



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR EDUARDO LICEAGA O.D.

SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA

Tesis para obtener el grado de médico especialista en:

NEUROLOGIA CLINICA

Título de tesis: "INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DEL AÑO 2010 AL 2016"

Presenta

Dra. Lurdes Cassandra Navarro Roa.

Asesor de Tesis

Dr. Gil Playas Pérez

Ciudad de México, Julio del 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LINO E. CARDIEL MARMOLEJO
DIRECTOR DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. MINERVA LOPEZ RUIZ.
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLINICA Y PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA CLÍNICA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. LURDES CASSANDRA NAVARRO ROA
TUTOR DE TESIS

DRA. LURDES CASSANDRA NAVARRO ROA.
RESIDENTE NEUROLOGIA CLINICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
AUTOR DE TESIS

Ciudad de México
Julio, 2017.

➤ **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi mamá por todos los esfuerzos que hizo para que lograra mis propósitos. Porque siempre me diste más de lo que necesitaba y eres la única persona que me brinda su apoyo incondicional.

A mis maestros que compartieron sus conocimientos y amistad conmigo. En especial al Dr. Gil Playas y al Dr. Juan Carlos Morales por ilustrarme en la realización de esta tesis.

➤ INDICE

1. Dedicatorias y Agradecimientos.....	2
2. Índice.....	3
3. Resumen.....	5
4. Antecedentes.....	6
5. Marco teórico.....	7
6. Planteamiento del problema.....	13
7. Justificación.....	14
8. Pregunta de investigación.....	15
9. Hipótesis.....	16
10. Objetivos.....	17
11. Metodología.....	18
11.1 Población y muestra	
11.2 Criterios	
11.3 Variables	
11.4 Procedimientos	
11.5 Análisis estadístico	
11.6 Aspectos Éticos y de Bioseguridad	

11.7 Relevancia y expectativas
11.8 Recursos Disponibles
11.9 Recursos a solicitar

12. Resultados.....	21
13. Discusión.....	27
14. Conclusiones.....	30
15. Referencias.....	31

➤ Resumen

Planteamiento del problema: La Neuromielitis óptica es una enfermedad altamente incapacitante, la cual tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y de los familiares. El costo del tratamiento es elevado, y esto hace que se tenga poca accesibilidad para muchas personas. A pesar de que la prevalencia mundial de la enfermedad es relativamente baja, el Hospital General de México, por ser un centro de referencia nacional, tiene una gran población con este diagnóstico, sin embargo carece de información que describa el comportamiento de la población a tratar ya que no se encuentra debidamente identificada y caracterizada para su posterior implementación en nuevos proyectos de investigación. **Objetivo General:** Conocer la incidencia y la prevalencia de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología en el Hospital General de México. **Específico:** Conocer los tratamientos previos en los sujetos de investigación. Conocer la edad de inicio de la enfermedad. Conocer el estado de procedencia. Identificar los principales factores relacionados a la enfermedad **Hipótesis: Si** la neuromielitis óptica constituye un trastorno desmielinizante, inflamatorio e idiopático del sistema nervioso central, caracterizado por ataques de neuritis óptica y mielitis aguda que afecta selectivamente a los nervios ópticos y al cordón espinal, llegando a provocar discapacidad, ceguera o hasta la muerte, debido a la falta de datos epidemiológicos publicados por parte del servicio de Neurología del Hospital General de México, tales como edad de inicio de la enfermedad, ciudad de origen de los pacientes, determinación de anticuerpos, etc. **Entonces** Al realizar un estudio: Observacional, analítico y retrospectivo de una revisión de expedientes clínicos de 5 años, se obtendrán datos demográficos como: Incidencia, prevalencia y se realizara estadística analítica mediante un modelo de regresión logística sobre los principales factores de riesgo asociados a dicha patología. **Metodología:** Población y muestra: Se realizará una revisión de los expedientes de hospitalización y de consulta externa de todos aquellos pacientes con diagnóstico de Neuromielitis óptica, del servicio de Neurología del Hospital General de México en el periodo 2010 al 2016. **Análisis y Resultados:** Se utilizará estadística descriptiva como medias, rangos, porcentajes y desviación estándar para variables continuas y categóricas. La estadística analítica se realizará para variables cuantitativas con modelo de regresión logística para variables dicotómica y regresión lineal para variables de tipo continua. En todos los casos se considerará un poder (beta) de 80%, un nivel de significancia del 5%. **Palabras clave:** Neuromielitis óptica / Incidencia / prevalencia

➤ **Antecedentes:**

La Neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune que tiene predilección por los nervios ópticos y la médula espinal. Es causa de discapacidad motora, ceguera y muerte. En 1894, Eugéne Devic hizo la descripción de 17 casos de la enfermedad, por lo cual aún es conocida como “Enfermedad de Devic”. Antes se consideraba un subtipo de la Esclerosis múltiple; fue hasta el descubrimiento de los anticuerpos Acuaporina-4, en el 2004, por Lennon; cuando se habló de una fisiopatología diferente de esta enfermedad. ⁽¹⁾

Los anticuerpos Acuaporina-4 son un canal de agua presente en los podocitos de los astrocitos con alta expresión en los nervios ópticos, tallo cerebral y médula espinal. ⁽²⁾

➤ Marco Teórico

- **Epidemiología**

Los rangos de prevalencia de la NMO varían de 0.72 a 4.4 casos por 100, 000 habitantes. La NMO es una enfermedad prevalente en mujeres 5-9:1 con respecto a los varones, de hecho, con una predilección mayor por este sexo con respecto a la Esclerosis múltiple. En Cuba se reporta una prevalencia por sexo, femenino: masculino de 7.5:1; mientras que en Gales fue de 6:1 y en Dinamarca fue 2.8:1. La edad de inicio suele ser de 35-45 años. Son muy raros los casos en menores de 18 años, o en mayores de 50. ⁽³⁾ La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque se han reportado casos familiares hasta en 3% de las cohortes.

Han sido descritos casos alrededor del mundo, pero es más prevalente en países Asiáticos. Estudios basados en la población han reportado una prevalencia de NMO de 0.5 por 100 000 habitantes en Cuba; 4.4 por 100, 000 habitantes en Dinamarca; 1 por 100 000 habitantes en México; 1.4-2.8 por 100 000 habitantes en USA. ⁽¹⁾

- **Fisiopatología**

El espacio perivascular es el sitio primario de daño en la NMO, donde hay marcada activación de complemento e inmunoglobulinas hiperreactoras. ⁽⁴⁾ Los antígenos en el sistema nervioso central, son reconocidos por anticuerpos y se inicia una reacción inflamatoria por complejos inmunes; se activa la vía clásica del complemento la cual activa a los macrófagos, neutrófilos y eosinófilos; ellos generan proteasas, citosinas y radicales libres que generan daño vascular y del parénquima. El aumento de la permeabilidad vascular y edema contribuye al daño del parénquima por isquemia. ⁽⁵⁾

La mayoría de los estudios de Neuromielitis óptica provienen de estudios de patología, en donde se ha demostrado que existe diseminación perivascular de monocitos. Así como, infiltrados linfocitarios alrededor de las zonas de activación microglial y astroglial. En biopsias que se han logrado hacer en etapas tempranas de mielitis, se han descrito activación de linfocitos T CD4 y CD8; la preservación subpial, sugiere la isquemia como la última causa de lesión medular.

La NMO eleva la Interleucina 6 (IL-6) en el líquido cefalorraquídeo. La IL-6 es secretada por la microglia y los astrocitos y se une a los oligodendrocitos y a los axones. ⁽⁴⁾

- **Cuadro clínico**

En cuanto al cuadro clínico la neuritis óptica generalmente es unilateral, severa, con poca recuperación después de la administración de esteroides. Tiene una evolución si no se administra tratamiento de 1-2 semanas, después de las cuales el paciente nota una ligera mejoría de la visión. ⁽³⁾ Es muy común en los cuadros de neuritis óptica que los pacientes presenten dolor a la movilización ocular. Las lesiones evidenciadas por resonancia magnética generalmente son extensas en el nervio óptico; cuando se ve afectado el quiasma es muy sugestivo de NMO. ⁽⁶⁾

Los cuadros de Neuritis óptica generalmente preceden a los cuadros de mielitis. Lo más común es que la presentación de ambos cuadros sea secuencial y no simultánea, monofásica en menos del 30% de los casos. La neuritis óptica es severa, generalmente se presenta unilateral, se acompaña de dolor. ⁽⁷⁾

Los cuadros de mielitis se presentan con paraplejía o paraparesia, pérdida de la sensibilidad por debajo de la lesión y disfunción de esfínteres. Puede estar acompañada de dolor y prurito, esto por afección de vías nociceptivas. Las lesiones de NMO generalmente son centrales en la médula espinal. ⁽⁸⁾

Se han descrito otros síndromes que pueden estar acompañando a la NMO, y que involucran estructuras del Sistema Nervioso Central. Síndrome del área postrema que se caracteriza por singulto incoercible, náusea, vomito; este síndrome se ha descrito en el 43% de los pacientes, de hecho se ha descrito que esta área es la entrada de los IgG-AQP4, ya que es un área que carece de barrera hematoencefálica. Síndrome del Tallo cerebral, narcolepsia, síndrome diencefálico (somnolencia, hiper o hipotermia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética), síndrome cerebral (se han descrito casos de PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible).

Otras manifestaciones comunes de desmielinización son los espasmos tónicos paroxísticos de las extremidades y el tronco, que suelen ser recurrentes, dolorosos y con duración de 20 a 45 segundos. ⁽⁹⁾

- **Diagnóstico**

En 2004, por Lennon, se descubrieron anticuerpos IgG circulantes (NMO-IgG), en pacientes con NMO, que estaban ausentes en pacientes con Esclerosis múltiple. La sensibilidad y especificidad de estos anticuerpos es 73% y 99% respectivamente. Un año después, fue descubierto un canal de agua presente en los astrocitos, acuaporina 4 (AQP4). Este anticuerpo esta expresado en la médula espinal, nervios ópticos, estómago y riñones. ^(2, 10,11)

La determinación de los anticuerpos acuaporina 4, se debe preferir con el test basado en células; esto por su mayor especificidad y sensibilidad. La especificidad de esta prueba es de 99%, por lo cual son extremadamente raros los falsos positivos; sensibilidad 75%.

En 1999, Wingerchuk, propuso criterios diagnósticos para NMO, basados en la presencia de neuritis óptica, mielitis aguda, y síntomas que envolvían otras áreas del SNC. Posteriormente en el 2006 estos criterios tuvieron una revisión que incorporaron la presencia de AQP4. Recientemente los nuevos criterios que se han propuesto incluyen las condiciones de positividad y negatividad para AQP4. ⁽¹²⁾

Criterios diagnósticos para espectro de neuromielitis óptica en pacientes adultos
7
Criterios diagnósticos para Espectro de Neuromielitis óptica con Anticuerpos Antiacuaporina (AQP4) IgG positivos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos una de las siguientes características. 2. Test positivo para Anticuerpos AQP4 utilizando el mejor método diagnóstico. 3. Exclusión de alguna otra patología.
Criterios diagnósticos para Espectro de Neuromielitis óptica con Anticuerpos Antiacuaporina (AQP4) IgG negativos o Datos de neuromielitis con niveles de AQP4 desconocidos.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos dos características clínicas ocurridas como resultado de uno o más ataques clínicos con la presencia de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none"> a. Al menos una característica clínica de neuritis óptica o mielitis aguda con mielitis transversa longitudinal extensa o síndrome del área postrema. b. Diseminación en espacio (dos o más características clínica diferentes). c. Cumplimientos de imágenes de resonancia magnética adicionales. 2. Test negativo para AQP4-Ig-G usando el mejor método de detección posible o un test inválido. 3. Exclusión de alguna otra patología.
Características clínicas.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis Óptica. 2. Mielitis Aguda

<ol style="list-style-type: none"> 3. Síndrome de área postrema: Episodios de hipo, náusea o vómito de manera inexplicable. 4. Síndrome agudo de tallo cerebral. 5. Narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo con lesiones en resonancias magnéticas de síndrome clínico de neuromielitis diencefálica. 6. Síndrome cerebral sindromático con lesiones típicas a nivel de tallo cerebral.
Requerimiento de resonancia magnética adicional de síndrome de neuromielitis óptica con AQP4-IgG y síndrome de neuromielitis óptica determinación de niveles de acuaporina.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Requerimientos de imágenes de resonancia magnética que muestren cuadro de neuritis óptica aguda: Hallazgos normales o no específicos de lesiones de sustancia blanca. Lesiones del nervio óptico por resonancia magnética con lesión hiperintensa en T2 o lesión en secuencia T1 con gadolinio que se extiende a más de la mitad de la longitud del quiasma óptico. 2. Mielitis aguda: Lesiones intramedulares en resonancia magnética que se extienden más de 3 segmentos (LETM: mielitis transversa longitudinalmente extensa) o más de 3 segmentos continuos o atrofia focal espinal cordal en pacientes compatibles de mielitis aguda. 3. Síndrome de área postrema: Requiere de asociación dorsal medular/lesión del área postrema. 4. Síndrome agudo de tallo cerebral: Requiere asociación de lesión periependimal del tallo cerebral.

AQP4 = Acuaporina-4 / IgG = Inmunoglobulina G / LETM: Mielitis transversa longitudinalmente extensa
Tomado de: American Society Apheresis

Tabla 1: En este cuadro se establecen los criterios diagnósticos para Neuromielitis óptica, los cuales se caracterizan clínicamente por cuadros de neuritis y mielitis transversa, se apoyan de las imágenes típicas en RM y de la determinación de los AQP4. ⁽¹³⁾

Los criterios diagnósticos clasifican, a los pacientes con sospecha de espectro de NMO, en base a la presencia o ausencia de AQP4. Lo que permite clasificarlos en:

- 1) espectro de NMO con AQP4 positivos,
- 2) espectro de NMO con AQP4 negativos,
- 3) espectro de NMO con AQP4 desconocido.

Los pacientes que tienen determinación positiva para AQP4 deben tener al menos una característica clínica de NMO. Sin embargo, los pacientes que son negativos para AQP4, o que se encuentran en “estatus desconocido” deben cumplir con los siguientes criterios: 1) Tener al menos 1 cuadro clínico característico de NMO (neuritis óptica, mielitis transversa, síndrome de área postrema), 2) Diseminación en espacio, 3) Características por resonancia magnética de NMO. ⁽¹⁾

El estudio citológico y citoquímico del Líquido cefalorraquídeo muestra proteinorraquia en el 49% de los pacientes, pleocitosis 55% de ellos, con predominio de neutrófilos y bandas oligoclonales supernumerarias en 15-30% de los pacientes con Neuromielitis óptica. Así como se pueden presentar uno o más autoanticuerpos como: anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN de doble cadena y anticuerpos antiroideos, así como antígenos nucleares extraíbles. En cuanto a los estudios Neurofisiológicos los potenciales evocados visuales son el más utilizado y detecta lesiones subclínicas del nervio óptico. Los potenciales evocados somatosensoriales nos ayudan para detectar alteraciones a nivel medular. ⁽⁴⁾

En un inicio de la enfermedad los estudios de encéfalo suelen ser normales, a excepción de los cuadros agudos de Neuritis óptica en donde se observa aumento de la señal en los nervios ópticos cuando se administra gadolinio. Posteriormente van apareciendo lesiones que no cumplen criterios para Esclerosis múltiple y aparecen en áreas enriquecidas con AQP4, especialmente en tercer y cuarto ventrículos. Estas lesiones suelen ser más grandes, en menor número y menos definidas que las lesiones de EM. Otras áreas comunes son periventriculares, tálamo, hipotálamo, tallo y cerebelo.

En la mielitis aguda las lesiones de NMO las lesiones en RM en secuencias T2 FLAIR, involucran 3-4 segmentos vertebrales contiguos, son centrales y en ocasiones se extienden hasta el tallo. En secuencias T1, estas lesiones pueden ser hipointensas lo cual habla de necrosis y cavitación, si por el contrario se muestran hiperintensas, sobre todo después de la administración de gadolinio, indican inflamación activa.

- **Tratamiento**

El tratamiento para los ataques agudos tiene como fin reducir la discapacidad; de esta manera se administran pulsos con esteroides intravenosos (1 gramo por día por 3- 5 días), seguido de esteroides por vía oral es el tratamiento usual para los ataques agudos ⁽¹⁴⁾. Algunos estudios clínicos apoyan la terapia con plasmaféresis dentro de los primeros 20 días de la recaída clínica; dando de 3 a 5 sesiones. De hecho, se puede ofertar la plasmaféresis como primera opción en aquellos pacientes en los cuales se ha visto mala recuperación de las recaídas con esteroides.⁽¹⁵⁾ Algunos autores, han utilizado con buenos resultados inmunoglobulina (calculada a 0.4mg/kg/día por 5 días), en lugar de plasmaféresis. ⁽¹⁶⁾

Actualmente no existen tratamientos aprobados por la FDA, debido a la falta de estudios de casos y controles, aleatorizados doble ciego. A pesar de ello, la terapia con inmunosupresores muestra una clara reducción en la frecuencia de ataques en la práctica clínica y en estudios observacionales.

- **Tratamiento de primera línea**

Azatioprina es el tratamiento más comúnmente prescrito como inmunosupresor de primera línea; reduce las recaídas, sin embargo éstas son observadas principalmente durante los primeros 6 meses de tratamiento, tiempo en el cual el medicamento alcanza su máxima eficacia. Para proteger a los pacientes de las recaídas, se recomienda la coadministración de esteroides vía oral por 6 meses. Las dosis de azatioprina se calculan de 2.5-3 mg/kg/día; se tienen que vigilar las enzimas hepáticas y el conteo de linfocitos. En general se acepta administrar durante el embarazo y la lactancia.⁽¹⁷⁾

Otro tratamiento inmunosupresor es el Micofenolato de Mofetilo, con el cual del 77-87% de los pacientes experimentan una disminución de la tasa anual de recaídas. El efecto que tiene que monitorizarse es la supresión de médula ósea, suspensión con cuenta de linfocitos menor 1500. Se sugieren dosis de 2-3 gramos en dosis divididas. Al igual que azatioprina, su efecto máximo se alcanza a los 6 meses de tratamiento, por lo cual se recomienda su administración con esteroides en los primeros 6 meses. No se recomienda su administración durante el embarazo (causa teratogenicidad) o la lactancia. ⁽¹⁸⁾

Un tratamiento más prometedor para prevenir las recaídas de NMO es Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD20. Las posibles acciones de este medicamento incluyen: la inducción de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos y la citotoxicidad mediada por complemento, la regulación en el ciclo celular, aumento en la presentación de antígenos, regulación a la baja de los receptores de las células B y la inducción de apoptosis de las células B. Algunos estudios han demostrado que los pacientes tratados con Rituximab han estado libres de recaídas por 6-18 meses. Las dosis usualmente administradas de este medicamento son 1000 mg, o bien, 375 mg /m² de superficie corporal en infusión IV, con

seguimiento mensual de CD19, una vez que los niveles de CD19 sean detectables se administra una nueva dosis. ⁽¹⁹⁾

- Tratamiento de segunda línea

La mayoría de los pacientes responden al tratamiento de primera línea, sin embargo existen pacientes que son refractarios al tratamiento o tiene múltiples efectos adversos con el tratamiento. Para estos pacientes se plantea otro manejo como por ejemplo Metotrexate, 65-86% de los pacientes han demostrado reducción en la tasa anual de recaídas, se debe administrar en conjunto con esteroides en los primeros meses de tratamiento, hasta alcanzar dosis óptimas. Es hepatotóxico, y por lo tanto se tendrá que utilizar con cautela en aquellos pacientes en riesgo. Dosis inicial de 15 mg semanales, con incrementos semanales de 2.5 mg. Es teratogénico, por lo tanto se deberá evitar su uso en el embarazo y durante la lactancia. ⁽²⁰⁾

Mitoxantrona es un agente antineoplásico análogo de doxorubicina que modula el sistema inmune, suprimiendo la proliferación de linfocitos B, T y macrófagos, altera la presentación de antígenos y disminuye la secreción de citosinas inflamatorias. Tiene múltiples efectos adversos, entre ellos cardiomiopatía y leucemias agudas. ⁽²¹⁾

Recientemente han surgido nuevos y prometedores tratamientos como anti-IL6R, anti-complemento y biológicos anti-AQP4Ab.

La citocina proinflamatoria IL-6, está involucrada en la producción de anticuerpos AQP4-Ab por las células plasmáticas. Niveles elevados de IL-6 son hallados en el LCR de pacientes con NMO seropositiva; dichos niveles parecen estar en relación con las recaídas. Tacolizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6, reduce la tasa anual de recaídas de 2.9 a 0.4.

La activación del complemento es una pieza fundamental en la patogénesis de NMO, los niveles de C5 están elevados en el LCR durante las recaídas, los niveles de C3 parecen estar en relación a la actividad de la enfermedad. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal contra C5, lo cual previene la activación final del complemento y parece reducir las recaídas de NMO.

Los eosinófilos también están involucrados en la patogénesis de NMO, y los antihistamínicos que interfieren con la migración de los eosinofilos. Terapias dirigidas para prevenir la unión de AQP4-Ab con AQP4 en los astrocitos, con la finalidad de impedir los efectos deletéreos que esto conlleva; Aquaporumab, es un anticuerpo monoclonal generado a partir de la expansión clonal de células plasmáticas del LCR de pacientes con NMO.

➤ **Planteamiento del problema**

Hasta hoy hay pocos datos epidemiológicos reportados a cerca de Neuromielitis óptica en nuestro servicio. En el Hospital General de México, por ser un centro de referencia nacional, existe una gran población con el diagnóstico de NMO, lo cual puede dar un gran aporte al conocimiento de la enfermedad, así como del comportamiento epidemiológico de NMO en nuestra población y con ello brindar una base de datos dentro del servicio de Neurología.

➤ **Justificación**

La Neuromielitis óptica es una enfermedad altamente incapacitante, la cual tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y de los familiares. El costo del tratamiento es elevado, y esto hace que se tenga poca accesibilidad para muchas personas. A pesar de que la prevalencia mundial de la enfermedad es relativamente baja, el Hospital General de México, por ser un centro de referencia nacional, tiene una gran población con este diagnóstico, sin embargo carece de información que describa el comportamiento de la población a tratar ya que no se encuentra debidamente identificada y caracterizada para su posterior implementación en nuevos proyectos de investigación.

➤ **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los principales datos demográficos que caracterizan a los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica del servicio de Neurología clínica del Hospital General de México del periodo 2010 al 2016?

➤ **Hipótesis**

Si la neuromielitis óptica constituye un trastorno desmielinizante, inflamatorio e idiopático del sistema nervioso central, caracterizado por ataques de neuritis óptica y mielitis aguda que afecta selectivamente a los nervios ópticos y al cordón espinal, llegando a provocar discapacidad, ceguera o hasta la muerte, debido a la falta de datos epidemiológicos publicados por parte del servicio de Neurología del Hospital General de México, tales como edad de inicio de la enfermedad, ciudad de origen de los pacientes, determinación de anticuerpos, etc.

Entonces Al realizar un estudio: Observacional, analítico y retrospectivo de una revisión de expedientes clínicos de 5 años, se obtendrán datos demográficos como: Incidencia, prevalencia y se realizara estadística analítica mediante un modelo de regresión logística sobre los principales factores de riesgo asociados a dicha patología.

➤ **Objetivos**

General:

1. Conocer la incidencia y la prevalencia de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología en el Hospital General de México.

Específico:

1. Conocer los tratamientos previos en los sujetos de investigación.
2. Conocer la edad de inicio de la enfermedad.
3. Conocer el estado de procedencia.
4. Identificar los principales factores relacionados a la enfermedad.

➤ Metodología

- Tipo y diseño de estudio: Observacional.
- Enfoque de la investigación: Descriptivo
- Población y muestra: Se realizará una revisión de los expedientes de hospitalización y de consulta externa de todos aquellos pacientes con diagnóstico de Neuromielitis óptica, del servicio de Neurología del Hospital General de México en el periodo 2010 al 2016

- Criterios:

Criterios de Inclusión:

1. Expedientes clínicos de pacientes con diagnosticados con Neuromielitis óptica en el Hospital General de México periodo 2010 al 2016.

Criterios de exclusión:

1. Expedientes clínicos incompletos.

Criterios de eliminación:

1. Ninguno

- **Variables:**

Independientes:	Definición	Categorización	Medición	Análisis Estadístico
Edad actual	Número de años del paciente al momento actual	Continua	1-100	Descriptivo
Edad al diagnóstico	Número de años del paciente al momento del diagnóstico/ sintomatología	Continua	1-100	Descriptivo
Sexo	Género del paciente	Dicotómica	Femenino/ Masculino	Descriptivo
Procedencia	Estado de la República donde vive el paciente			Descriptivo
Peso	Peso del paciente al diagnóstico	Continua	35-150	Descriptivo

Talla	Talla del paciente al diagnóstico	Continua/ Decimales	1.30-2	Descriptivo
IMC	Cálculo del índice de masa corporal del paciente al diagnóstico	Continua	15-45	Descriptivo
Familiares afectados con NMO	Familiares con diagnóstico de NMO	Dicotómica	Si/No	Descriptivo

- **Procedimientos:**

Se hará una revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico de Neuromielitis óptica, con ello obtendremos datos tales como: edad de inicio de la enfermedad, ciudad de origen, tratamiento previo, tratamiento actual, fecha y resultado de Resonancia magnética, resultado de anticuerpos AQP-4, resultado de Potenciales visuales y somatosensoriales.

- **Análisis estadístico:**

Se utilizará estadística descriptiva como medias, rangos, porcentajes y desviación estándar para variables continuas y categóricas.

La estadística analítica se realizará para variables cuantitativas con modelo de regresión logística para variables dicotómica y regresión lineal para variables de tipo continua.

En todos los casos se considerará un poder (beta) de 80%, un nivel de significancia del 5%.

- **Aspectos éticos y de bioseguridad.**

El presente protocolo se encuentra apegada de acuerdo al reglamento General de Salud en Materia de investigación para la Salud. Título II Capítulos 1,3,5.

La investigación corresponde a investigación con riesgo menor al mínimo. Los procedimientos a realizar son: 1) Historia clínica completa 2) Medir peso y talla de los pacientes 3) Hacer cálculo IMC 4) Revisión de estudios Potenciales evocados visuales, somatosensoriales y perfil inmunológico 5) Revisión de Resonancia magnética de cada paciente.

- **Relevancia y expectativas**

Este estudio tiene la relevancia de dar a conocer los aspectos epidemiológicos de la población con Neuromielitis óptica en el Hospital General de México, en los últimos 6 años. Pretendemos dar información actualizada para futuras investigaciones y formar parte de la base de datos en la clínica de enfermedades desmielinizantes en el servicio de Neurología.

- **Recursos disponibles.**

Recursos humanos: un médico Neurólogo.

Recursos físicos: Expedientes clínicos de los pacientes con Neuromielitis óptica, de la clínica de enfermedades desmielinizantes.

- **Recursos necesarios.**

Financieros: Por los investigadores.

➤ Resultados:

Se evaluaron a 32 pacientes, y sus expedientes clínicos, de los cuales 25 cumplieron con criterios de Neuromielitis óptica, 7 pacientes cumplieron criterios clínicos para Espectro de Neuromielitis óptica.

De los 32 pacientes, a 23 se les pudo determinar los Anticuerpos Antiaquaporina-4, en 17 de ellos el resultado fue positivo, 6 negativos, y 9 pacientes no pudieron determinarse dichos estudios, sin embargo se excluyeron otras causas clínicas de mielitis o neuritis y tenían estudios de imagen (Resonancia magnética) sugestiva de NMO.

Tabla 2: Descripción de datos demográficos

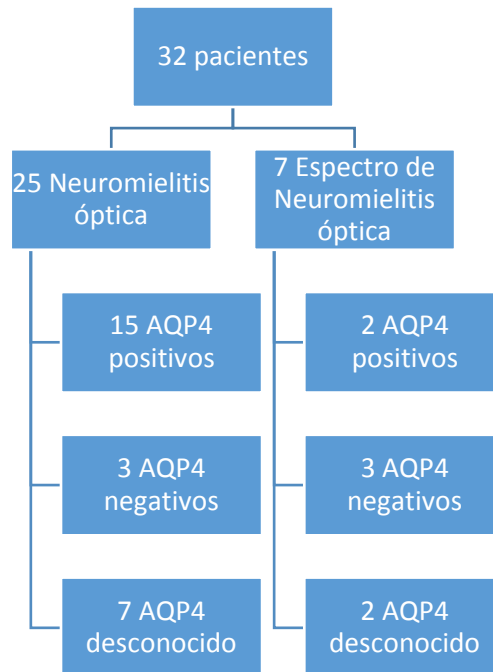
Datos demográficos	Grupo (N = 32)
*Edad	37.6 (SD ± 12.5)
**Sexo	32
Femenino n (%) Masculino n (%)	23 (71.8) 9 (28.1)
**Tx Actual	
0 n (%)	6 (18.7)
1 n (%)	20 (62.5)
2 n (%)	1 (3.1)
3 n (%)	1 (3.1)
4 n (%)	1 (3.1)
5 n (%)	3 (9.3)
**Procedencia	
1 n (%)	11 (34.3)
2 n (%)	10 (31.2)
3 n (%)	1 (3.1)
4 n (%)	1 (3.1)
5 n (%)	1 (3.1)
6 n (%)	1 (3.1)
7 n (%)	3 (9.3)
8 n (%)	1 (3.1)
10 n (%)	3 (9.3)
***Tiempo de evolución en Años	3 (1.5 - 11)

* Media y desviación estándar / ** Frecuencias y porcentajes / *** Mediana y rango intercuartil

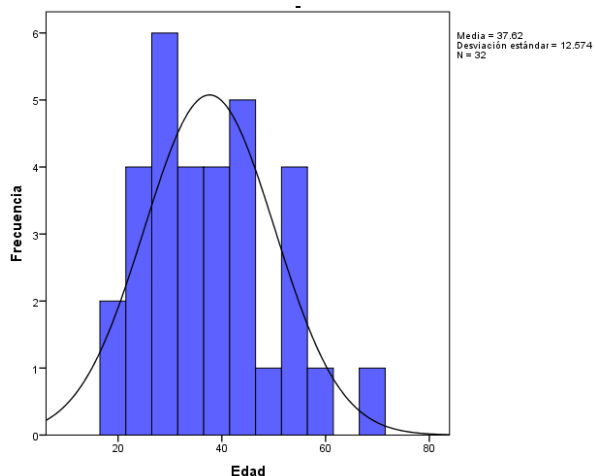
Tx Actual: 0= Observación, 1=Azatioprina, 2= CD19, 3= Metotrexate, 4= Micofenolato, 5= Rituximab. Procedencia: 1= CDMX,2= Edo. Méx,3= Guanajuato,4= Guerrero,5= Michoacan,6= Oaxaca,7= Veracruz,8= Hidalgo,10= Valor perdido.

Encontramos que la media de edad, actual, de los pacientes es de 37.6 años (con una desviación estándar de +- 12.5 años. 71.8 % de los pacientes fueron del sexo femenino, y 28.1 % del sexo masculino. 58.4% de los pacientes provienen del área metropolitana y 22.3% de ellos consultan de provincia. La mediana del tiempo de evolución en años es de 3, con un rango intercuartil

Tabla 3: Esquema de hallazgo de los anticuerpos en los diferentes grupos.

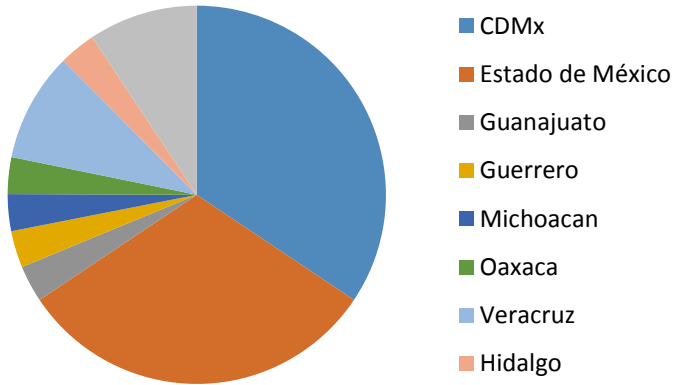


Grafica 1: Distribución de edades



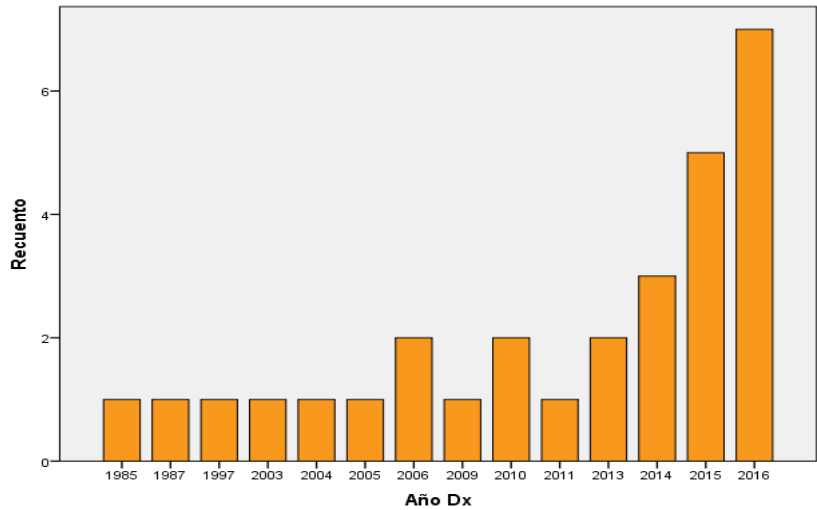
En este gráfico podemos observar que las media de edad, en años, de nuestros pacientes es de 37.62, con una desviación

Grafico 2: Procedencia de los pacientes con Neuromielitis óptica.



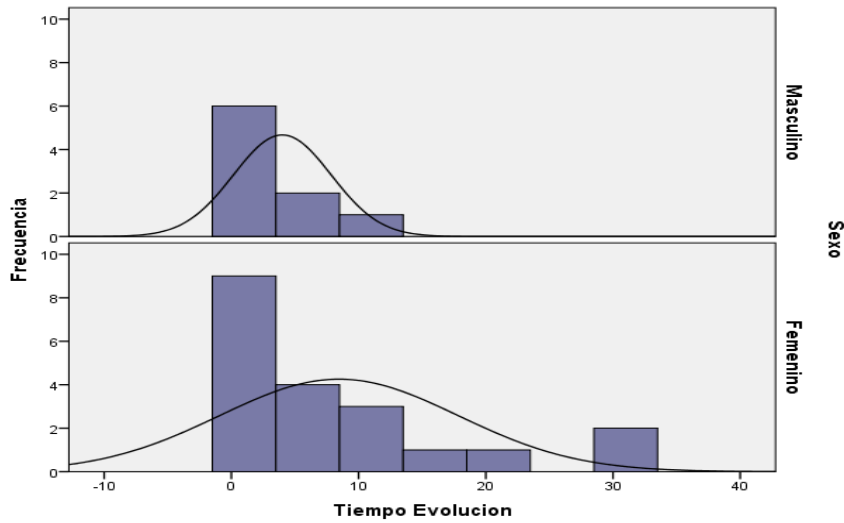
En este gráfico podemos observar que la mayoría de nuestra población (65.5%) con diagnóstico de Neuromielitis óptica proviene del área metropolitana (CDMx y Estado de México), 24.8%

Gráfico 3: Año en el que se realizó el diagnóstico de Neuromielitis óptica.



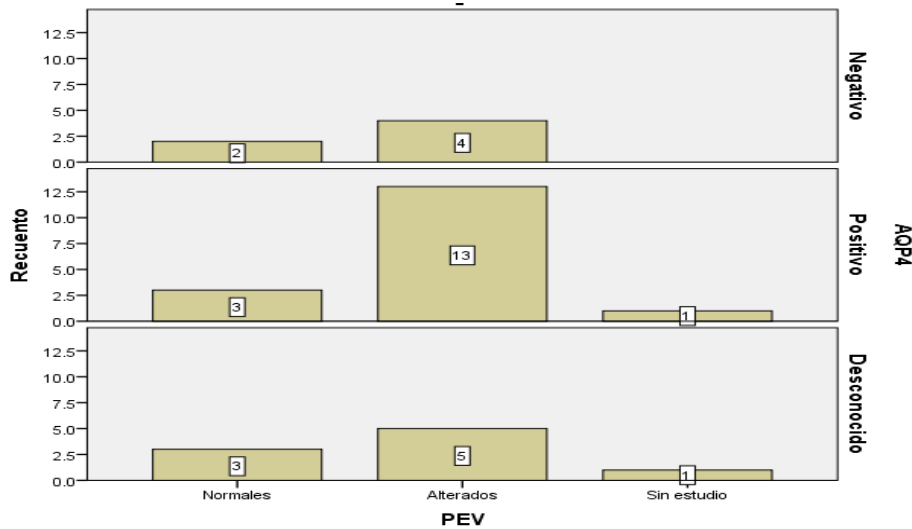
En este gráfico podemos observar el incremento de número de casos por año, diagnosticados con NMO.

Gráfico 4: Años de seguimiento de pacientes con Neuromielitis óptica.



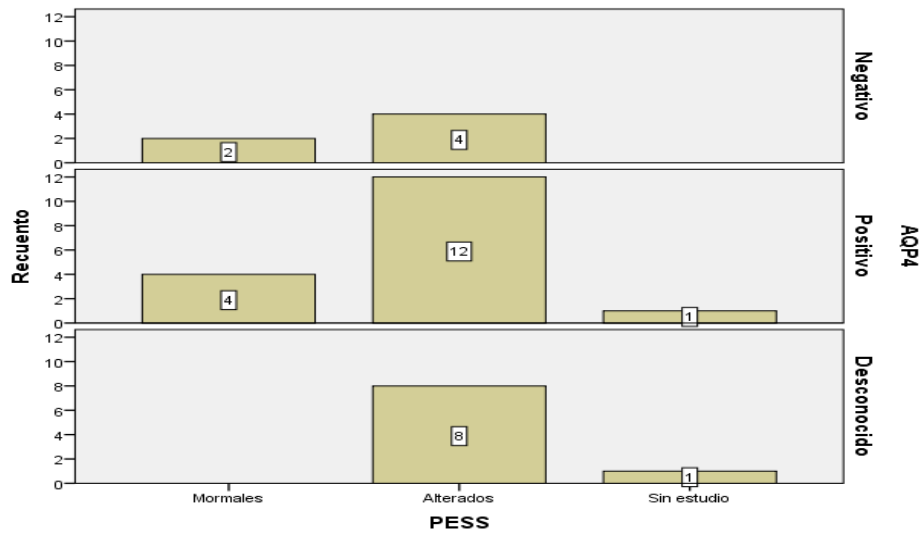
En esta gráfica podemos observar los años de seguimiento más prolongado en el sexo femenino.

Gráfica 5: Alteración de potenciales evocados visuales con positividad de los AQP4.



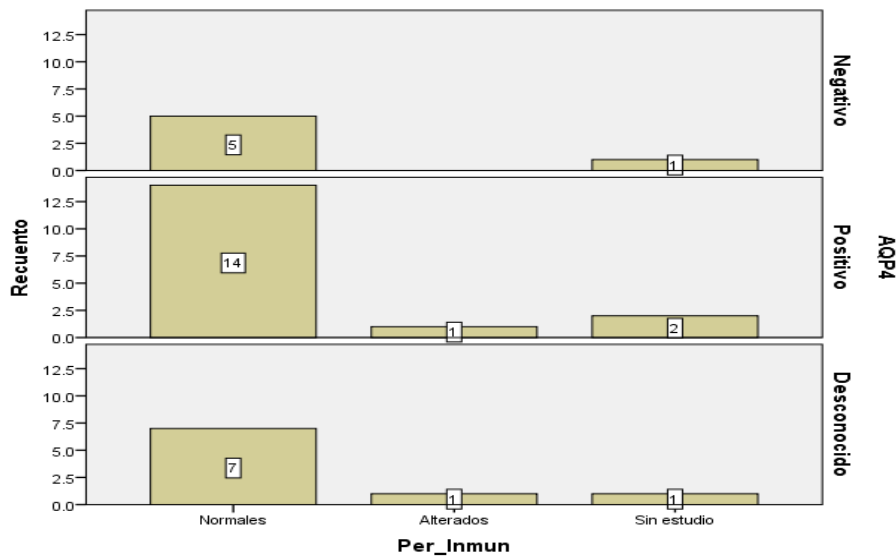
Como podemos observar en la gráfica, la mayoría de los pacientes tiene alteración de los PEV, sobre todo en el grupo de positividad AQP4.

Gráfico 6: Alteración de los potenciales somatosensoriales con positividad de AQP4.



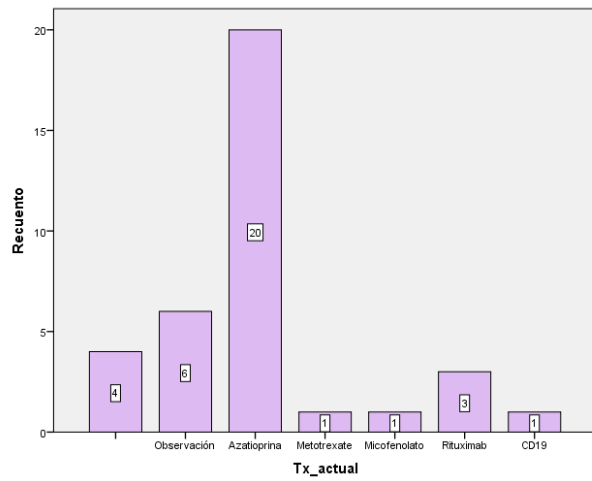
En esta gráfica podemos observar que la mayoría de los pacientes con positividad AQP4 tienen una alteración en los PESS.

Gráfica 7: Alteración en el perfil inmunológico, con respecto a los AQP4.



En esta gráfica podemos observar que la mayoría de los pacientes, 26 (81.2%), tuvieron un perfil inmunológico normal. Sin embargo una paciente con diagnóstico de Neuromielitis óptica con AQP4 positivos, tuvo elevación de anticuerpos citoplasmáticos Ro y Anticuerpos antinucleares con patrón de centrómero (diagnóstico de Sjögren). Otra paciente con perfil inmunológico alterado (Anticuerpos antinucleares y Anticuerpos anti DNA de doble

Grafica 8: Tratamiento actual de los pacientes.



En este gráfico podemos observar bajo que tratamiento modificador de la enfermedad se encuentran nuestros pacientes, estando la mayoría de ellos con Azatioprina.

➤ **Discusión**

Esta investigación fue realizada en el servicio de Neurología del Hospital General de México, cuenta con 32 pacientes que cumplen criterios para Neuromielitis óptica o Espectro de Neuromielitis óptica (ya sea con AQP4 positivo o negativo). Del año 2010 al 2016, hay un registro de 32 pacientes que llevan seguimiento en la consulta externa de Neurología.

Los resultados recogidos fueron procesados a través del programa estadístico Statistical Packed for the Social Science (SPSS) versión 22.0. Donde se analizaron resultados como: edad actual, sexo, años con el diagnóstico, ciudad de procedencia, evaluación de resonancia magnética, potenciales visuales, potenciales somatosensoriales, perfil inmunológico. Se utilizaron datos estadísticos como medias, frecuencias y porcentajes.

Observamos que conforme pasa el tiempo se han diagnosticado cada vez más pacientes con Neuromielitis óptica por año en nuestro servicio. De 1985-2005, diagnosticábamos a un paciente por año con esta afección. A partir del advenimiento de la revisión de los criterios diagnósticos para NMO, en el 2006, se incrementaron los diagnósticos por año en nuestro servicio a un promedio de 2 casos por año. Pero dicha tendencia se ve aún más marcada a partir del 2014 cuando cada vez se diagnostican más casos por año. El año con mayor número de casos diagnosticados ha sido, hasta ahora, 2016, y ello tal vez se deba a que a partir de ese año contamos con un Especialista en enfermedades Desmielinizantes en nuestro servicio.

De los 32 pacientes, 25 de ellos (78.1%) cumplen con criterios para Neuromielitis óptica. 7 (21.8%) de ellos están catalogados con el diagnóstico de Espectro de Neuromielitis óptica, de estos pacientes con espectro de Neuromielitis óptica 2 tienen determinación de AQP4 positivos, 3 resultados AQP4 negativos, 2 resultado indeterminado. De los pacientes ya catalogados como NMO, 15 de ellos fueron positivos, 3 negativos para AQP4. 9 pacientes (de n 32) no han podido determinarse los anticuerpos AQP4, y ello se debe a falta de recursos económicos, sabemos la importancia de la determinación de los anticuerpos para la clasificación de los pacientes.

Al igual que en la literatura internacional, la media de edad de presentación de nuestros paciente fue de 37.6 +- desviación estándar de 12.5. La literatura menciona una edad de inicio de los síntomas de Neuromielitis óptica es de 35-45.

Es sabido que la Neuromielitis óptica tiene una predilección por el sexo femenino, incluso más que otras enfermedades desmielinizantes como Esclerosis múltiple. La literatura mundial varía en este aspecto mencionando una prevalencia en sexo femenino: masculino de 5-9:1. En nuestro estudio hallamos una razón de 2.5 mujeres por cada hombre afectado. Por lo tanto, demostramos, en el estudio que efectivamente la enfermedad tiene una predilección por el sexo femenino, pero no es tan grande como en estudios publicados previamente. Ahora habrá que ver el motivo de esta situación, así como valorar la progresión de la enfermedad en los varones de nuestro estudio.

Se observó que los años de seguimiento de los pacientes con Neuromielitis óptica, tuvo un curso más crónico en mujeres, que en hombres. Tenemos registro del sexo femenino con NMO desde 1985 (hace 32 años), y registro de hombres con NMO tuvimos a partir de hace 13 años (2004), sin embargo el mayor número de pacientes varones (1 a 2 pacientes diagnosticados por año) se comenzaron a ver a partir del 2010. Ignoramos la causa de este subregistro de varones afectados, tal vez de deba a falta del diagnóstico o bien pérdida de muestra.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes (65.5%) son provenientes de del Área metropolitana (Ciudad de México y Estado de México), 24.8% de nuestros pacientes consultan de Provincia. En orden decreciente la mayoría de nuestros pacientes vienen de la Ciudad de México. Estado de México y Veracruz. Esto tal vez se deba a que nuestro hospital es de referencia y atiende, en su mayoría, a la población del centro y sur del país.

Con respecto a los estudios de Potenciales visuales, observamos que la mayoría de los pacientes con AQP4 positivos tuvieron alteración en dicho estudio, 13 pacientes (40.6%, de una n de 32 pacientes). Tenemos 17 pacientes con positividad para AQP4, de los cuales 3 tuvieron un estudio normal de PEV, 2 de estos pacientes están catalogados con Espectro de Neuromielitis óptica y solo han cursado con cuadros de Mielitis; un paciente si esta catalogado con diagnóstico de NMO con AQP4 positivo y aun así sus potenciales visuales no detectaron anormalidad.

Los estudios con Potenciales somatosensoriales, observamos, también, que la mayoría de los pacientes con AQP4 positivos tuvieron alteración en dicho estudio, 12 pacientes (37.5%, de una n de 32 pacientes). De los 17 pacientes con positividad para AQP4, 4 tuvieron un estudio de PESS normal, de ellos 1 tiene diagnóstico de Espectro de neuromielitis óptica con afección tan solo de nervios ópticos, lo cual podría explicar la normalidad del estudio. Sin embargo, 3 pacientes tienen el diagnóstico de NMO, de hecho con lesiones en resonancia y los potenciales somatosensoriales no detectaron alteración.

Un 62.5% de nuestros pacientes se encuentran con Azatioprina, como tratamiento modificador de la enfermedad. Este es un tratamiento de primera línea, y que ha sido bien tolerado por nuestros pacientes, por su efectividad y costo. Debido a los altos costos de otros medicamentos modificadores de la enfermedad, no ha sido posible continuar a muchos de nuestros pacientes en otros tratamientos, como Rituximab.

El perfil inmunológico de la mayoría de nuestros pacientes (81.2%) resultó sin ninguna alteración; independientemente del resultado de los anticuerpos antiacuaporina 4. 2 pacientes (6.2%) tuvieron alguna alteración en el perfil inmunológico; un paciente de ellos estaba catalogado como Espectro de Neuromielitis óptica, cursando con un síndrome medular, se encontró alteración por elevación de ANA (Anticuerpos antinucleares) y anti DNA de doble cadena. El otro paciente estaba catalogado como Neuromielitis óptica con determinación positiva de AQP4, y tuvo alteración de anticuerpos anti citoplasmáticos Ro y ANA con un patrón de centrómero 1:160; dicha paciente fue evaluada también por el servicio de Reumatología con diagnóstico de Síndrome de Sjögren. Como es bien sabido, es de

suma importancia la determinación del perfil inmunológico ante pacientes con sospecha de enfermedades desmielinizantes; ya que algunas de ellas pueden dar lesiones muy similares por Resonancia magnética; pero también hay que tomar en cuenta que al tratarse de enfermedades autoinmunes muchas veces pueden coexistir.

➤ Conclusiones:

Con los datos obtenidos en esta investigación se concluye lo siguiente:

- Los casos totales diagnosticados con Neuromielitis óptica en el periodo del 2010 al 2016 fueron 32.
- La incidencia de casos de Neuromielitis óptica fue de 5.3 casos nuevos por año.
- Con el paso del tiempo se han diagnosticado cada vez más casos por año de Neuromielitis óptica, siendo más marcada esta tendencia a partir del 2014.
- La mayoría de nuestra población con diagnóstico de NMO, proviene del área metropolitana.
- La edad de presentación de los casos, coincide con la reportada en la literatura internacional, con una media de 37.6 y una desviación estándar de 12.5 años.
- En este estudio reafirmamos que la NMO tienen una predilección por el sexo femenino, sin embargo la razón es menor con la reportada en otra literatura. Nosotros encontramos una razón de 2.5 mujeres por cada hombre.
- Sabemos que en el Hospital General de México, en el servicio de Neurología, el 62.5% de los pacientes se encuentran con Azatioprina como tratamiento modificador de la enfermedad, ello se debe al costo más accesible con respecto a otros tratamientos.

Con este estudio se logró dar un panorama de cómo está constituida la población con diagnóstico de Neuromielitis óptica y Espectro de Neuromielitis óptica en nuestro servicio, ya que ha habido pocos estudios mexicanos que hablen de las características poblacionales de los pacientes con NMO y ningún estudio previo en el servicio de Neurología, del Hospital General de México había abordado este tema.

Durante la realización de este estudio nos enfrentamos a ciertas dificultades, como el que no todos los pacientes tienen reporte de sus estudios consignado en el expediente, o bien, no todos ellos tienen las posibilidades económicas para completar su abordaje como lo es la determinación de los anticuerpos AQP4.

Esperamos que este estudio sirva como base para que investigaciones futuras nos ayuden a determinar aún más las características y la evolución de los pacientes con Neuromielitis óptica; como ejemplo están la efectividad de los diferentes tratamientos, la determinación de la escala de discapacidad y evaluar si esta enfermedad tiene un comportamiento más agresivo según la edad de inicio o bien el sexo. Otra incógnita a determinar es la causa más común de muerte entre los pacientes con NMO, así como cuanto tiempo, en promedio, después del diagnóstico llega el deceso y con que puntaje de discapacidad.

➤ Referencias:

1. Tali Drori, Joab Chapman, Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's Syndrome). *Autoimmunity Reviews* 2014; 531-533.
2. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2013 update. *Journal of clinical apheresis* 2014;29:211-219.
3. Helmut Wilhelm, Martin Schabet. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 616–26.
4. Awad A, Stuve O. Idiopathic transverse myelitis and neuromyelitis optica: clinical profiles, pathophysiology and therapeutic choices. *Current neuropharmacology* 2011;9:417-428.
5. Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R, Gutierrez-Gutierrez N, Solorzano-Melendez A, Rodriguez-Tapia D, Gomez-Rincon M, Ruiz-Sandoval JL. [Neuromyelitis optica: a clinical update]. *Revista de neurologia* 2010;51:289-294.
6. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clinical and experimental immunology* 2014;176:149-164.
7. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-14.
8. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica:distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
9. Ilana Katz Sand. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Continuum* 2016; 864-891.
10. Anastasia Zekeridou, Vanda A. Lennon. Aquaporin-4 autimmunity. *American Academy of Neurology* 2015; 1-8.
11. Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. *Neurology research international* 2012;2012:460825.
12. J. de Se`ze, L. Kremer, N. Collongues. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A new concept. *Revue neurologique* 2016; 1-7.
13. American Society Apheresis. ASFA 2015 Annual Meeting: Infectious Disease & Apheresis. San Antonio, Tx Grand Hyatt, May 6-9, 2015.
14. Palace J, Leite MI, Jacob A. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Pract Neurol* 2012; 12: 209-214.

15. Kim S, Kim W, Huh S, Lee K, Jung I, Kim H. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 2013; 9: 36-42.
16. Elson L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R & Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler* 2014; 20: 501-504.
17. Elson L, Kitley J, Luppe S, et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler* 2014.
18. Huh S, Kim Shyun J, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA neurology* 2014; 71: 1372-1378.
19. Kim S, Hyun I, Joung J, et al. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of FCGR3A Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. *JAMA Neurol* 2015; 72: 989-995.
20. Ramanathan R, Malhotra K & Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol* 2014.
21. Cabre P, Olindo S, Marignier R, Jeannin S, Merle H & Smadja D. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 51-516.