC 0.03-12.2) p=0.66	0.55 (IC 0.09-3.2) p= 0.41	6.8 (IC 0.65-71) p= 0.10	0.22 (0.03-1.6) p= 0.15	1.4 (IC 0.11-18.9) p= 0.64	0.55 (IC 0.09-3.2) p= 0.41
Esteroides retrobulbar	1.8 (IC 1.1-2.7) p= 0.13	1.1 (IC 0.09-13.8) p=0.70	1.9 (IC 0.16-22.2) p= 0.53	1.1 (IC0.95-1.3) p=0.06 ◇	1.9 (IC0.16-22.2) p=0.53	0.38 (IC0.04-3.5) p= 0.33	0.28 (IC0.03-2.7) p= 0.29	1.2 (IC 0.97-1.4) p= 0.53	1.8 (IC 1.1-2.7) p=0.13

Tx: tratamiento, MTP: metilprednisolona, LCR: líquido cefalorraquídeo, NO: bilateral,

◇Tendencia estadística (p= 0.06 a 0.07)

*Estadísticamente significativo (p=< 0.05)

Al identificar un predominio del género femenino, también se calculó el riesgo para las mujeres, el cual fue de OR 1.8 (IC 0.16-58, p=0.99) para EDSS>3. A continuación, se muestran los resultados que fueron estadísticamente significativos y también aquellos con tendencia estadística (Tabla 5):

Tabla 5. Resultado de las variables seleccionadas en el análisis bivariado de regresión logística.				
Variables	OR	IC	p	Interpretación
Recurrencia antes de 3 meses influye en TRA	18.6	1.5-232.2	0.02	El IC es amplio.
No apego al tratamiento influye en Amaurosis	2	0.75-5.3	0.02	El IC atraviesa la unidad. No es confiable aceptar la H1
Tiempo de administración del tratamiento agudo influye en TRT	1.7	0.9-3.3	0.02	El IC atraviesa la unidad. No es confiable aceptar la H1
Realce de Nervio óptico influye en EDSS>3	10	1.2-79	0.03	El IC es amplio.
>35 años influye en Falla al tratamiento	0.13	0.04-1.23	0.07	El IC atraviesa la unidad. No es confiable aceptar la H1
>7 días sin tx agudo influye en TRA	0.14	0.0-1.2	0.07	El IC atraviesa la unidad. No es confiable aceptar la H1
No apego al tratamiento influye en TRT	17.0	1.0-283	0.07	El IC es amplio.
Lesiones en RM influye en TRA	0.56	0.36-0.86	0.06	El IC atraviesa la unidad. No es confiable aceptar la H1
Esteroide Retrobulbar influye en Amaurosis	1.1	0.95-1.3	0.06	El IC atraviesa la unidad. No es confiable aceptar la H1

OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confianza, TRA: Tasa de recaída anual, EDSS: Expanded Disability Status Scale (Escala de discapacidad y sistemas funcionales, TRT: tasa de recaída total, Tx: tratamiento, RM: resonancia magnética.

Como se puede observar, las siguientes variables pueden tener influencia sobre el mal pronóstico de CRION: recurrencia antes de 3 meses, mal apego al tratamiento, tiempo de administración de tratamiento agudo y realce del nervio óptico por RM. Sin embargo, dos de ellas tienen un IC que atraviesa la unidad, por lo que pierden validez. Tanto el realce de nervio óptico en RM, como la recaída antes de 3 meses se considera que influyen en el mal pronóstico de los pacientes.

También se incluyeron variables que demostraron tener un valor de p muy cercano a la significancia, ya que este dato puede convertirse en significativo al ampliar la muestra. La única que resultó válida fue el mal apego al tratamiento sobre la TRT, a pesar que el IC también es amplio.

La realización del análisis multivariado de regresión logística se hizo con el objetivo de determinar si en conjunto las variables independientes aceptadas tienen influencia sobre el pronóstico del paciente con CRION. Para ello se hicieron diferentes modelos los cuales están descritos en la tabla 5, donde se determinaron las combinaciones posibles tanto de las variables de resultado como de pronóstico. El modelo 2 fue aceptado estadísticamente tanto a nivel de supuestos, multicolinealidad, significancia y capacidad de generalización. La presencia de realce del nervio óptico por RM y mal apego al tratamiento en un paciente con CRION aumenta la probabilidad de EDSS mayor a 3 hasta en un 35%.

Tabla 6. Resultado de los modelos pronósticos y sus variables en CRION						
Modelo	Durbin Watson	FVI	R ajustado	p	t	Interpretación
Modelo 1 Dep=EDSS>3 Independiente: X1=Realce de Nervio Óptico X2=Recurrencia antes de 3 meses X3=No apego al tratamiento.	2.4	1	0.44	0.013	X1=3.053 p=0.00 X2=0.81 p=0.42 X3=2.4 p=0.023	El modelo cumple con los supuestos de independencia de errores y de no multicolinealidad. Las 3 variables explican un 44% la variable dependiente. Pero, la variable X2 no se puede generalizar.
Modelo 2 Dep=EDSS>3 Independiente: X1=Realce de nervio óptico en RM. X2=No apego al tratamiento. ‡	1.5	1	0.35	0.006	X1=3.053 p=0.00 X2=2.4 p=0.023	El modelo cumple con los supuestos de independencia de errores y de no multicolinealidad. Las variables X explican un 35% la variable dependiente. SE ACEPTA EL MODELO
Modelo 3 Dependiente=EDSS>3 Independiente: X1=Realce de nervio óptico. X2=No apego al tratamiento. X3= días para recibir tx agudo	1.51	1.08	0.32	0.017	X3=0.31 p= 0.76	El modelo cumple con los supuestos de independencia de errores y de no multicolinealidad. Las variables X explican un 31% la variable dependiente. Pero, la variable X3 no se puede generalizar.
Modelo 4 Dependiente=TRA>2 Independiente: X1=Recurrencia antes de 3 meses X2=Realce Nervio Óptico X3=No apego al tratamiento.	1.9	1.09	0.34	0.014	X=0.22 p=0.82	El modelo cumple con los supuestos de independencia de errores y de no multicolinealidad. Las 3 variables X explican un 34% la variable dependiente. Pero las variables X no se puede generalizar.
Modelo 5 Dependiente=TRA>2 Independiente: X1=Recurrencia antes de 3 meses. X2= días para recibir tx agudo.	2.2	6.8	0.357	0.006	0.74 p=0.46	El modelo cumple con los supuestos de independencia de errores y de no multicolinealidad. Las 2 variables X explican un 35% la variable dependiente.

						Pero las variables X no se puede generalizar.
Modelo 6 Dependiente=TRT Independiente: X1=Recurrencia antes de 3 meses X2= días para recibir tx agudo	2.3	1.5	0.067	0.71	-	El modelo cumple con los supuestos de independencia de errores y de no multicolinealidad. No significativo
Modelo 7 Dependiente=TRT Independiente: X1=Recurrencia antes de 3 meses X2= Buen apego a tratamiento. X3=Realce de nervio óptico	1.9	1.8	0.383	0.38	-	El modelo cumple con los supuestos de independencia de errores y de no multicolinealidad. Resultado No significativo

FVI=Factor de varianza inflada

‡Es válido para generalizarse.

Se utilizó la curva de Kaplan Meyer para identificar la influencia de algunas variables en cuanto a su segundo evento de neuritis óptica. Ninguno de los resultados fue estadísticamente significativo. Se anexan las curvas y sus valores en el Apéndice 1.3.

Por otro lado, se identificó una correlación negativa entre la presencia de proteínas en LCR > 40mg/L y el LogMAR. No se encontró correlación entre el resto de las variables cuantitativas dependiente e independientes (Ver tabla 7).

Tabla 7. Correlación de Variables de CRION						
	LogMAR OD	LogMAR OI	EDSS	TRA	TRT	IP
Edad	-0.05 p=0.79	0.05 p=0.79	0.21 p=0.34	0.22 p= 0.31	0.088 p= 0.69	0.16 p=0.47
Días para tratamiento agudo	0.26 p=0.23	0.08 p=0.70	-0.14 p=0.52	-0.19 p=0.39	-0.38 p=0.08	0.038 p=0.86
Brotos	0.27 p=0.20	0.05 p=0.81	0.3 p= 0.1	0.09 p=0.6	0.10 p=0.65	0.26 p=0.72
>40 proteínas LCR	-0.41 p=0.05**	-0.07 p=0.7	-0.23 p=0.28	0.11 p=0.6	0.01 p= 0.9	-0.37 p = 0.08
Tiempo de administración de tx	-0.13 p=0.56	0.22 p=0.32	0.13 p=0.55	0.00 p= 0.95	0.11 p=0.63	0.10 p= 0.34
Días entre recaídas	-0.17 p=0.43	-.29 p=0.17	-0.31 p=0.15	-0.24 p=0.28	-0.24 p=0.26	-0.30 p=0.17

LogMAR: Logaritmo de Mínimo ángulo de resolución, EDSS: Expanded Disability Status Scale (Escala de discapacidad y sistemas funcionales), LCR: Líquido Cefalorraquídeo, TRA= Tasa de recaída anual, TRT: Tasa de recaída total, IP= Índice de progresión. Tx: tratamiento.

**Diferencia significativa.

Discusión

El estudio de CRION ha sido hasta ahora escaso a nivel mundial, desde su epidemiología, pasando por su fisiopatología, hasta su tratamiento y evolución. Debido a esto, se investigaron los factores de mal pronóstico asociados a esta entidad, así como la prevalencia en el INNN. Se reunió la información de un grupo de pacientes con criterios de CRION, basados en las características clínicas y la negatividad del anticuerpo anti acuaporina.

En el grupo de pacientes identificado, predominaron las mujeres, con una relación de 4:1. En los estudios que existen en la literatura de reporte de casos y cohortes históricas, todos han coincidido en la predominancia de la enfermedad en el género femenino (Cuadro 2) (9,11,13,14,10,24). Este comportamiento ocurre en las enfermedades autoinmunes y ha sido atribuido a factores genéticos y hormonales principalmente. El periodo de edad entre los 30 y 40 años fue el más frecuente en cuanto al inicio de esta entidad en nuestro grupo. Aun que existieron casos aislados de inicio de síntomas en un paciente a los 18 años y en otro a los 64 años. Estudios previos demuestran un rango de edad similar de inicio de neuritis óptica, entre los 20 y 40 años (9,14).

El seguimiento de nuestro grupo de pacientes fue de poco más de 3 años en promedio, donde se determinó la evolución por medio de la medición de agudeza visual (0.3-0.4 por LogMAR) y el número de brotes sufridos hasta el momento con una media de 2.4. Es importante decir que las secuelas visuales fueron leves y consistentes con datos previamente publicados a pesar de que estos estudios

cuentan con número de brotes promedio mayor (2 a 7) y un seguimiento de hasta 7 años (9). De acuerdo a estos datos, la agudeza visual en CRION no interfiere con sus actividades de autocuidado, aunque si merma su capacidad visual integral (lectura, definición de figuras, campo visual, evaluación del espacio) y por lo tanto su calidad de vida. La razón por la que los pacientes con CRION tengan secuelas leves a moderadas es desconocida. Se ha reiterado la buena respuesta que se obtiene ante la administración de esteroides durante el cuadro agudo de NO. Esta particularidad, además de la ausencia de anticuerpos específicos de la enfermedad, podría indicarnos que existe un proceso inflamatorio agudo ocasionado por una actividad inmunológica predominantemente de tipo celular. Pero existen pacientes que pueden alcanzar la pérdida total o parcial de la visión, lo que les confiere discapacidad importante. En nuestros casos, el porcentaje de pacientes con secuelas incapacitantes fue del 36.3%. Hasta el 45.5% sufrió una tercera recaída, y desafortunadamente su EDSS no presentó gran mejoría, probablemente porque los pacientes contaban con un daño residual secundario al evento de neuritis óptica previo. Aun así, no se descarta que la enfermedad pudiese haber sido más agresiva y con menor respuesta en un tercer brote.

La preocupación del paciente y del médico es saber cuándo podría presentarse el siguiente episodio de NO, pero hasta ahora no existe un patrón predecible de recurrencia. El periodo de tiempo entre recaídas que identificamos fue de 1 año y medio, mientras que una publicación previa reportó tres brotes de NO en 9 meses (14). Con estos datos tan variados no es posible pronosticar la fecha de la siguiente recaída, es por eso que implementar factores pronósticos es muy

importante ya que, en base a estos, podemos iniciar tratamiento de forma oportuna y decidir el tipo de medicamento de acuerdo a su efectividad.

La persistencia de dolor ocular a pesar de recibir esteroides era una variable a estudiar como factor pronóstico, descrita en estudios previos(11). Pero ningún paciente de nuestro grupo tuvo esta característica. En 5 pacientes se diagnosticó enfermedad definida durante la evolución de CRION (3=NMO,1=EM,1=LES). En la literatura se han identificado enfermedades causantes de CRION como Sjögren y sarcoidosis (14). Sin embargo, un estudio reportó una alta frecuencia de conversión a EM en pacientes con CRION (9), mientras que nosotros tuvimos un predominio de pacientes con conversión a NMO (3/5). La posible explicación es la prevalencia baja a moderada de EM que existe en México, que va desde 5 a 12 pacientes por 100,000 habitantes(37).

El EDSS inicial alrededor de 3, interfiere con las actividades diarias del paciente, ya que la agudeza visual está comprometida en un grado moderado. Las mujeres tuvieron un EDSS inicial mayor que los hombres, aunque no fue estadísticamente significativo, el género masculino por lo regular no llega a tener cuadros de NO que tengan tanta repercusión secuelar en la agudeza visual. Se había propuesto que el género masculino tendría peor pronóstico, basados en los casos descritos de EMRR que determinan este comportamiento. Sin embargo, en CRION no sucedió así, ya que las mujeres presentaron mas brotes y NO bilateral, considerada de mayor gravedad y con más actividad inflamatoria. Por otra parte, el EDSS final fue bueno en general (2.09) para ambos géneros, con lo que se

corroborar la respuesta ante la aplicación de tratamiento agudo, la cual se dio hasta en el 81.8% de los pacientes.

El medicamento administrado en agudo con mayor frecuencia fue metilprednisolona y se reiteran las aseveraciones realizadas por ONTT (28) donde se demostró la eficacia de metilprednisolona IV sobre otros esteroides.

Prevalencia e incidencia.

Hemos reportado una prevalencia interna de CRION del 8.1% a 5 años, siendo la probabilidad de padecerla muy baja, lo cual la sigue posicionando como una enfermedad rara. Pero es de destacarse la alta frecuencia que encontramos en comparación con los reportes realizados a nivel mundial de tan solo 122 casos reunidos por medio de una revisión sistemática, donde el Reino Unido alcanzó una frecuencia de 35 casos hasta el 2014, seguido de Francia con 20 casos(14). Esto quiere decir que México se ubicaría en segundo lugar en frecuencia a nivel mundial y en primer lugar de los países de Latinoamérica. La incidencia de CRION para el 2015 fue de 4% de los pacientes con diagnóstico de neuritis óptica, un porcentaje nada despreciable para una enfermedad rara, la cual ha tenido un incremento en su identificación, lo cual se deba a una mayor difusión. Es importante aclarar que el INNN es un centro de referencia a nivel nacional y esto podría elevar la posibilidad de identificar casos de CRION. Sin embargo, una tesis de especialidad en un hospital de México reportó hasta 17 casos de CRION(21). De esta forma, tendríamos reportados hasta el momento un total de 34 casos de CRION a nivel nacional. Considerando los escasos de información respecto a la

enfermedad, la búsqueda intencionada de más casos de CRION en los centros especializados en la ciudad de México y la República, podría identificar una cantidad importante de pacientes y con esto iniciar líneas de investigación tanto básicas como clínicas.

Por supuesto, la influencia genética, racial y ambiental debe tener sus implicaciones en la presentación de CRION como se ha identificado en otras enfermedades desmielinizantes. En México la población indígena no ha padecido EM, lo que sugiere una influencia protectora en sus genes(38,39). Pero también se ha identificado mayor prevalencia de otras enfermedades desmielinizantes en mestizos, como NMO. Es por eso que al observar una frecuencia considerable de CRION en el INNN, vale la pena que en un futuro se identifique la prevalencia en más centros hospitalarios y además que se haga la medición de ancestría y otros genes (HLA, por ejemplo) que pudieran estar relacionados con CRION.

Pronóstico

El análisis global del pronóstico puede ser evaluado por medio de algunos índices o tasas. Debido al comportamiento recurrente de esta entidad, la TRA es un indicador importante acerca de la actividad clínica de la enfermedad. Para otras enfermedades desmielinizantes como EMRR, la TRA es normal cuando cae dentro de 0.8 a 1, pero para esta entidad no se ha determinado su valor límite, por lo que tomaremos los mismos valores que se utilizan para EMRR. La TRA en CRION fue de 1.18 y TRT 0.73 (± 0.98), evidenciando una baja actividad de la enfermedad. Desafortunadamente, aunque exista solo un brote al año, este podría

dejar secuelas severas. La actividad nula de recaídas en nuestros pacientes fue del 45.5% calculado por medio de la Tasa de remisión anual, cuyo responsable del éxito hasta en un 54.4% fue el tratamiento farmacológico preventivo. Con estos valores es difícil formular un patrón de respuesta, y se reitera la baja predicción que podríamos tener de la enfermedad respecto al éxito de remisión y la respuesta al tratamiento preventivo. Aconsejamos se brinde el tratamiento preventivo al paciente para evitar desenlaces incapacitantes y sugerimos que la Tasa de remisión anual en conjunto con TRA, sean herramientas utilizadas en la clínica para guiar la toma de decisiones relevantes respecto a la actividad de la enfermedad y el éxito del medicamento.

También, contamos con el Índice de progresión (IP), que nos ayuda a determinar el grado de discapacidad que ha alcanzado el paciente a través del tiempo. En EMRR se espera que sea entre 0.4 y 0.6. En nuestro estudio, el IP fue de 1.1 general, 1.2 para las mujeres y 0.6 para hombres. Aunque no existió diferencia estadísticamente significativa del IP entre hombres y mujeres, se puede observar que hay mayor secuela visual en el género femenino, sin que exista mucha diferencia en el número de eventos que sufrió cada grupo (TRA mujeres y TRA hombres). Esto nos hace pensar que los eventos de NO pudiesen llegar a ser más agresivos en las mujeres

Dentro del análisis, algunas variables independientes tuvieron diferencia significativa contra variables dependientes: mal apego al tratamiento, recaída en menos de 3 meses, tratamiento preventivo; y con tendencia, realce del nervio

óptico por RM. Mientras que para el análisis de probabilidad con OR, por medio de regresión logística bivariada, el antecedente de realce de nervio óptico le confiere un mal pronóstico al paciente ya que incrementa 10 veces la probabilidad de permanecer con un EDSS mayor a 3 (es decir, disminución de agudeza visual permanente de 20/60 o LogMar 0.3-0.4). Sin duda, este hallazgo tiene una influencia directa sobre el paciente y la práctica del médico tratante. Se deberá orientar al neurólogo u oftalmólogo para que solicite RM con foco en órbita y trayecto del Nervio Óptico, así como para que busque intencionadamente la afección a este nivel. Será necesario también, determinar la conducta del médico ante la toma de decisiones para el tratamiento, en caso de identificar realce de nervio óptico a pesar de tratamiento, cuyas opciones podrían ser: a) administrar nuevamente esteroide IV (al menos 3 dosis), para poder lograr que el nervio óptico deje de estar inflamado, ó b) Aplicar Inmoglobulinas IgG de forma intravenosa ò c)Realizar aféresis plaquetaria. Ahora bien, el realce de nervio óptico, puede tener implicaciones en la elección del tratamiento preventivo también, inclinándonos a prescribir Rituximab, un anticuerpo monoclonal con gran efectividad en enfermedades autoinmunes desmielinizantes como NMO(40,41). También es necesario estandarizar el momento de la toma de RM de seguimiento. Idealmente se debería realizar antes y después del tratamiento con metilprednisolona y al mes, sin embargo, esto no es posible en la mayoría de los hospitales de México y seguramente de muchas otras partes del mundo, debido a los costos que implica y a la demanda en el uso de la RM. Es evidente que aún hay temas importantes por resolver, pero resulta alentador que pueda existir un

marcador objetivo, no invasivo y accesible como medición de realce de nervio óptico en RM para determinar el pronóstico de CRION.

La probabilidad de tener una TRA mayor a 2 es hasta 18 veces más probable en aquellos con recaída antes de los 3 meses. Pero, el IC de este resultado, es muy amplio, lo que hace que se vuelva poco preciso. Sin embargo, es indudable que existe una relación lógica entre estas dos variables. Al llevarlo a la práctica clínica, su utilidad recae en la necesidad de una monitorización estrecha del paciente al menos cada 3 meses y en caso de presentar una pronta recaída, el medico debería optar por un tratamiento con mayor potencia con el objetivo de evitar recaídas y secuelas.

El apego al tratamiento tuvo significancia estadística y presentó un OR de 2 sobre el riesgo de dejar secuelas graves como la amaurosis. Desafortunadamente, no fue valida al analizar el IC ya que atraviesa la unidad, debido a esto no se tomó en cuenta y hasta que se realice un estudio con mayor número de pacientes se definirá con exactitud la validez de esta variable. Lo mismo ocurrió con el tiempo de espera para la administración del tratamiento agudo (esteroide) menor a una semana, que demostró tener una influencia sobre la tasa de recaída total al tener un OR de 1.7 pero nuevamente con un IC que atravesó la unidad. En particular esta variable de tiempo para recibir esteroide es importante, ya que otro autor la propuso como un factor de mal pronóstico previamente(13,29), sin embargo, no especificaban en que variable de resultado recaía. Es lógico pensar que entre más tiempo pase para recibir el antiinflamatorio, habrá mayor daño residual a nivel de

nervio óptico y las funciones visuales resultaran afectadas. Es por eso que es apresurado desecharla y vale la pena medirla nuevamente en una muestra mayor.

No hubo significancia en cuanto a OR en variables propuestas como: genero (hombre o mujer), edad, proteínas en LCR y tratamiento preventivo. La presencia de dolor ocular a pesar de tratamiento, fue una variable que resulto negativa en nuestro grupo de pacientes. Entendemos los sesgos que pueden explicar este resultado, ya que es posible que este dato no se haya registrado en el expediente. Es por eso que esta característica también debe ser tomada en cuenta para futuras investigaciones de pronóstico de CRION.

Debido a la ausencia de información en la literatura de casos suficientes, vale la pena evaluar también aquellas variables que se acercan a la significancia, sin olvidar su condición estadística (Tabla 4). Al analizar con cuidado el IC de las 5 variables, la única que puede ser tomada en cuenta es el mal apego al tratamiento que eleva la probabilidad de una TRT alta hasta 17 veces. Como desventaja del resultado de esta variable, su IC es extremadamente amplio, así que su precisión es pobre.

Ahora bien, se hizo una acuciosa evaluación de las variables significativas y su relación sobre el resultado por medio del análisis de regresión logística múltiple. El siguiente modelo fue confiable, significativo y es posible generalizarlo: la discapacidad residual por EDSS >3 en un paciente con CRION se explica en un 35% por el antecedente de realce de nervio óptico a pesar de uso de esteroides y

mal apego al tratamiento. Estos dos factores no habían sido descritos previamente y nadie había realizado una comparación multivariada respecto al pronóstico en CRION. Hasta el momento, estas dos variables juntas se relacionan y producen un mal pronóstico. El realce de nervio óptico ya ha sido comentado previamente como una medición útil. Por otro lado, el apego al tratamiento, puede llegar a ser difícil de identificar, ya que no existen mediciones objetivas de medicamento en sangre que aseguren la ingesta de este, por lo que, como médicos, dependemos de lo que nos digan los pacientes. Si existe una relación médico paciente adecuada, entonces podríamos obtener esta información de forma más certera, sin embargo, esto no es algo que pueda comprobarse. La opción que tenemos como es insistir a los pacientes que sigan su tratamiento y explicarles las consecuencias con el único objetivo de informar y prevenir, nunca de asustarlos.

Algunos otros modelos diseñados fueron confiables y sus resultados tuvieron significancia estadística, desafortunadamente no era posible generalizarlos, razón por la cual no fueron tomados en cuenta.

También, se realizaron mediciones de supervivencia enfocadas en la segunda recaída como evento de interés contra variables independientes. Ninguno de los valores fue estadísticamente significativo, sin embargo, comentaremos el comportamiento de las curvas. Las mujeres presentaron el evento de interés con mayor antelación que los hombres. El comportamiento respecto a la segunda recaída entre los menores de 35 años versus los mayores de 35 años fue similar,

excepto a largo plazo, ya que las personas de mayor edad tardaron más tiempo en presentar la segunda recaída. Aquellos que tuvieron neuritis óptica bilateral presentaron una discreta anticipación en comparación con la neuritis óptica unilateral.

En cuanto a la correlación de las variables dependiente e independientes, el nivel de proteínas en LCR y agudeza visual por LogMAR tuvo una correlación moderada negativa (-0.41, P=0.05), pero no existe un sentido biológico coherente en este resultado (a menor cantidad de proteínas, mayor LogMAR, es decir peor agudeza visual). Además, se contrapone a lo descrito previamente, donde los niveles elevados de proteínas, representan un factor de mal pronóstico, lo cual, si tiene un sustento fisiopatológico, ya que la celularidad elevada habla de un proceso inflamatorio que trae como consecuencia alteración de la barrera hematoencefálica y afección de estructuras sensibles como el nervio óptico.

Reconocemos las limitaciones de este estudio como su diseño, al retrospectivo tiene implícito que algunos datos estén ausentes. Por tal motivo se identificaron las situaciones donde pudo ocurrir esto y se propone que no se descarten aun estas variables. En cuanto a la muestra, su tamaño pudo haber influido positiva o negativamente en los resultados, por lo que se requiere aumentar la muestra.

CONCLUSIONES

El principal factor de mal pronóstico en CRION fue la presencia de realce de trayecto de nervio óptico a pesar de administración de esteroides para tener un EDSS elevado ($p=0.03$).

La presencia de realce de trayecto de nervio óptico a pesar de administración de esteroides en conjunto con mal apego al tratamiento son factores de mal pronóstico para una baja agudeza visual en el paciente con CRION ($p=0.006$).

La prevalencia de CRION en el INNN fue de 0.08 de 2010 a 2015. Se reportó una incidencia de 0.04 para 2015.

APENDICE

1.1 El Comité Científico emitió el oficio DIC 186/15.

**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía**
Manuel Velasco Suárez
"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

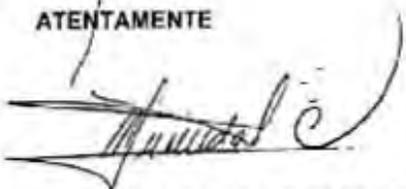


México, D. F. a 29 de Abril de 2015
OFICIO N° DIC/186/15

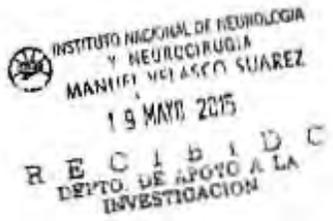
DRA. YAMEL CLAUDIA RITO GARCÍA
MEDICO ADSCRITO A CONSULTA EXTERNA
P R E S E N T E

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 20/15 intitulado: "FACTORES PRONÓSTICOS DE NEURITIS ÓPTICA INFLAMATORIA RECURRENTE CRÓNICA (CRION)", ha sido APROBADO por el Comité Científico. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación.

ATENTAMENTE



DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN



Recibí 19 mayo 2015 Dra. Daniela Valencia A.
C.c.p. Dr. Daniel San Juan Orta - Jefe del Depto. de Investigación

Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. Tel. (55) 56063822
www.inn.salud.gob.mx

1.2 El Comité de Ética en Investigación del INNN oficio DIC 019/16.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

SALUD



Comité de Ética en Investigación

Dra. Teresa Corona
Presidenta Ex Officio

Dr. Ricardo Colin Piana
Presidente

Dra. Helgi Jung Cook
Vicepresidenta

M.en C. Adriana Ochoa
Secretaria

Miembros Honorarios:

Dr. Antonio Torres Ruiz
Dr. Fernando Zermeño Pohls
Dra. Ma. Elisa Alonso Vilatela

Vocales:

Titular
Dra. Marie-Catherine Boll W
Suplente
Dra. Iris Martínez Juárez

Titular
Dr. Daniel San Juan Orta
Suplente
M. en C. Ivan Pérez Neri

Titular
Dra. Mariana Espinola Nadurille
Suplente
Dr. Luis Manuel Pesci Eguia

Titular
Dra. Zoila Trujillo de los Santos
Suplente
M.E. Guadalupe Nava Galán

Titular
Mtra. Alejandra Sánchez Guzmán
Suplente
Lic. Claudia García Pastrana

Titular
Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo
Suplente
M. en C. Mireya Chávez Oliveros

Titular
Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Suplente
Dr. Daniel Crail Melendez

Consejo Consultivo:

Dr. Tirso Zúñiga Santamaría
M. en C. T.S. Francisco Calzada Lemus
Rosario Corona Cao Romero

OFICIO N° CEI/072/16
ASUNTO: PROTOCOLO N° 20/15

Ciudad de México, 20 de mayo del 2016.

DRA. YAMEL CLAUDIA RITO GARCÍA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
PRESENTE

Estimada Dra. Rito García:

Con fecha 28 de abril 2016, recibimos el oficio No. DIC/019/16, firmado por la Dra. María Lucinda Aguirre Cruz, Directora de Investigación, en que solicita la valoración de este Comité a la **Enmienda No. 1.0** del Protocolo de Investigación **No. 20/15** intitulado: **"FACTORES PRONÓSTICOS DE NEURITIS ÓPTICA INFLAMATORIA RECURRENTE CRÓNICA (CRION)"**, en virtud de que fue aprobado por el Comité de Investigación.

La opinión de nuestros evaluadores concuerda que dicha enmienda cumple con los elementos indispensables desde la perspectiva Bioética en cuanto a su Validez Científica, Valor Social, Consentimiento Informado, Selección Equitativa de la Muestra y Relación de Riesgo - Beneficio, por lo que es **APROBADO**.

Reciba un saludo cordial.

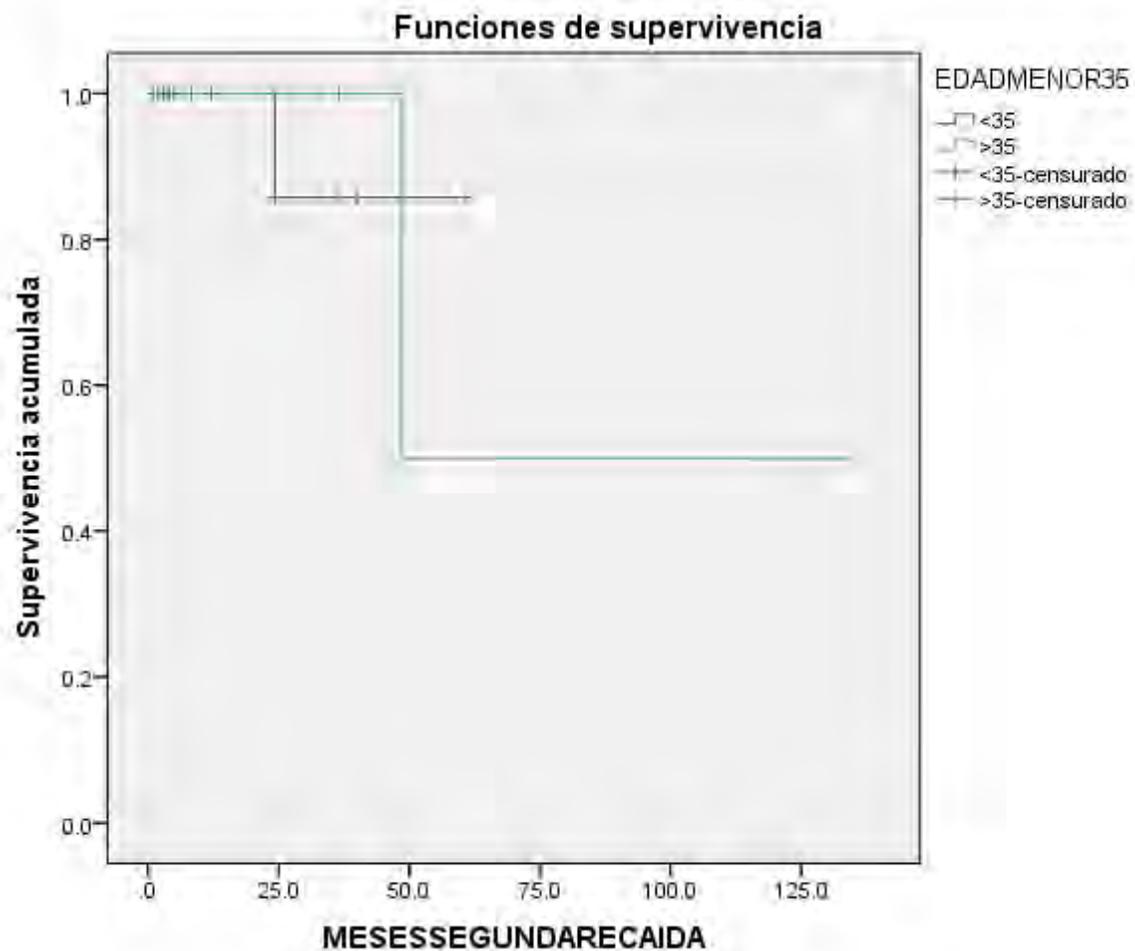
ATENTAMENTE


DR. RICARDO COLIN PIANA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN


M. en C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA

c.p. Ma. Lucinda Aguirre Cruz. - Directora de Investigación
c.p. Dr. Daniel San Juan Orta. - Jefe del Depto. de Investigación Clínica
c.p. Archivo RCP/mitch.

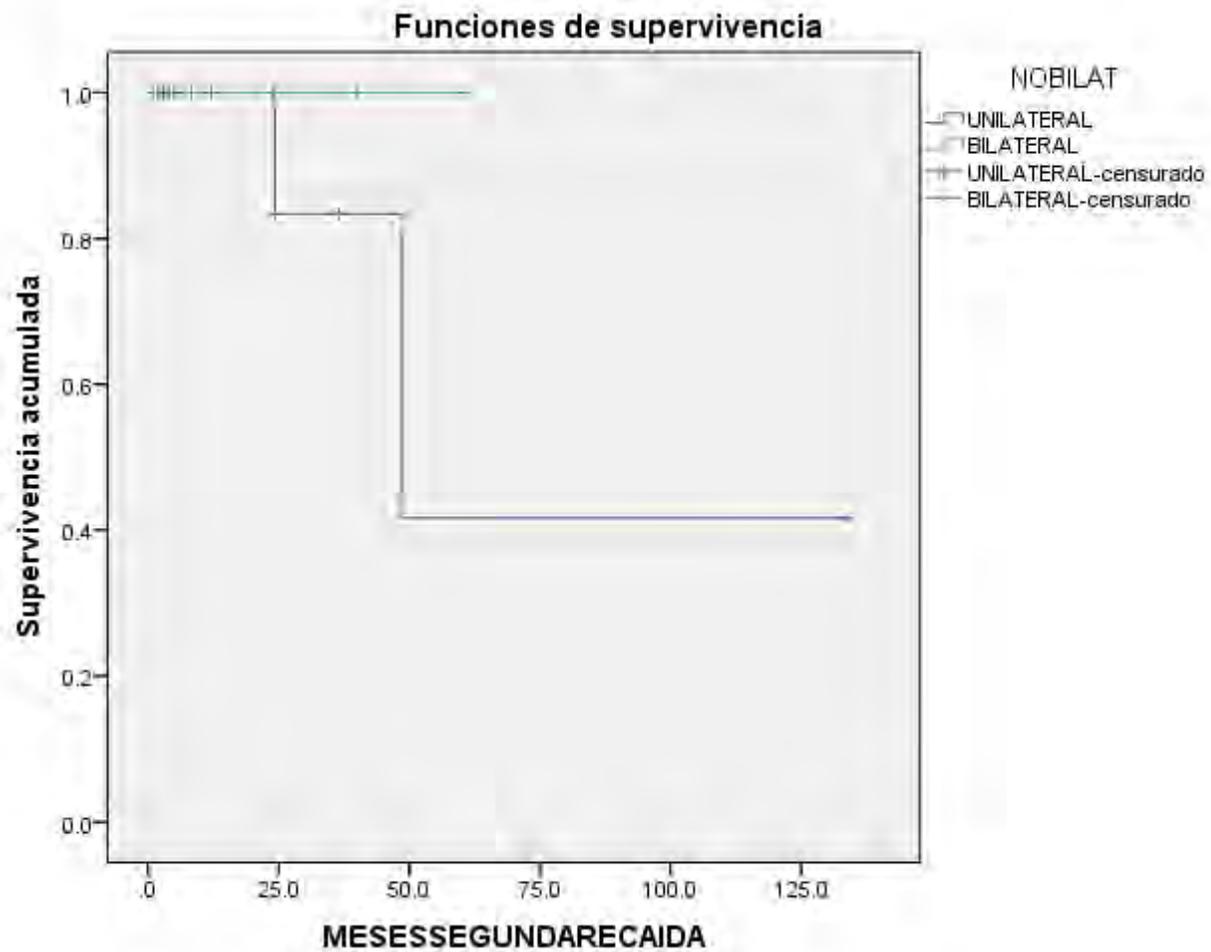
APENDICE 1.3



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.002	1	.964

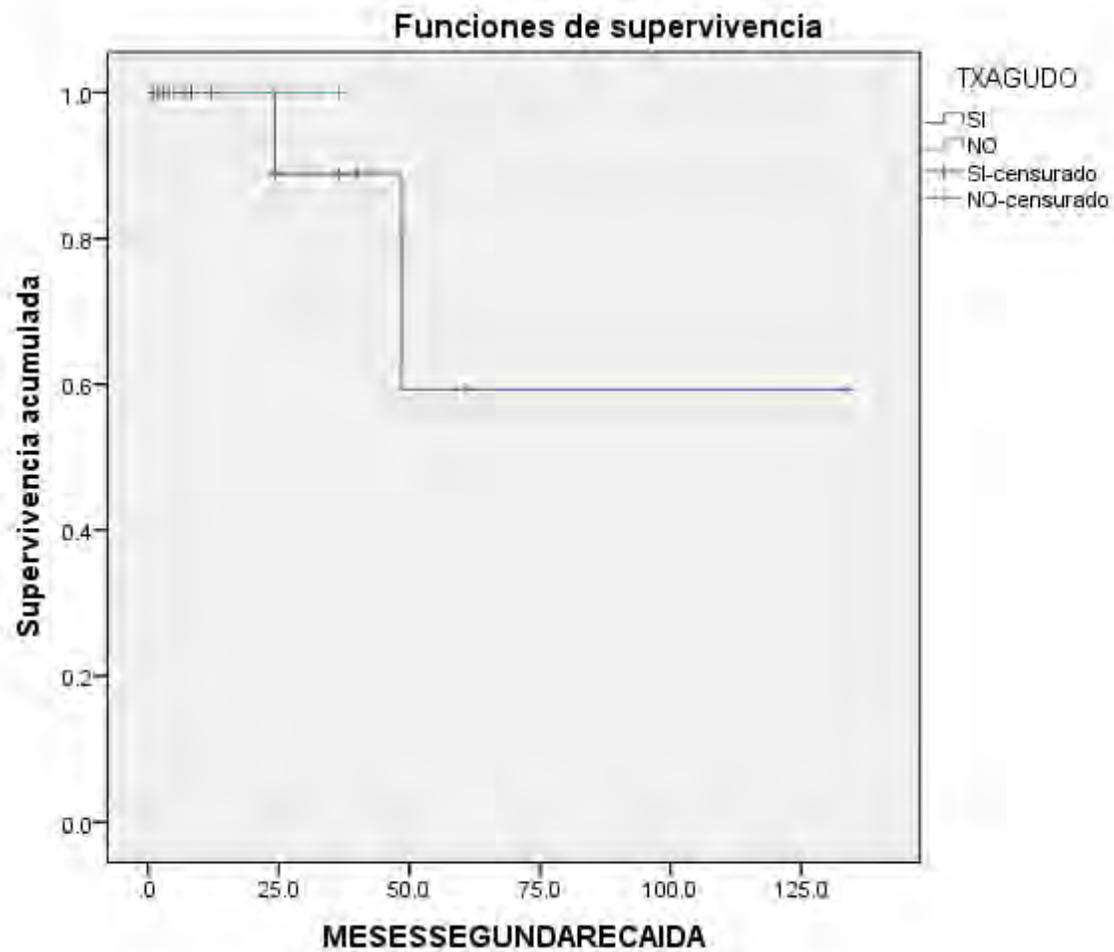
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de EDADMENOR35.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.320	1	.251

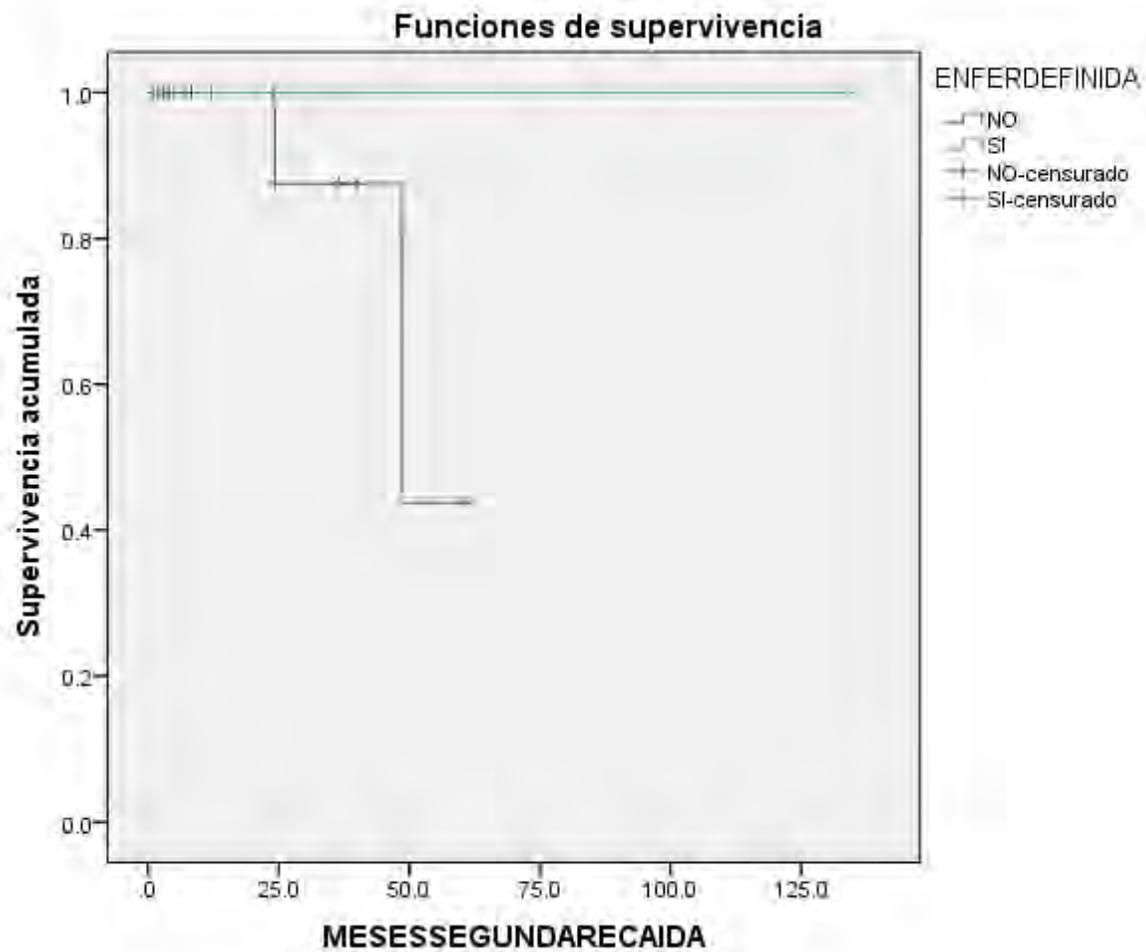
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de NOBILAT.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.222	1	.637

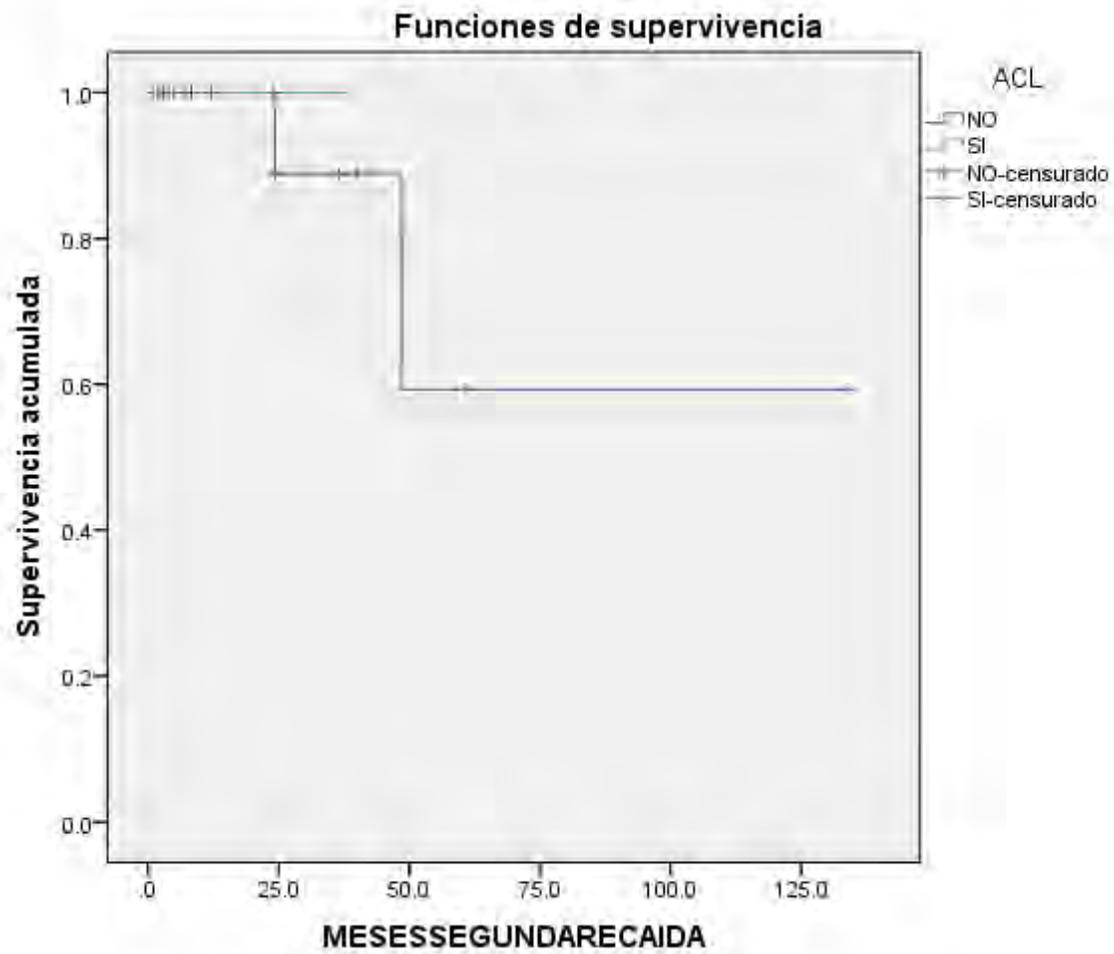
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TXAGUDO.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.873	1	.350

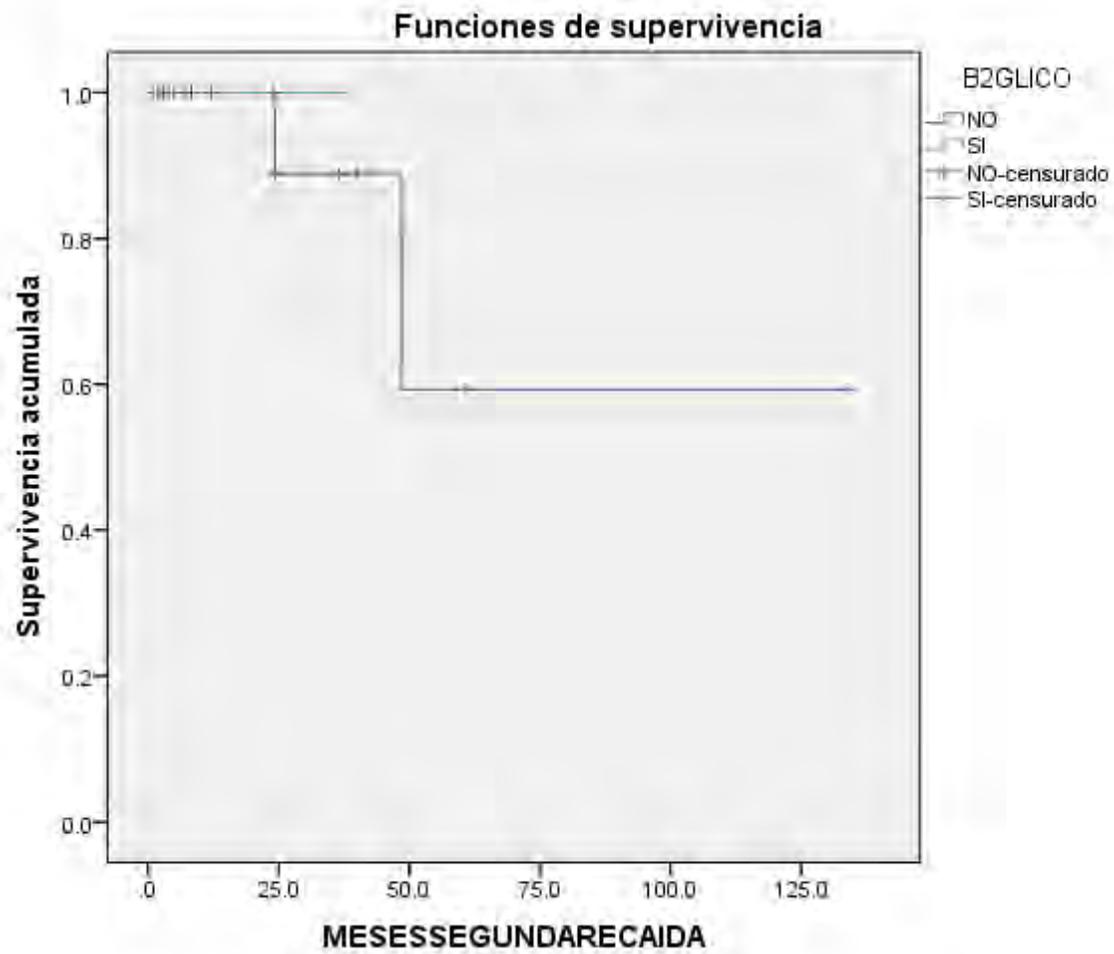
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de ENFERDEFINIDA.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.222	1	.637

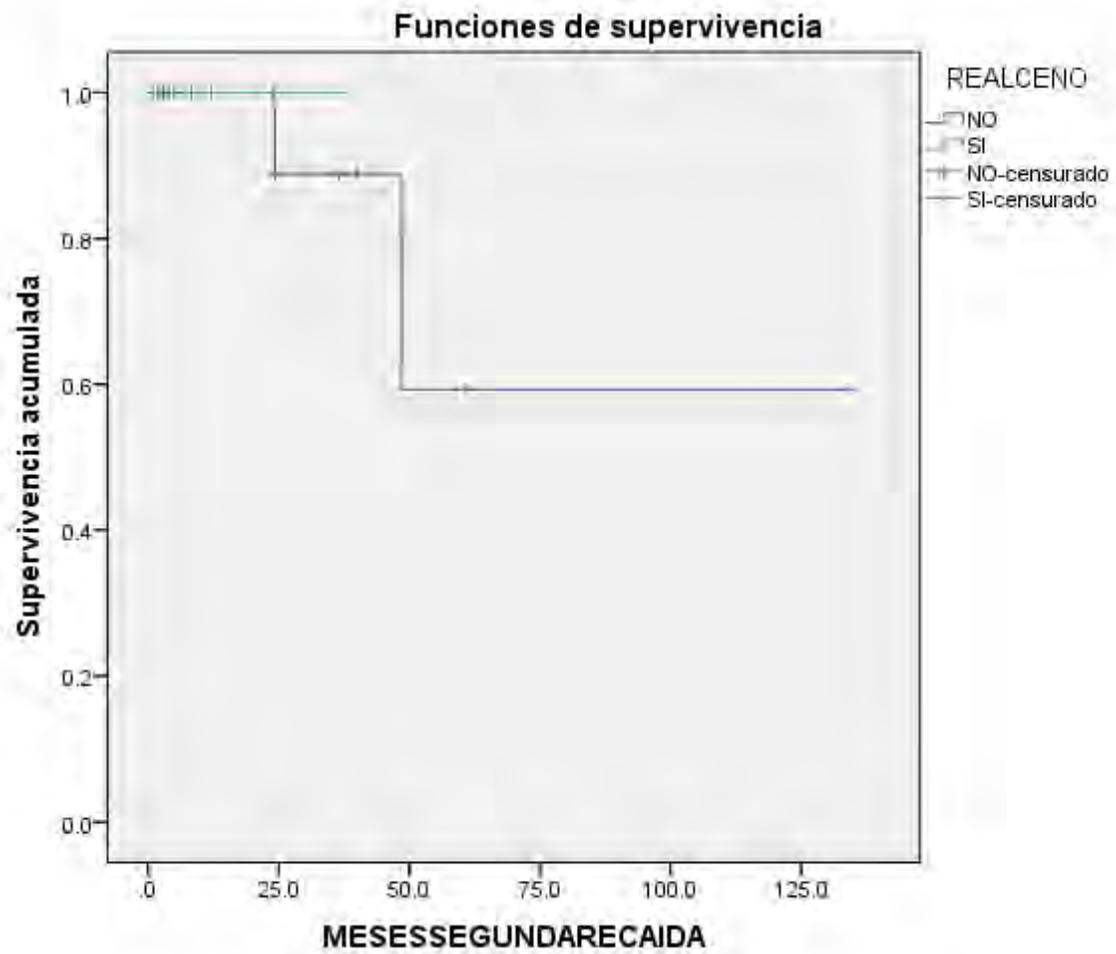
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de ACL.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.222	1	.637

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de B2GLICO.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.222	1	.637

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de REALCENO.

REFERENCIAS

1. Behbehani R. Clinical approach to optic neuropathies. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(3):233–46.
2. Prasad S, Volpe NJ, Balcer LJ. Approach to Optic Neuropathies Clinical Update. *Neurologist*. 2010;16(1):23–34.
3. Toosy AT, Mason DF, Miller DH, Wikstrom J, Loncarek K, Brajac I, et al. Optic neuritis. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier; 2014 Jan [cited 2016 Oct 21];13(1):83–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331795>
4. Weerasinghe D, Lueck C. Mimics and chameleons of optic neuritis. *Pract Neurol*. 2016;16(2):96–110.
5. Martínez-Lapiscina E, Fraga E, Pastor X, Gómez M, Conesa A, Lozano-Rubí R, et al. Is Optic Neuritis Incidence Rising? Evidence from an Epidemiological Study in Barcelona, Spain 2008-2012 (P2.292). *Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2014;82(10 Supplement):P2.292.
6. Ruiz J.L CT. Relación entre neuritis óptica y Esclerosis Múltiple. UNAM; 1996.
7. Escanio E LD. Etiología de las Neuritis Ópticas y respuesta terapéutica. UNAM; 2009.
8. Petzold A, Plant GT. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmun Rev* [Internet]. [cited 2016 Oct 21];13(4–5):539–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424177>
9. Benoit A, Tilikete C, Collongues N, Arndt C, Vighetto A, Vignal C, et al. Relapsing optic neuritis: a multicentre study of 62 patients. *Mult Scler* [Internet]. 2014 Jun [cited 2016 Oct 21];20(7):848–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24177207>
10. Waschbisch A, Atiya M, Schaub C, Derfuss T, Schwab S, Lee DH, et al. Aquaporin-4 antibody negative recurrent isolated optic neuritis: clinical evidence for disease heterogeneity. *J Neurol Sci* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2016 Oct 21];331(1–2):72–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735776>
11. Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* [Internet]. 2003 Feb [cited 2016 Oct 21];126(Pt 2):276–

84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12538397>
12. Kaut O, Klockgether T. 51-year-old female with steroid-responsive optic neuropathy: a new case of chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *J Neurol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2016 Oct 21];255(9):1419–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575925>
 13. Plant GT, Sibtain NA, Thomas D. Hyperacute corticosteroid treatment of optic neuritis at the onset of pain may prevent visual loss: a case series. *Mult Scler Int* [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2011 [cited 2016 Oct 21];2011:815068. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096643>
 14. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Oct 21];261(1):17–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700317>
 15. Lee MD, Song BJ, Odel JG SA. Bilateral vision loss responsive to corticosteroids. *Survey of ophthalmology. Surv Ophthalmol.* 2013;58:634–9.
 16. Samra A, Ramtahal J. Recurrent subacute visual loss presenting in a 52-year-old Caucasian woman with chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. BioMed Central; 2012 Jan 16 [cited 2016 Oct 22];6:15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248316>
 17. Wong S, Cleary G, Graham E, Plant G. “Blindness cured!”: Response to late steroids in CRION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2012 Nov 29 [cited 2016 Oct 22];83(Suppl 2):A28.3-A28. Available from: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2012-304200a.103>
 18. Pandit L, Shetty R, Misri Z, Bhat S, Amin H, Pai V RR. Optic neuritis: experience from a south Indian demyelinating disease registry. *Neurol India.* 2012;60(5):470–475.
 19. Yalcin Cakmakli GY. Recurrent optic neuritis: clues from a long-term follow up study of recurrent and bilateral optic neuritis patients. *Eye Brain* [Internet]. Dove Press; 2010 Mar [cited 2016 Oct 22];Volume 2:15. Available from: <http://www.dovepress.com/recurrent-optic-neuritis-clues-from-a-long-term-follow-up-study-of-rec-peer-reviewed-article-EB>

20. Kurz D, Egan RA, Rosenbaum JT. Treatment of corticosteroid dependent optic neuropathy with intravenous immunoglobulin. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Oct 22];140(6):1132–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16376665>
21. Pérez Mota Enver MH. Neuritis optica recurrente inflamatoria cronica, características clinicas y respuesta terapeutica [Internet]. Universidad Nacional Autonoma de México; 2016. Available from: http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/P3ELH2FUSLJIS75T8XEDJP7RI4TXNPEY4TI7HGBXXCR44EH7GD-44006?func=full-set-set&set_number=029618&set_entry=000002&format=999
22. Rito Y, De la Rosa J, Gómez T, Flores J CT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION): clinical characteristics and treatment response. *Mult Scler*. 2015;1(suppl).
23. Saini M, Khurana D. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. Medknow Publications; 2010 Jan [cited 2016 Oct 22];13(1):61–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20436750>
24. Pérez-Díaz H, Casado JL, Uclés-Sánchez A, Saiz A. [Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION) without detection of IgG-NMO antibodies]. *Neurologia* [Internet]. 2007 Oct [cited 2016 Oct 21];22(8):553–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000764>
25. Jones SJ. Visual evoked potentials after optic neuritis. Effect of time interval, age and disease dissemination. *J Neurol* [Internet]. 1993 Sep [cited 2016 Oct 21];240(8):489–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8263555>
26. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* [Internet]. 2015 Jul 14 [cited 2016 May 11];85(2):177–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26092914>
27. Beck RW, Gal RL, RW B, PA C, GA C, PA C, et al. Treatment of Acute Optic Neuritis. *Arch Ophthalmol* [Internet]. American Medical Association; 2008 Jul 14 [cited 2016 Oct 24];126(7):994. Available from:

- <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.126.7.994>
28. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Gal RL, Long DT. Questionnaire : Experience of the ONTT. 2000;41:1017–21.
 29. Du Y, Li JJ, Zhang YJ, Li K, He JF. Risk factors for idiopathic optic neuritis recurrence. PLoS One. 2014;9(9):1–5.
 30. Petzold A, Plant GT. The diagnostic and prognostic value of neurofilament heavy chain levels in immune-mediated optic neuropathies. Mult Scler Int [Internet]. 2012 [cited 2016 Oct 24];2012:217802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23316360>
 31. Storoni M, Verbeek MM, Illes Z, Marignier R, Teunissen CE, Grabowska M, et al. Serum GFAP levels in optic neuropathies. J Neurol Sci [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2016 Oct 24];317(1–2):117–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410258>
 32. Bichuetti DB, de Camargo AS, Falcão AB, Gonçalves FF, Tavares IM, de Oliveira EML. The retinal nerve fiber layer of patients with neuromyelitis optica and chronic relapsing optic neuritis is more severely damaged than patients with multiple sclerosis. J Neuroophthalmol [Internet]. 2013 Sep [cited 2016 Oct 24];33(3):220–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917443>
 33. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. Mult Scler [Internet]. 2008 Aug [cited 2016 Oct 24];14(7):893–905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18573837>
 34. Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. J Refract Surg [Internet]. [cited 2016 May 11];13(4):388–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9268940>
 35. Manual de optometria. Medición de la agudeza visual. <http://media.axon.es/pdf/80824.pdf>. 2011. p. 2–21.
 36. Kappos L. Neurostatus scoring. 2009.
 37. Corona T, Rodrigues JL, Otero E, Stopp L. Multiple sclerosis in Mexico: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City. Neurol

- (Barcelona, Spain) [Internet]. 1996 May [cited 2016 Jul 21];11(5):170–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8754632>
38. Flores J, González S, Morales X, Yescas P, Ochoa A, Corona T. Absence of Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases among Lacandonians, a Pure Amerindian Ethnic Group in Mexico. *Mult Scler Int* [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2012 [cited 2016 Nov 1];2012:292631. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22973516>
 39. Flores J, Granados J, Alonso E, Rito Y, Ortega-Hernández E, Mena-Hernández L, et al. Presence of the HLADR13 allele among Mexican Mestizos suggests a protective factor against relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;138:184–7.
 40. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* [Internet]. Springer; 2014 Jan [cited 2016 Nov 2];261(1):1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24272588>
 41. Annovazzi P, Capobianco M, Moiola L, Patti F, Frau J, Uccelli A, et al. Rituximab in the treatment of Neuromyelitis optica: a multicentre Italian observational study. *J Neurol* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2016 Sep 10 [cited 2016 Nov 2];263(9):1727–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-016-8188-y>