



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Caracterización clínica e imagenológica de los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica y espectro de neuromielitis óptica de inicio tardío en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

TESIS

Que para obtener el grado de:

Especialidad en Neurología Clínica

Presenta:

Dra. Gloria Maria Alejandra Gramajo Juárez

Asesores de tesis:

Dra. Irene Treviño Frenk

Dr. Carlos Cantú Brito



Ciudad de México,

Agosto 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.

"Caracterización clínica e imagenológica de los pacientes con diagnóstico de neuritis óptica y espectro de neuromielitis óptica de inicio tardío en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán".


Dra. Gloria Maria Alejandra Gramajo Juárez
Residente de tercer año de Neurología Clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán


Tutora de Tesis

Dra. Irene Treviño Frenk
Médica Adscrita al Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán


Asesor de Tesis

Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito
Jefe del al Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán


Dr. Felipe Arturo Vega Boada
Profesor Titular del Curso de Neurología Clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán


Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



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

ÍNDICE

	página
1. Resumen.....	II
2. Marco teórico.....	1
3. Planteamiento del problema.....	13
4. Justificación.....	15
5. Objetivos.....	16
6. Hipótesis.....	17
7. Diseño y métodos.....	18
8. Resultados.....	20
9. Discusión.....	34
10. Conclusiones.....	40
11. Bibliografía.....	41
12. Anexos.....	44

RESUMEN

Introducción: La neuromielitis óptica (NMO), es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central que afecta predominantemente a la médula espinal y nervios ópticos. Actualmente con una mejor comprensión de la presentación clínica y radiológica de esta entidad, se ha propuesto el término de trastornos del espectro NMO (ENMO). Los pacientes de mayor edad o con un inicio tardío de la enfermedad (se considera >50 años) tienen una mayor probabilidad de desarrollar discapacidad motora, esto relacionado al aumento de la frecuencia de mielitis longitudinalmente extensa como evento inicial y a la menor probabilidad de recuperación después de un evento de mielitis. No existen reportes en población mexicana sobre las características de esta enfermedad en pacientes con un inicio tardío. **Objetivo:** Describir las características distintivas de neuromielitis óptica/espectro de neuromielitis óptica en dos grupos etarios (menores de 50 años y mayores de 50 años) en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en los años 2002 a 2017. **Métodos:** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo en una cohorte. Se estudiaron 47 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de NMO y ENMO, la mayoría de los datos se presentaron como frecuencias relativas simples en la forma porcentajes. Para comparación de proporciones se utilizó la distribución de Chi-cuadrada y en las que presentaron una frecuencia menor a 5 se utilizó prueba exacta de Fisher.; siendo el nivel de significancia estadística con una $p < 0.05$. **Resultados:** Se estudiaron 47 pacientes, el 79% (37 pacientes) fueron < de 50 años, el 21% (10 pacientes) => 50 años. En los pacientes =>50 años existió predominio de mujeres con un 70%. En el grupo => 50 años únicamente se observaron neuritis óptica (50%) y mielitis aguda (30%) como eventos de inicio focal. El 100% de los pacientes =>50 años presentó como evento clínico de las recaídas mielitis aguda, aunque sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo etario <50 años. El 80% de los pacientes => 50 años presentaron AQP4-IgG positivos. El 20% de los =>50 años fallecieron por complicaciones asociadas a las secuelas por mielitis. **Conclusiones:** Las secuelas observadas fueron similares en ambos grupos etarios, existió un pico de uso de auxiliar para la marcha en pacientes de 51-60 años. La afectación visual se observó predominantemente en los extremos de la vida, teniendo en cuenta que el 20% los pacientes =>50 años presentaron diabetes mellitus como comorbilidad asociada. Observando los resultados se concluyó que la mayoría de los pacientes de edad avanzada presentaron el fenotipo clásico de NMO con AQP4-IgG positivos, lo cual es una ventaja ya que favorece el diagnóstico temprano de esta enfermedad en este grupo de pacientes.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

La neuromielitis óptica (NMO), es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central que afecta predominantemente a la médula espinal y nervios ópticos. La primera descripción fue realizada por Sir Clifford Albutt en 1870, pero Eugene Devic y Fernand Gault fueron quienes en 1894 caracterizaron tanto la clínica como los procesos patológicos de esta entidad cuando publicaron los casos de 17 pacientes con asociación de neuritis óptica y mielitis transversa aguda en forma simultánea o separadas por escaso tiempo (1, 2). Basándose en sus descripciones, tradicionalmente la NMO fue considerada una variante de esclerosis múltiple (EM). Un siglo después los investigadores publicaron criterios diagnósticos para NMO, que enfatizaron la restricción de síntomas y signos a los nervios ópticos, la médula espinal y el requisito de la imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral no sugestiva de EM, IRM medular con anomalías longitudinales extensas de la señal en T2 (compromiso de tres o más segmentos vertebrales), una situación rara vez encontrada en la EM, donde las lesiones son generalmente cortas (3). Durante este período la NMO o síndrome de Devic fue considerado como una variante de la EM, en Asia este trastorno se conocía como EM óptico-espinal. A raíz del descubrimiento de un nuevo autoanticuerpo patogénico denominado anti-acuaporina 4 en estos pacientes por la Dra. Lennon y colegas en 2004 la NMO se considera ahora una entidad independiente en lugar de un subtipo de EM (1, 4, 5). La acuaporina es un canal de agua expresado fuertemente en astrocitos en el cerebro, la médula espinal y el nervio óptico. La patogénesis ocurre por el daño al astrocito mediado por el complemento, en cascada a la infiltración de leucocitos, muerte de oligodendrocitos y daño estructural. El resultado es la necrosis de los principales tipos de células del SNC, lo que explica la mala recuperación y grandes déficits neurológicos que se observan en la NMO. En el 2006 se publicaron nuevos criterios para el diagnóstico de NMO los cuales incluían la positividad del anticuerpo antiacuaporina 4. En el 2015 se publican los nuevos criterios que incluyen el espectro de NMO ampliando así el concepto de esta enfermedad, como se describirá más adelante (4, 5, 6, 7).

1.2 Epidemiología

En 1894, Eugéne Devic caracterizó clínicamente a la enfermedad ahora conocida como neuromielitis óptica (NMO) en una descripción de 17 casos, aunque ya existían comunicaciones de padecimientos similares desde 1870, realizados por otros autores. Por su naturaleza desmielinizante y su comportamiento clínico recurrente, se consideró durante muchos años como una variante de esclerosis múltiple (EM) (8).

La NMO constituye un trastorno desmielinizante, inflamatorio autoinmune, e idiopático del sistema nervioso central (SNC), caracterizado por ataques de neuritis óptica y mielitis aguda de gravedad importante, con frecuencia dejando secuelas muy limitantes (ceguera, paraplejia) es un padecimiento de mayor frecuencia en población asiática (9). Habitualmente se presenta en adultos, con una fuerte predilección por mujeres. Con relativa frecuencia está asociado a enfermedades autoinmunes y es el primer padecimiento de SNC inflamatorio desmielinizante en el cual se ha identificado un antígeno específico, el canal acuaporina-4 localizado en astrocitos (10).

La incidencia y prevalencia de la NMO varía en relación a la población estudiada y la región geográfica, sin embargo, en general es una enfermedad rara con una prevalencia baja. Estudios poblacionales reportan prevalencia de 0.5 por 100,000 hab. en Cuba, 1.0/100,000 en México, 2.0/100,000 en el Reino Unido, 1.4-2.8/100,000 en Estados Unidos, 4.4/100,000 en Dinamarca, 2.8/100,000 en Japón; las poblaciones asiáticas y áfrico-americanas se ven afectadas de manera muy desproporcionada, la prevalencia de NMO es muy similar, pero comparándola con la de EM resulta elevada (5, 9)

La proporción de afectación mujeres: hombres varía de 3:1 a 9:1 (5). La edad media al diagnóstico es de 39 años para las formas recurrentes y 29 años en la forma monofásica, pero puede iniciar en la infancia o en edades más avanzadas (5, 11). Un estudio observacional de la Clínica Mayo en Rochester reportó las características de los pacientes con positividad en suero y LCR para anticuerpos anti acuaporina-4 (AQP4-IgG), la media de edad fue de 46 años, con una relación mujeres: hombres de 8.1:1. De los pacientes positivos, el 5.3% fueron <18 años y el 12.1% mayores de 65 años. En el grupo de los mayores de 65 años, 13% de las mujeres evaluadas fueron positivas para los anticuerpos, contra 6% de las mujeres menores de esa edad, en un análisis más detallado, en mujeres

la positividad fue aumentando de manera exponencial después de los 50 años. En conclusión, en este estudio, las mujeres mostraron una probabilidad más alta de ser seropositivas que los hombres, y esta diferencia se hizo aún más marcada en mujeres adultas, aumentando mucho la tasa de detección en mayores de 50 años; además, unos de cada seis pacientes positivos estaban en los extremos de la edad (10).

En un estudio retrospectivo en población mestiza mexicana, se analizaron pacientes con diagnóstico de EM y NMO. La proporción EM: NMO fue de 11.5:1, en total 34 pacientes con NMO en un periodo de 13 años. La relación mujer: hombre fue de 2.4:1, con una media de edad de inicio de 34 años y edad al diagnóstico de 36 años. Ningún paciente reportó episodio reciente de infección antes del inicio de los síntomas (algo que se ha reportado en otras series con frecuencia hasta de 25%). En este estudio proponen una prevalencia en la población de la Ciudad de México de 1.3 por cada 100,000 habitantes (11).

1.3 Patogénesis

La IgG-NMO se une de manera selectiva a la acuaporina 4 (AQP4). Las acuaporinas (AQP) son una familia de proteínas de membrana involucradas en el movimiento de agua transmembrana, por lo que se denominan “proteínas de canal de agua”, estas fueron descubiertas en 1992, se conocen 13 isoformas y AQP4 es la forma más abundante; expresada en los pies de astrocitos asociados con los capilares, el epéndimo ventricular y las sinapsis interneuronales, se observan predominantemente en la sustancia gris debido a la presencia de mayor densidad capilar (3, 5).

La unión de la IgG-NMO a la AQP4 produce una modificación de la función del canal, que lleva a la endocitosis y la disminución de estos canales en la membrana plasmática. Se ha demostrado que en la endocitosis de AQP4 también ocurre la endocitosis de EAAT2, transportador de glutamato, esto podría explicar la lesión que sufren los oligodendrocitos en la médula espinal y en el nervio óptico, ya que son estructuralmente dependientes de la homeostasis del glutamato. Esto es seguido de la activación del complemento que conduce al reclutamiento de macrófagos activados a estos sitios perivascuales donde se unen a través de un receptor para componentes del complemento o receptor Ig / Fc. Los macrófagos activados, junto con los eosinófilos y los neutrófilos, generan localmente

citoquinas, proteasas y radicales libres de oxígeno / nitrógeno, lo que ocasiona daño vascular y parenquimatoso, resultando en la destrucción no selectiva de la sustancia gris y blanca, incluyendo axones y oligodendrocitos. El aumento de la permeabilidad vascular y el edema pueden contribuir al daño parenquimatoso a través de la isquemia secundaria, y podrían explicar la ubicación central típica de las placas NMO dentro de la médula espinal (3, 5, 8).

Se desconocen las razones por las que la médula espinal (ME) y el nervio óptico son afectados preferentemente en la NMO. Es posible, aunque poco probable, que estos sitios albergan un restringido antígeno vascular. Alternativamente, puede ser que la médula espinal y el nervio óptico sean particularmente vulnerables a lesiones mediadas por anticuerpos debido a la debilidad inherente de la barrera hematoencefálica (BHE) en estos sitios. La BHE normal es altamente impermeable a las proteínas plasmáticas y a los leucocitos circulantes, y por lo tanto puede proteger el SNC frente a una reacción inmunológica. Sin embargo, en aquellas áreas que carecen de un BHE (por ejemplo, el área postrema) o tienen una BHE ineficaz como las raíces nerviosas espinales, los anticuerpos patógenos circulantes puedan acceder al SNC a través de estas estructuras y difundirse en la vecindad inmediata. La permeabilidad aumentada de la BHE en la médula espinal también puede deberse a las propiedades vasculares inherentes de esta región, donde los capilares son más grandes que los del cerebro. Existen otros factores que de manera indirecta contribuyen en la patogénesis de la NMO. Bajo condiciones fisiológicas, con la permeabilidad normal del canal AQP4, la eliminación rápida de K^+ al espacio extracelular mantiene la concentración extracelular de K^+ y el gradiente transversal normal de Na^+ . Por lo tanto, mantiene el potencial de membrana adecuado de astrocitos. En NMO, la interacción entre IgG-NMO y AQP4 en astrocitos, impide la afluencia de agua, lo que disminuye la absorción de K^+ extracelular y la regulación del volumen celular (RCV). Consecuentemente, el consumo de ATP mediado por Na^+K^+ ATPasa está significativamente elevado. Mientras tanto, la concentración intracelular de Na^+ se eleva, lo cual no sólo reduce el potencial de membrana de los astrocitos, sino que también extrae el glutamato en forma extracelular. Además, la IgG-NMO podría afectar directamente la absorción de glutamato a través de mGluR5, llevando a la citotoxicidad mediada por glutamato de oligodendrocitos y neuronas en NMO (3, 4, 5, 13).

En las porciones activas sin mielina se encuentra un extenso infiltrado de macrófagos, eosinófilos y linfocitos B, los cuales se han encontrado aumentados en sangre periférica, además se les atribuye la formación de IgG-NMO, y su supervivencia depende de la IL-6. Aparte de su papel en la iniciación y propagación de inflamación y destrucción de tejidos, los eosinófilos también inducen la proliferación de antígenos específicos de los linfocitos T, favoreciendo un cambio hacia el fenotipo Th2 e induciendo la expresión de citocinas Th2 (13, 14).

1.4 Manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos

El diagnóstico de NMO se facilita cuando se repiten eventos de neuritis óptica (NO) y mielitis, especialmente cuando los eventos son graves y seguidos de recuperación neurológica incompleta. Sin embargo, existen varios entornos clínicos: ataques simultáneos de NO y mielitis, NO recurrente y mielitis recurrente (especialmente la variedad longitudinalmente extensa), síndrome de área postrema (episodios incontrolables de vómitos o singulto) que puede ocurrir en el 43% de los pacientes con ENMO (7, 12, 15, 16). El dolor puede ocurrir como presentación de una mielitis, la presentación clínica de una mielitis particularmente en un ENMO es dolorosa, se acompaña de prurito y espasmos tónicos paroxísticos, al igual que con la neuritis óptica, la recuperación de la mielitis puede ser pobre a pesar del tratamiento (12). Otros síntomas y/o manifestaciones clínicas posibles de observar en ENMO derivan de la afectación del tallo cerebral (31.4%), vértigo, hipoacusia neurosensorial, parálisis facial, neuralgia trigeminal, diplopía, ptosis, nistagmo, singulto o bostezo excesivo. También se han descrito formas sintomáticas de narcolepsia o estados de alteración de la conciencia, encefalopatía asociada con lesiones difusas de la sustancia blanca en el SNC, y manifestaciones asociadas a disfunción del eje hipotálamo-hipófisis como SIADH, hipotermia, hipotiroidismo e hiperprolactinemia. Si bien no es tan frecuente, puede ocurrir que la extensión de una mielitis cervical comprometa el tronco encefálico, ocasionando, en casos severos, un fallo respiratorio agudo neurogénico y consecuentemente la muerte del paciente (7, 12)

1.4.1 Definición actual del espectro de la NMO (ENMO)

Actualmente, con una mejor comprensión de la presentación clínica y radiológica de esta entidad, se ha propuesto el término de trastornos del espectro NMO (ENMO), debido a que las manifestaciones de la enfermedad pueden ser más extensas y, además, se aplica a los pacientes que cumplen los criterios de neuromielitis óptica y son negativos para AQP4-IgG. La definición actual de ENMO engloba a los pacientes seropositivos para AQP4-IgG, con formas limitadas de NMO y alto riesgo de futuros brotes, pacientes con afectación de otros sitios del SNC, fuera de la médula espinal y/o nervio óptico, como aquellos con lesiones cerebrales específicas, diencefálicas y de tronco, y pacientes seronegativos para AQP4-IgG o con estado serológico desconocido, que han presentado al menos dos eventos clínicos esenciales de los seis descritos por los criterios diagnósticos actuales (Tabla 1), siendo uno de ellos una neuritis óptica, una mielitis transversa o un síndrome clínico de área postrema y que, además, presentan lesiones comprobables mediante IRM (7). El ENMO frecuentemente coexiste con otras enfermedades autoinmunes, siendo las más comunes miastenia gravis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, anemia perniciosa, vitiligo, distiroidismo y enfermedad celíaca (12, 17).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos actualizados para ENMO (7)
(Panel Internacional NMO 2015)**

Criterios diagnósticos en ENMO seropositivos para AQP4-IgG	Criterios diagnósticos en ENMO seronegativos para AQP4-IgG o con estado serológico desconocido
1. Al menos una característica clínica esencial. 2. Test positivo para AQP4-IgG usando el mejor método de detección posible (se recomienda ensayo basado en células). 3. Exclusión de diagnósticos alternativos.	1. Al menos dos características clínicas esenciales como resultado de uno o más ataques clínicos y cumpliendo los siguientes requisitos: a. Al menos una de las características clínicas esenciales debe ser: neuritis óptica, mielitis aguda con mielitis longitudinalmente extensa (MLTE) o síndrome de área postrema. b. Diseminación en el espacio (dos o más características clínicas esenciales diferentes). c. Cumplimiento de los requerimientos de RM adicionales cuando sea aplicable.

2. Test negativo para AQP4-IgG usando el mejor método de detección posible o test no disponible.
3. Exclusión de diagnósticos alternativos.

Características clínicas esenciales

1. Neuritis óptica.
2. Mielitis aguda.
3. Síndrome de área postrema: episodio de singulto o náuseas y vómitos inexplicables
4. Síndrome tronco encefálico agudo.
5. Narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo con lesiones diencefálicas típicas de ENMO en la IRM.
6. Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas de ENMO en la RM.

Requerimientos de neuroimagen (IRM) adicionales en ENMO seronegativos para AQP4-IgG o con estado serológico desconocido

1. *Neuritis óptica aguda*: RM cerebral mostrando (a) hallazgos normales o sólo lesiones de la sustancia blanca inespecíficas (b) RM de nervio óptico con lesión hiperintensa en secuencia T2 o lesión con realce al gadolinio en T1, comprometiendo, más de la mitad de la longitud del nervio óptico o involucrando al quiasma.
2. *Mielitis aguda*: lesión intramedular en la RM extendiéndose ≥ 3 segmentos vertebrales contiguos (MLTE) o ≥ 3 segmentos contiguos de atrofia focal de la médula espinal, en pacientes con historia compatible con mielitis aguda.
3. *Síndrome de área postrema*: lesiones asociadas en el área postrema de la médula dorsal.
4. *Síndrome tronco encefálico agudo*: lesiones periependimarias de tronco asociadas.

NMO: neuromielitis óptica, ENMO: espectro neuromielitis óptica, IRM: resonancia magnética, AQP4-IgG: anticuerpo antiacuaporina 4, MLTE: Mielitis longitudinalmente extensa.

1.4.2 Apoyo diagnóstico en ENMO

La IRM es el estudio de imagen de elección, durante los ataques de neuritis óptica se pueden afectar el quiasma y/o el nervio óptico. Es importante diferenciar las características imagenológicas de ENMO de las de EM. En ENMO puede existir la afectación unilateral o bilateral del nervio óptico, el compromiso predominante de la porción posterior del mismo con un compromiso retrobulbar. En médula espinal la lesión que se extienda más de 3 segmentos vertebrales es muy poco común en EM, es por esto que lesiones ≥ 3 segmentos vertebrales a nivel medular siempre orientan al diagnóstico de ENMO. Estas lesiones tienden a producir inflamación y expansión del cordón medular, generalmente comprometen la sustancia gris central, sin embargo, puede existir también adelgazamiento del cordón medular (atrofia medular) lo que es indicativo de cronicidad. La extensión de una lesión

cervical a tronco encefálico es también característica. En relación a las lesiones cerebrales, la IRM cerebral muestra, habitualmente, ausencia de lesiones en etapas iniciales de la enfermedad, sin embargo, con el transcurso de la misma, pueden aparecer algunas lesiones de la sustancia blanca inespecíficas hasta en el 60% de los pacientes con ENMO, generalmente asintomáticas y potencialmente reversibles. Teniendo en cuenta los actuales criterios diagnósticos para ENMO la detección de lesiones cerebrales compatibles con EM no excluye el diagnóstico de ENMO, pero es considerada una bandera de alarma, e indica que se requiere evidencia adicional para distinguir ambas entidades clínicas (5, 7, 12, 18, 19).

Existen patrones típicos que, aunque no son patognomónicos de ENMO, son considerados excepcionales en EM, como son lesiones en el área postrema de la médula dorsal, superficies periependimarias del tercer y cuarto ventrículo, estructuras diencefálicas, sustancia blanca subcortical, lesiones extensas del cuerpo calloso o de los tractos corticoespinales, involucrando, por contigüidad, la cápsula interna y los pedúnculos cerebrales. Estas lesiones, en con las de la médula espinal, son hiperintensas en secuencias T2 e hipointensas en secuencias T1 (5, 7, 12, 18, 19).

En el LCR se ha encontrado elevación de las proteínas en el 49% de los pacientes, pleocitosis en 50% con predominio de neutrófilos (hallazgo que es inusual en la EM) y bandas oligoclonales IgG en sólo el 15-30% de los pacientes con ENMO, a diferencia de la EM, en la que se presentan en el 85% de los casos. La detección en el suero del anticuerpo anti AQP4 ha llegado a ser muy relevante para el diagnóstico de la enfermedad. Este suele ser positivo en un 80-90% de los casos de NMO, 50% de mielitis longitudinal, 14% de NO aislada, y en 0% de EM. Un 10-25% de los pacientes diagnosticados con ENMO son seronegativos para anti-AQP4 y de este grupo, el 20% resulta positivo para anticuerpos anti-MOG en suero. Esta última condición se asocia a ENMO con características clínicas diferentes, como mayor afectación a hombres, fenotipo más restringido a nervio óptico que a médula espinal, menor cantidad de recaídas y mejor recuperación funcional tras las mismas (12).

Puede existir en el 40% de los pacientes ENMO positividad para algún otro anticuerpo asociado a enfermedad inmunológica sin clínica clara para alguna de estas enfermedades.

Sin embargo, como se mencionó frecuentemente coexiste con otras enfermedades autoinmunes, siendo las más comunes Miastenia Gravis, Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico y Enfermedad Celíaca (5).

1.5 Tratamiento

El tratamiento en ENMO se sustenta en dos pilares fundamentales: mantener la enfermedad en remisión y tratar los eventos agudos (12).

1.5.2 Tratamiento de los ataques agudos

Se basa principalmente en el uso de esteroides intravenosos y/o plasmaféresis los que deben ser utilizados agresiva y precozmente, de tal manera de reducir la incapacidad residual. El más utilizado es metilprednisolona en dosis de 1gr al día por 5 días. Si no se obtiene mejoría con el tratamiento con esteroides intravenosos se debe optar a recambio plasmático o inmunoglobulina intravenosa.

El protocolo típico es un recambio plasmático de 1 a 1,5 volúmenes de plasma cada día para un total de cinco tratamientos, aunque recomiendan hasta siete recambios plasmáticos. La dosis de inmunoglobulina intravenosa sugerida es de 0,4 g / kg / d durante 5 días, para una dosis total de 2 g / kg (5, 8, 12, 9, 20)

1.5.3 Tratamiento modificador de la enfermedad para ENMO.

Las terapias más comúnmente prescritas incluyen: azatioprina, micofenolato, y rituximab. Otras terapias, como metotrexato, mitoxantrona, ciclofosfamida, y ciclosporina, son menos utilizadas.

El régimen terapéutico combinado de prednisona más azatioprina, ha demostrado disminuir la tasa de recaídas. La azatioprina puede ser iniciada a una dosis de 50 mg/día y posteriormente ser incrementada, según tolerancia, a 2-3 mg/kg/ día. Para compensar el lento mecanismo de acción de esta última, que puede tardar de tres a seis meses, es necesario adicionar prednisona a 1 mg/kg/día, disminuyendo gradualmente la dosis en un

período prolongado de hasta un año. Una vez alcanzada la remisión, se puede continuar con la inmunosupresión en forma de monoterapia y a la menor dosis efectiva.

Los estudios con micofenolato, ciclofosfamida, y mitoxantrona, han obtenido resultados variables y limitados por ser estudios en series pequeñas.

Por otra parte, rituximab, un anticuerpo monoclonal selectivo contra linfocitos B CD20+, ha demostrado reducir la población linfocitaria en la sangre, con efecto mantenido por semanas, disminuyendo significativamente la frecuencia de recaídas y estabilizando o mejorando la discapacidad neurológica de los pacientes. Un régimen frecuentemente utilizado es: una dosis inicial de 1000 mg, seguido de una segunda dosis de 1000 mg 2 semanas después ó alternativo 375 mg / m² semanalmente durante 4 semanas, esto cada 6 a 12 meses (12).

En un estudio multicéntrico retrospectivo, con 90 pacientes con ENMO, se comparó la tasa anual de recaídas y fracaso del tratamiento con tres drogas inmunosupresoras (azatioprina, micofenolato y rituximab), obteniéndose una reducción de la tasa de recaídas de 88,2% para rituximab, 87,4% para micofenolato, y 72,1% para azatioprina, a pesar de su combinación con prednisona. Se observó, además, que, ante el fracaso terapéutico con alguno de estos tres fármacos, el cambio por cualquiera de los otros a menudo conducía a la remisión y estabilización del ENMO (12).

1.6 Espectro neuromielitis óptica de inicio tardío.

Es importante mencionar que, en contra de la EM, como se mencionó en la sección de epidemiología (1.2), el rango de edad para la presentación de NMO y ENMO es mayor, con una media de 39 años, el 25% de los pacientes tienen un inicio pediátrico o un inicio tardío (después de los 50 años). Hasta la fecha, Estudios observacionales muestran un predominio de mielitis durante el primer evento y una posible susceptibilidad al deterioro clínico o muerte en pacientes =>50 años con AQP4-IgG positivo (21, 22, 23, 24).

Todavía hay preguntas acerca de las características demográficas y clínicas en los datos en pacientes de edad avanzada, así como el curso de la enfermedad y respuesta o tolerancia al tratamiento, la tabla 2 resume algunas de los reportes de pacientes con ENMO de inicio tardío (25, 26, 27).

Tabla 2. Resumen de reportes de ENMO inicio tardío.				
Autor	n	Etnia	Definición de inicio tardío	Características clínicas
Krumbholz et al (22).	3	Caucásicos	Inicio muy tardío: > 75 a.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielitis longitudinalmente extensa (MLE) en los 3 casos. ▪ Recaídas sostenidas sin terapia inmunosupresora.
Mao et al (23).	30	Asiáticos	>50 años	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Más susceptibles a discapacidad a corto plazo. ▪ EDSS de 4 en menos tiempo. ▪ Frecuencias de inicio similares entre NMO y mielitis longitudinalmente extensa
Collongues et al (21).	108	93% caucásicos	>50 años	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No curso progresivo. ▪ Alta tasa de discapacidad motora y muerte. ▪ Función visual relativamente buena.
Aboul-Enein et al (24).	71	Caucásicos	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menor frecuencia de neuritis óptica al inicio en mayores de 50 años.
Kitley et al (25).	106	Cohorte en Reino Unido (59): Caucaásicos 76%, afro-caribeños 20%, asiáticos 3% Cohorte japonesa (47): asiáticos	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En los que debutaron después de los 50 años, más frecuencia de MLE ▪ Riesgo alto de discapacidad motora y muerte, y riesgo bajo de discapacidad visual a mayor edad ▪ Afro-caribeños: más jóvenes al inicio de la enfermedad
Nagaishi et al (26)	583	Asiáticos	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los pacientes de mayor edad se presentaron con mielitis ▪ Hombres debutaron a edades mayores
Jin Myoung Se et al (27)	147	Asiáticos	>50 años	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los pacientes de mayor edad se presentaron con mielitis ▪ Menor frecuencia de neuritis óptica al inicio en mayor edad

MLE: mielitis longitudinalmente extensa.

Los pacientes con neuritis óptica como evento inicial son significativamente más jóvenes que los pacientes que inician con una MLTE, Kitley et al. (25) refieren que pueden existir cambios anatómicos dependientes de la edad con diferencias de susceptibilidad o de accesibilidad de los AQP4-IgG a las áreas diana implicadas en esta enfermedad. La neuritis óptica también es frecuente en pacientes jóvenes con EM, los nervios ópticos pueden ser más vulnerables a procesos inflamatorios en pacientes de menor edad. Por consecuencia los pacientes jóvenes con neuritis óptica como evento inicial de ENMO tienen mayor probabilidad de desarrollar discapacidad visual.

Los pacientes de mayor edad o con un inicio tardío de la enfermedad (se considera >50 años) tienen una mayor probabilidad de desarrollar discapacidad motora, esto relacionado al aumento de la frecuencia de MLTE como evento inicial y a la menor probabilidad de recuperación que existe después de un evento de mielitis con el incremento de la edad. No está del todo claro el por qué los pacientes de edad avanzada con neuritis óptica tienen una mejor recuperación que los pacientes jóvenes probablemente suceda lo contrario que en pacientes jóvenes, que exista una menor vulnerabilidad del nervio óptico al proceso inflamatorio (22, 23, 24, 25, 26, 27).

Es importante mencionar que la etnia se relaciona con la edad de presentación. Los afroamericanos tienden a tener un inicio de la enfermedad mucho más temprana, asimismo el evento inicial más frecuentemente observado es la neuritis óptica con una pobre recuperación posterior (25).

En relación a la positividad de los AQP4-IgG, se ha observado un aumento de la tasa de detección de AQP4-IgG con el aumento de la edad y predominantemente en mujeres (10). La discapacidad y mortalidad en EMNO incrementa con el aumento de la edad. La mortalidad incrementa debido a las complicaciones asociadas a la discapacidad motora, la causa más frecuente son infecciones (neumonía, úlceras por presión) (24, 25, 26).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El descubrimiento de que un autoanticuerpo IgG específico para el canal acuaporina 4 (AQP4-IgG) es un biomarcador potencialmente patógeno para NMO en el año 2004 fue seguido por un aumento exponencial en el número de publicaciones sobre este tema y creciente reconocimiento de un espectro clínico en evolución de la enfermedad. La incidencia y prevalencia de NMO varía entre las poblaciones y región geográfica. La incidencia reportada varía de 0,053 a 0,40 por cada 100 000 personas, la prevalencia de 0,3 a 4,4 por 100 000 (5). Las poblaciones asiáticas y afroamericanas son afectados de manera desproporcionada. Por el contrario, entre los blancos la esclerosis múltiple (EM) es aproximadamente 40 veces más frecuente que la NMO (4, 5). La incidencia de NMO es mayor entre las mujeres que los hombres (la proporción informada oscila entre 3: 1 y 9: 1). La edad mediana en el comienzo de NMO es 39 años, pero la aparición inicial puede ocurrir en la infancia o en la senescencia. Los factores de riesgo genético aún no están definidos. (4, 5). Las características clínicas, patológicas, radiológicas, y las observaciones serológicas de la última década claramente distinguen a la NMO como una enfermedad recurrente que afecta tejidos más allá del nervio óptico y la médula espinal, una entidad muy diferente del trastorno descrito originalmente como monofásico con neuritis óptica bilateral casi simultánea y mielitis. Las diferencias en la prevalencia de esta condición por sexo y edad implican que las características de la NMO pueden diferir en diferentes grupos. La tasa de detección de AQP4-IgG aumenta en mujeres mayores de 50 años (10) y aunque como se mencionó previamente la edad media de inicio de la NMO es de 30 a 40 años, se han encontrado casos muy tempranos y muy tardíos. Un estudio multicéntrico de inicio tardío NMO / NMOSD (edad de inicio \geq 50 años) ha demostrado mayor discapacidad motora y mortalidad, mientras que los pacientes de inicio temprano han demostrado un mejor pronóstico, pero más deficiencia visual (23, 24, 25, 26, 27).

En el año 2008 un estudio realizado en un centro de referencia de la Ciudad de México reporta una tasa de prevalencia provisional de alrededor de 1 por 100.000 habitantes en mestizos mexicanos, la enfermedad parece más severa en la población mexicana que en otras series (11).

Existen diferencias relevantes en grupos etarios de pacientes con ENMO, la mayoría de los reportes se han realizado en pacientes caucásicos y asiáticos, es importante saber si existe alguna diferencia con respecto a la población latinoamericana, si se comporta igual que en población caucásica y asiática o si existen diferencias, ya sea debido a la etnia, a la positividad de los AQP4-IgG o a otros factores que pueden influir.

3. JUSTIFICACIÓN

Actualmente se sabe que el espectro de neuromielitis óptica (ENMO) es un grupo de enfermedades emergentes con o sin positividad para AQP4-IgG. El ENMO ha sido recientemente redefinido, ciertos tipos de síndromes cerebrales incluidos como características clínicas principales se han integrado a los nuevos criterios diagnósticos publicados en el año 2015 dentro de los cuales se incluyen síndrome del área postrema y síndromes de tallo cerebral.

En México, en el año 2008 se reportó una tasa de prevalencia provisional de alrededor de 1 por 100,000 habitantes (11), la edad media de inicio es de 39 años, es importante reconocer que existen diferencias en relación a las características clínicas e imagenológicas de los pacientes con NMO y ENMO según la edad de presentación. Lo que se realizó fue un estudio descriptivo de pacientes con diagnóstico de NMO y ENMO, describiendo las diferencias en aquellos que presentan una aparición tardía de la enfermedad (mayores de 50 años) y los pacientes menores de 50 años.

4. OBJETIVOS

4.1 General

4.1.1 Describir las características distintivas de neuromielitis óptica/espectro de neuromielitis óptica en dos grupos etarios (menores de 50 años y mayores de 50 años) en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en los años 2002 a 2017.

4.2 Específico

4.2.1 Describir las características demográficas, clínicas e imagenológicas en pacientes menores de 50 años con diagnóstico de neuromielitis óptica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

4.2.2 Describir las características demográficas, clínicas e imagenológicas en pacientes igual o mayores de 50 años con diagnóstico de neuromielitis óptica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

4.2.3 Describir las diferencias en cuanto a las características demográficas, clínicas e imagenológicas en los dos grupos etarios

5. HIPÓTESIS

5.1. Hipótesis nula

Las características de los pacientes mayores de 50 años con diagnóstico de neuromielitis óptica/espectro neuromielitis óptica no difieren de las características de los pacientes menores de 50 años.

5.2. Hipótesis alterna

Las características de los pacientes mayores de 50 años con diagnóstico de neuromielitis óptica/espectro neuromielitis óptica difieren de las características de los pacientes menores de 50 años.

6. DISEÑO Y MÉTODOS

6.1 Tipo de diseño

Estudio descriptivo, observacional, retrolectivo, retrospectivo en una cohorte.

6.2 Población de estudio

6.2.1 Descripción de la muestra

Muestreo de tipo no probabilístico, incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica/espectro neuromielitis óptica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en los años 2002 a 2017.

6.2.2 Criterios de selección

6.2.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neuromielitis óptica/espectro de neuromielitis óptica.
- Ambos géneros (masculino/femenino).

6.2.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente incompleto.

6.3 Variables

Además de los datos demográficos de rigor se revisaron los eventos clínicos al inicio de la enfermedad, los eventos clínicos presentados en las recaídas, las secuelas asociadas a la enfermedad, tratamiento y mortalidad.

6.4 Método de recolección de datos

La recolección de datos se hizo en un formato estructurado (anexo), los cuales se respaldaron en una base de datos electrónica para el análisis posterior.

6.5 Estrategia de análisis

La mayoría de los datos se presentaron como frecuencias relativas simples en la forma porcentajes. Para comparación de proporciones se utilizó la distribución de Chi-cuadrada y en las que presentaron una frecuencia menor a 5 se utilizó prueba exacta de Fisher.; siendo el nivel de significancia estadística con una $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v20.0 en todos los cálculos.

6.6 Limitaciones y posibles sesgos del estudio

Por tratarse de una población de estudio pequeña (menos de 50 pacientes), podrían presentarse sesgos en los resultados.

6.7 Implicaciones éticas

Este estudio no provocó ningún riesgo físico, social o legal, debido a que fue un estudio de investigación sin riesgo según el reglamento de la ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud.

7. RESULTADOS

Se analizaron un total de 47 pacientes con diagnóstico de NMO/ENMO, 40 de ellos fueron mujeres (85%). La mediana de edad fue de 34 años, el 70% fueron de lugar de origen urbano (33 pacientes). El 79% (37 pacientes) fueron < de 50 años, el 21% (10 pacientes) => 50 años. En los pacientes =>50 años existió predominio de mujeres con un 70% (Tabla 3).

Del total de pacientes 44.7% (21 pacientes) tenían una enfermedad autoinmune asociada, la más prevalente fue lupus eritematosos generalizado, tanto en el grupo < 50 años como en el grupo de =>50 años. En el 8.5% (4 pacientes) había más de una enfermedad autoinmune asociada. Otras comorbilidades asociadas fueron obesidad (12.8%), diabetes mellitus (6.4%) y depresión (4.3%) (Tabla 3).

Las características demográficas fueron similares en ambos grupos etarios (Tabla 3).

Del total de pacientes, 38 tuvieron evento inicial focal (81%), y 9 tuvieron un episodio multifocal (19%); de los eventos focales el más frecuente fue neuritis óptica (40%), seguido de mielitis aguda (31.9%), otros eventos fueron síndrome de área postrema y síndrome de tallo (2.1 y 6.4%), estos dos últimos siempre que se presentaron lo hicieron en el grupo < de 50 años. En el grupo => 50 años únicamente se observaron neuritis óptica (50%) y mielitis aguda (30%) como eventos de inicio focal (Tabla 4, Figura 1).

En relación al curso de la enfermedad, el 93% tuvieron un curso recurrente (44 pacientes), el 6.3% (3 pacientes) un curso monofásico (Tabla 3). En toda la población, como en el grupo <50 años, la mediana del número de recaídas fue de 4, con un mínimo de 1 recaída y máximo de 11; en el grupo de =>50 años, la mediana de número de recaídas fue de 3, mínimo de 3 y máximo de 5 (Tabla 4).

Tabla 3. Características demográficas y enfermedades asociadas al ENMO

Características demográficas	Total, n=47 (%)	<50 años, n=37 (%)	=>50 años, n=10 (%)	p
Edad, mediana (RIC)--años	34 (26-40)	31 (26-40.5)	58.5 (56-64)	0.001
Sexo femenino	40 (85.1)	33 (89.2)	7 (70)	0.155
Lugar de origen				
-Urbano	33 (70.2)	26 (70.3)	7 (70)	1.000
-Rural	14 (29.8)	11 (29.7)	3 (30)	1.000
Duración de la enfermedad, mediana (RIC)--meses	108 (41- 132)	108 (47- 134.5)	72 (14.25- 131.25)	0.982
Enfermedades asociadas				p
Enfermedad autoinmune asociada	21 (44.7)	18 (48.6)	3 (30)	0.475
-Lupus eritematoso generalizado	11 (23.4)	9 (24.3)	2 (20)	1.000
-Síndrome de Sjögren primario	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000
-Miastenia Gravis	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000
-Síndrome antifosfolípidos	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000
-Enfermedad celíaca	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
-Púrpura trombocitopénica autoinmune	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000
-Enfermedad tiroidea autoinmune	1 (2.1)	-	1 (10)	1.000
Más de 1 enfermedad autoinmune asociada	4 (8.5)	3 (8.1)	1 (10)	1.000
-Lupus eritematoso sistémico + Miastenia Gravis	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
-Lupus eritematoso sistémico + Síndrome antifosfolípidos	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000
-Lupus eritematoso sistémico + Síndrome de Sjögren secundario	1 (2.1)	-	1 (10)	0.213

Otras comorbilidades asociadas	16 (34)	13 (35.1)	3 (30)	1.000
-Diabetes Mellitus	3 (6.4)	1 (2.7)	2 (20)	0.110
-Hipertensión arterial sistémica	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
-Obesidad	6 (12.8)	6 (16.2)	-	0.317
-Hipotiroidismo	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
-Cardiopatía isquémica	1 (2.1)	-	1 (10)	0.213
-Enfermedad ácido péptica	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
-Enfermedad renal crónica	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
-Depresión	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000

Los eventos clínicos más frecuentes en las recaídas fueron neuritis óptica (80.9%, de las cuales 74% fueron unilaterales), mielitis aguda (89.4%, de las cuales 68% fueron torácica y 59% cervical), síndrome de tallo (31.9%) y síndrome de área postrema (17%), (Tabla 4 y Figura 2). El 100% de los pacientes =>50 años presentó como evento clínico de las recaídas mielitis aguda, aunque sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo etario <50 años (Tabla 4).

El 85% (40 pacientes) de los pacientes presentaron alguna secuela. Las secuelas más frecuentemente observadas fueron: agudeza visual menor a 20/200 en un 46% de los casos (43% en <50 a., 60% en el grupo =>50 años, sin diferencia estadísticamente significativa); uso de auxiliar para la marcha en 38%, afectación de esfínteres en 53% (en pacientes <50 años 56% y en el grupo => 50 años en un 40%); presencia de dolor neuropático 76% (Tabla 5).

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes con ENMO

Eventos clínicos	Todos, n=47 (%)	<50 años, n=37 (%)	=>50 años, n=10 (%)	p
Evento inicial focal	38 (80.9)	30 (81.1)	8 (80)	1.000
Neuritis óptica	19 (40.4)	14 (37.3)	5 (50)	0.496
-Neuritis óptica unilateral	17 (36.2)	13 (35.1)	4 (40)	1.000
-Neuritis óptica bilateral	2 (4.3)	1 (2.7)	1 (10)	0.384
Mielitis aguda	15 (31.9)	12 (32.4)	3 (30)	1.000
-Mielitis cervical	9 (19.1)	7 (18.9)	2 (20)	1.000
-Mielitis torácica	6 (12.8)	5 (13.5)	1 (10)	1.000
Síndrome área postrema	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
Síndrome de tallo	3 (6.4)	3 (8.1)	-	1.000
Síndrome diencefálico	-	-	-	-
Síndrome cerebral sintomático	-	-	-	-
Evento inicial multifocal	9 (19.1)	7 (18.9)	2 (20)	1.000
Neuritis óptica unilateral + Mielitis cervical	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
Neuritis óptica unilateral + mielitis cervical + síndrome de tallo	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
Neuritis óptica bilateral + mielitis cervical	2 (4.3)	1 (2.7)	1 (10)	0.384
Neuritis óptica bilateral + mielitis torácica	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000
Mielitis torácica + síndrome de tallo	2 (4.3)	1 (2.7)	1 (10)	0.384
Síndrome área postrema + síndrome de tallo	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000

Eventos clínicos en las recaídas, (incluyendo evento clínico inicial)				
Neuritis óptica	38 (80.9)	30 (81.1)	8 (80)	1.000
-Neuritis óptica unilateral	35 (74.5)	27 (73)	8 (80)	1.000
-Neuritis óptica bilateral	11 (23.4)	9 (24.3)	2 (20)	1.000
Mielitis aguda	42 (89.4)	32 (86.5)	10 (100)	0.569
-Mielitis cervical	28 (59.6)	20 (54.1)	8 (80)	0.168
-Mielitis torácica	32 (68.1)	28 (75.7)	4 (40)	0.054
Síndrome área postrema	8 (17)	8 (21.6)	-	0.174
Síndrome de tallo	15 (31.9)	14 (37.8)	1 (10)	0.135
Síndrome diencefálico	-	-	-	-
Síndrome cerebral sintomático	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
Número de recaídas, mediana, (mínimo y máximo)	4 (1-11)	4 (1-11)	3 (2-5)	0.088
Intervalo en meses entre aparición de neuritis óptica y mielitis (viceversa), mediana (RIC)	10 (2.5-37)	10 (2.5-37)	10 (1-65)	1.000

Tabla 5. Secuelas en pacientes con ENMO				
Secuela, n (%)	Todos, n=47	<50 años, n=37	=>50 años, n=10	p
Presencia de 1 o más secuelas	40 (85.1)	32 (86.5)	8 (80)	0.630
Agudeza visual menor a 20/200	22 (46.8)	16 (43.2)	6 (60)	0.480
-Unilateral	13 (27.7)	8 (21.6)	5 (50)	0.112
-Bilateral	9 (19.1)	8 (21.6)	1 (10)	0.66
Uso de auxiliar para la marcha	18 (38.3)	13 (35.1)	5 (50)	0.473
-Bastón o andadera	10 (21.3)	7 (18.9)	3 (30)	0.424
-Silla de ruedas	8 (17)	6 (16.2)	2 (20)	1.000
Afectación de esfínteres	25 (53.2)	21 (56.8)	4 (40)	0.480
Presencia de dolor neuropático	36 (76.6)	29 (78.4)	7 (70)	0.679

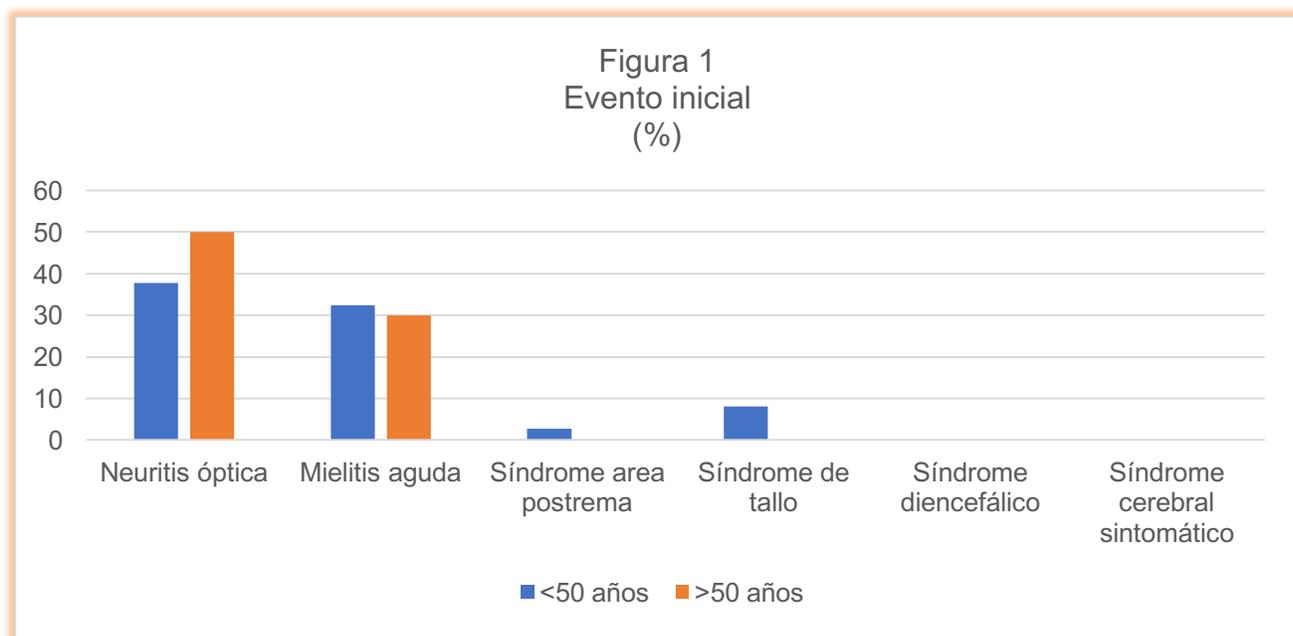


Figura 1. Evento inicial en los pacientes por grupo etario.

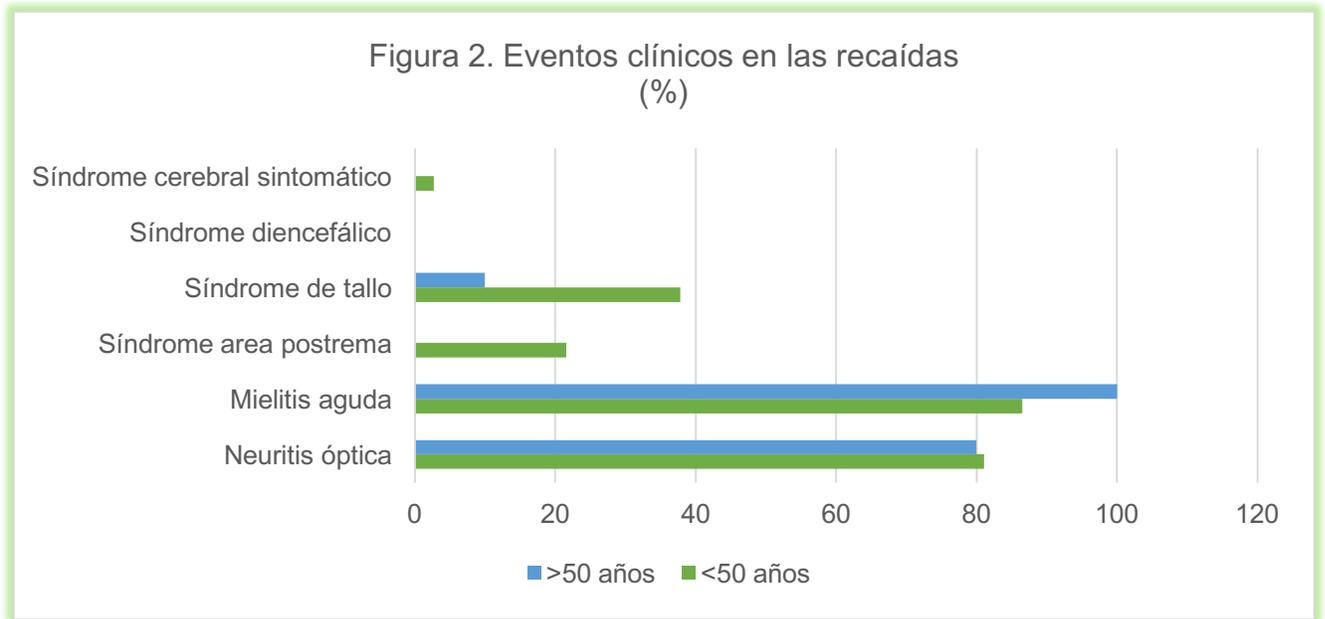


Figura 2. Eventos clínicos en las recaídas de los pacientes por grupo etario.

Tabla 6. Anticuerpos asociados a ENMO				
Anticuerpo	Todos, n=47 (%)	<50 años, n=37 (%)	Igual o >50 años, n=10 (%)	<i>p</i>
Anticuerpo antiacuaporina 4				
Positivo	29 (61.7)	21 (56.8)	8 (80)	0.309
Negativo	7 (14.9)	7 (18.9)	-	
No disponible	11 (23.4)	9 (24.3)	2 (20)	
Bandas oligoclonales				
Presentes	9 (19.1)	6 (16.2)	3 (30)	0.384
Ausentes	32 (68.1)	26 (70.3)	6 (60)	
No disponible	6 (12.8)	5 (13.5)	1 (10)	
Anticuerpos antinucleares				
Positivo	26 (55.3)	20 (54.1)	6 (60)	0.694
Negativo	13 (27.7)	11 (29.7)	2 (20)	
No disponible	8 (17)	6 (16.2)	2 (20)	

Anti DNA				
Positivo	12 (25.5)	9 (24.3)	3 (30)	1.000
Negativo	25 (53.2)	20 (54.1)	5 (50)	
No disponible	10 (21.3)	8 (21.6)	2 (20)	
SSa/SSb				
Positivo	3 (6.4)	3 (8.1)	-	1.000
Negativo	28 (59.6)	22 (59.5)	6 (60)	
No disponible	16 (34)	12 (32.4)	4 (40)	

Del análisis serológico se obtuvo que el 61% de los casos se asociaron a AQP4-IgG positivos, y hasta en un 23% de casos no estuvo disponible la medición del anticuerpo. El 80% de los pacientes => 50 años presentaron AQP4-IgG positivos, en las Figuras 3 y 4 se muestran los porcentajes de pacientes con neuritis óptica y mielitis aguda con AQP4-IgG positivos por grupo etario. La presencia de bandas oligoclonales solo se observó en 19% de los casos (12% no disponible, 68% ausentes). Hasta el 55% de los casos tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, 25% anti-DNA_{dc} positivos y solo 6.4% anti-SSa/SSb positivos (34% no disponibles, 59% negativos, aquellos con positividad se observaron únicamente en el grupo de <50 años), (Tabla 6).

Tabla 7. Eventos clínicos monofásicos y recurrentes en pacientes con ENMO				
Eventos clínicos	Todos, n=47 (%)	<50 años, n=37 (%)	=>50 años, n=10 (%)	p
Eventos monofásicos	3 (6.3)	3 (8.1)	-	1.000
-Mielitis torácica	1 (2.1)	1 (2.1)	-	1.000
-Neuritis óptica unilateral	1 (2.1)	1 (2.1)	-	1.000
-Neuritis óptica unilateral	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
+ Mielitis cervical + síndrome de tallo				

Eventos recurrentes (focales)	6 (12.8)	4 (10.8)	2 (20)	0.594
- Mielitis recurrentes (únicamente)	4 (8.5)	2 (5.4)	2(20)	0.194
- Neuritis óptica recurrente (únicamente)	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000

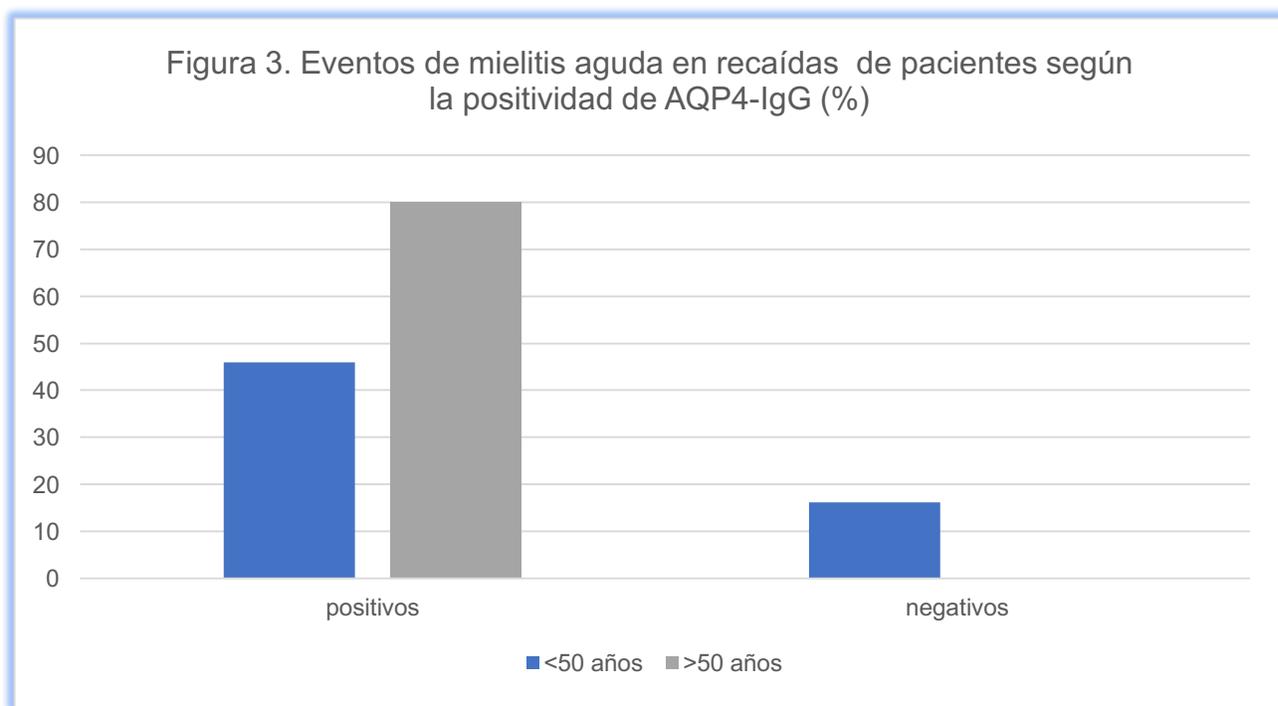


Figura 3. Eventos de mielitis aguda en las recaídas de pacientes por grupo etario según la positividad para AQP4-IgG.

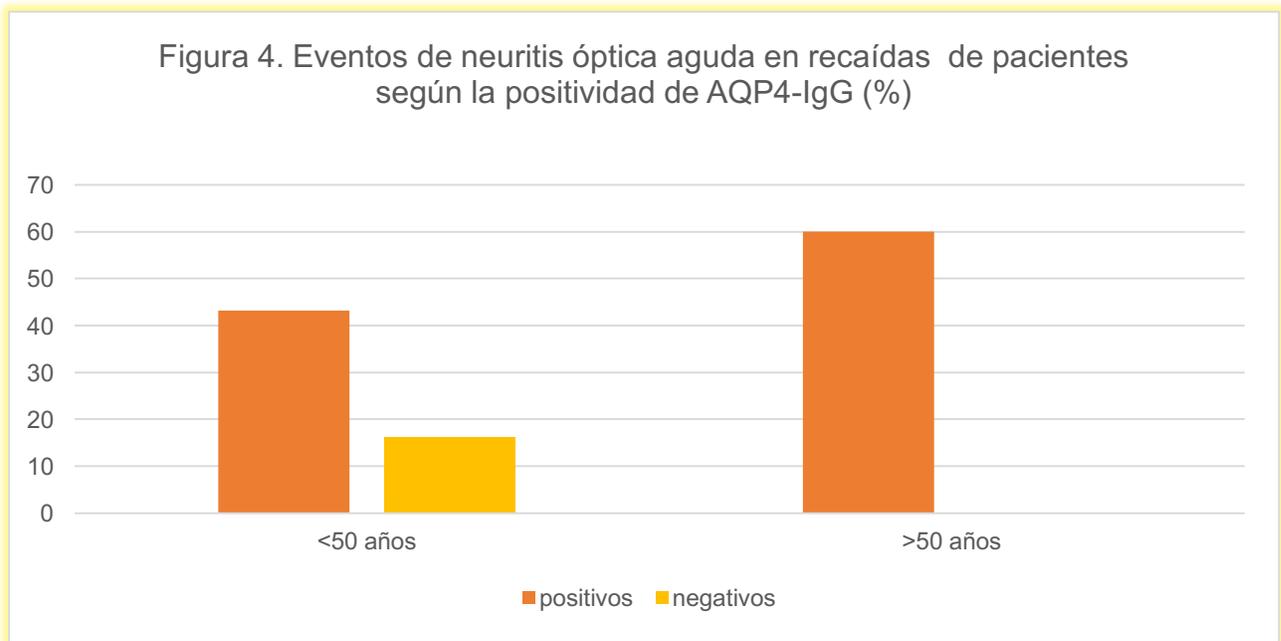


Figura 4. Eventos de mielitis aguda en las recaídas de pacientes por grupo etario según la positividad para AQP4-IgG.

Una característica frecuentemente observada en IRM fue mielitis longitudinal, la cual se presentó en el 73% (27 pacientes) de los pacientes < 50 años y en el 100% (10 pacientes) de los pacientes => 50 años. En el 50% (5 pacientes) de los pacientes =>50 años se evidenció mielitis longitudinal asociada a mielitis focal, con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo etario de <50 años (p 0.039) (Tabla 8 y Gráfica 5). Además, en ambos grupos se presentaron por igual lesiones subcorticales y afectación de sustancia blanca, con un 86.5% para <50 años y 90% para =>50 años.

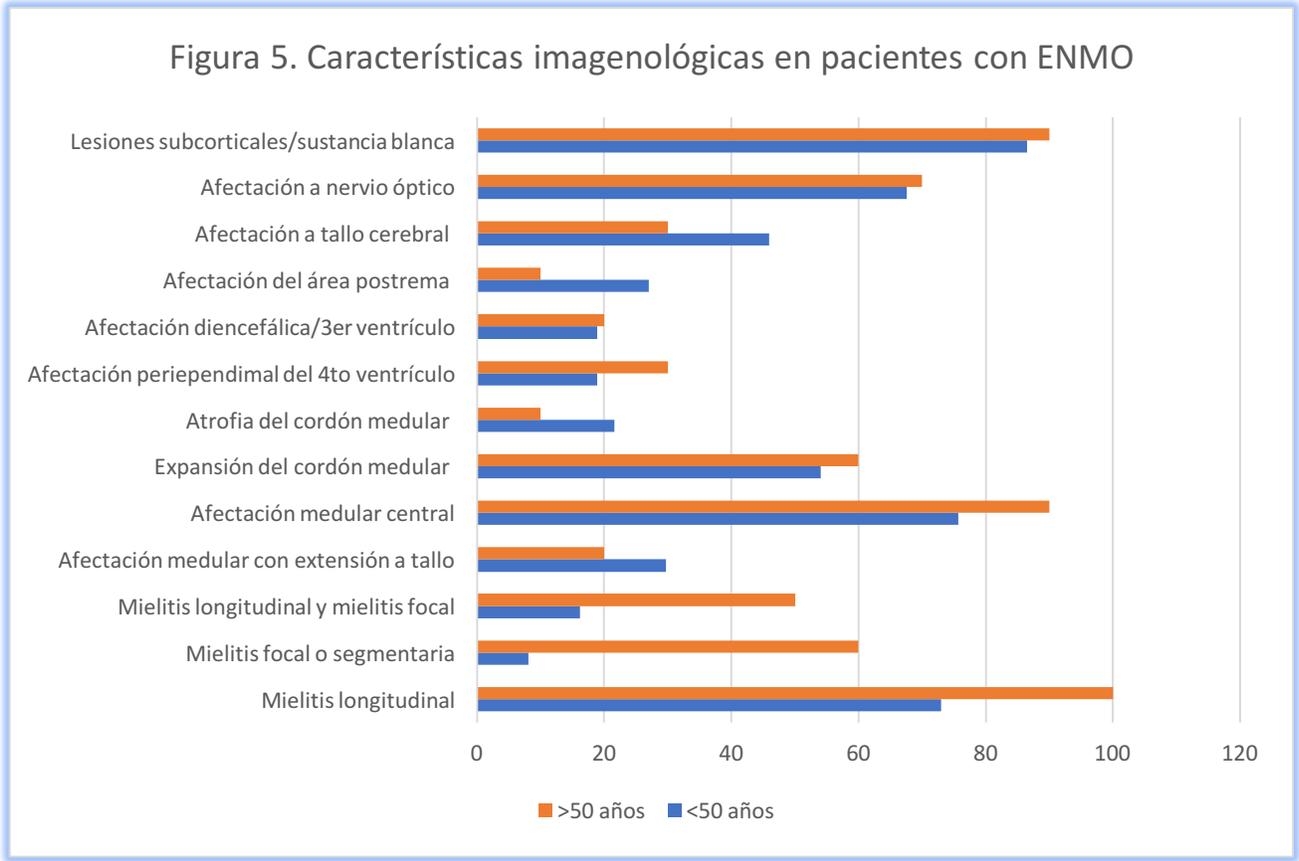


Figura 5. Características imagenológicas en pacientes por grupo etario.

Tabla 8. Características en resonancia magnética cerebral y medular en pacientes con ENMO

Característica, n (%)	Todos, n=47	<50 años, n=37	=>50 años, n=10	p
Mielitis longitudinalmente extensa	37 (78.7)	27 (73)	10 (100)	0.091
-Cervical				
-Torácica	9 (19.1)	3 (8.1)	6 (60)	0.013
-Cervico-torácica	4 (8.5)	2 (5.4)	2 (20)	0.194
	24 (51.1)	22 (59.5)	2 (20)	0.036
Mielitis focal o segmentaria	21 (44.7)	16 (43.2)	5 (50)	0.734
-Cervical	9 (19.1)	9 (24.3)	-	0.179
-Torácica	10 (21.3)	5 (13.5)	5 (50)	0.024
-Cervical y torácica	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000
Mielitis longitudinalmente extensa + mielitis segmentaria	11 (23.4)	6 (16.2)	5 (50)	0.039
Afectación medular con extensión a tallo	13 (27.7)	11 (29.7)	2 (20)	0.703
Afectación medular central	37 (78.7)	28 (75.7)	9 (90)	0.664
Expansión del cordón medular	26 (55.3)	20 (54.1)	6 (60)	1.000
Atrofia cordón medular	9 (19.1)	8 (21.6)	1 (10)	0.660
Afectación periepidual del 4to ventrículo	10 (21.3)	7 (18.9)	3 (30)	0.424
Afectación diencefálica/3er ventrículo	9 (19.1)	7 (18.9)	2 (20)	1.000
Afectación del área postrema	11 (23.4)	10 (27)	1 (10)	0.413
Afectación a tallo cerebral	20 (42.6)	17 (45.9)	3 (30)	0.481
Afectación a nervio óptico	32 (68.1)	25 (67.6)	7 (70)	1.000
Lesiones subcorticales/sustancia blanca	41 (87.2)	32 (86.5)	9 (90)	1.000

En relación al tratamiento modificador de la enfermedad que los pacientes tenían indicado en la última cita médica, el 43.2% (16 pacientes) de los pacientes <50 años y el 40% (4 pacientes) de los pacientes => 50 años estaban tratados con azatioprina, que fue el medicamento más frecuente en la población de pacientes seguido del rituximab (21.6% y 20% respectivamente para cada grupo etario) (Tabla 9). La dosis de los medicamentos más frecuentemente utilizados no tuvo diferencia significativa entre los grupos etarios. En azatioprina la dosis utilizada fue 2mg/kg/día en el grupo de <50 años y de 1.6mg/kg en el grupo de =>50 años. La dosis promedio de rituximab en el grupo total de pacientes fue de 1,000mg cada 6 meses (Tabla 10).

Tabla 9. Tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con ENMO				
Medicamento	Todos, n=47	<50 años, n=37	=>50 años, n=10	p
Prednisona	4 (10.6)	3 (8.1)	1 (10)	1.000
Azatioprina	20 (42.6)	16 (43.2)	4 (40)	1.000
Prednisona +Azatioprina	6 (12.8)	3 (8.1)	3 (30)	0.101
Ciclofosfamida	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
Micofenolato de Mofetil	2 (4.3)	2 (5.4)	-	1.000
Rituximab	10 (21.3)	8 (21.6)	2 (20)	1.000
Prednisona + Rituximab	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
Sin tratamiento	3 (6.4)	2 (5.4)	1 (10)	0.504

Tabla 10. Dosis de medicamentos en pacientes con ENMO.

Medicamento	Todos, n=47	<50 años, n=37	=>50 años, n=10
Prednisona, mediana (RIC)	1mg/kg/d (0.45-1)	1mg/kg/d (1-1)	0.5mg/kg/d (0.3-0.5)
Azatioprina, mediana (RIC)	2mg/kg/d (1.47-2)	2mg/kg/d (1.2-2)	1.6mg/kg/d (1.5-2.3)
Ciclofosfamida	1,000mg/mes	1,000mg/mes	-
Micofenolato de Mofetil	1,750mg/día	1,750mg/día	-
Rituximab	1,000mg/6 meses	1,000mg/6 meses	1,250mg/6 meses

El 8.4% (4 pacientes) de los pacientes presentaron efecto adverso asociado al tratamiento modificador de la enfermedad, todos los casos se presentaron en pacientes <50 años, los efectos adversos fueron: alopecia por azatioprina, eritema facial por rituximab, linfopenia por azatioprina.

Con respecto a la mortalidad el 10.6% (5 pacientes) de los pacientes fallecieron, lo cual corresponde al 8.1% de los pacientes <50 años y 20% de los =>50 años, sin diferencia estadísticamente significativa. Las causas de defunción fueron: complicación de colocación de catéter Mahurkar, complicaciones infecciosas en relación a úlceras sacras por presión (pacientes en tratamiento inmunosupresor), sangrado de tubo digestivo y tromboembolia pulmonar (Tabla 8).

Tabla 11. Mortalidad en pacientes con ENMO.

Causa de defunción	Todos, n=47 (%)	<50 años, n=37 (%)	=>50 años, n=10 (%)	p
Número total de muertes	5 (10.6)	3 (8.1)	2 (20)	0.258
Complicación colocación de catéter Mahurkar (Infarto cerebral)	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
Osteomielitis	2 (4.3)	1 (2.7)	1 (10)	0.383
Sangrado tubo digestivo	1 (2.1)	1 (2.7)	-	1.000
Tromboembolia Pulmonar	1(2.1)	-	1 (10)	0.213

8. DISCUSIÓN

En México sólo se cuenta con un estudio descriptivo realizado por Rivera y colaboradores en 2008; cuando se compara este estudio con nuestra población se encuentran similitudes en relación a la edad de inicio, 34 años en nuestro estudio vs 34 años en el estudio de Rivera, así como en la predilección por el género femenino con un 85% vs 71% de los casos. La NMO de inicio tardío tiene características distintivas, pocos estudios han investigado las características de diferentes edades de inicio en pacientes adultos con NMO y ENMO. En nuestro estudio encontramos que el 21% de los pacientes tenían una edad \Rightarrow 50 años al momento del inicio de la enfermedad, lo cual es similar a lo reportado en la literatura que indica que el 25% de los pacientes tienen un comienzo tardío. La mediana de edad de inicio de la enfermedad en este grupo etario fue de 58 años. De igual forma existió un predominio del sexo femenino con una relación 2.3:1. En la Figura 6. se hace una distribución de pacientes por décadas y se observa que más del 25% de los pacientes se encuentra entre las edades de 21-30 años. Uno de los posibles sesgos de selección es que la población pediátrica se encuentra subrepresentada ya que en el Instituto el criterio para ser atendido es tener $>$ 18 años.

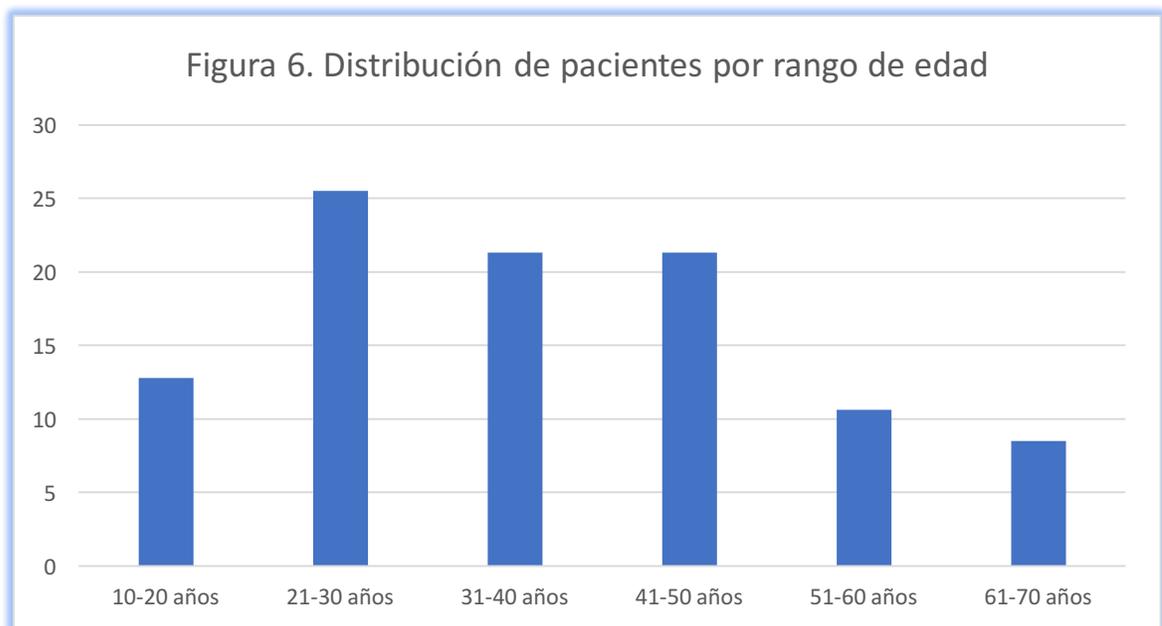


Figura 6. Distribución de pacientes por rango de edad (décadas).

El 80% de todos los pacientes presentaron un evento focal al inicio de la enfermedad. El evento focal más frecuentemente observado dentro de los dos grupos etarios <50 años y =>50 años fue la neuritis óptica con un 38% y 50% respectivamente. Esto difiere de los reportes realizados en pacientes caucásicos y asiáticos en los cuales existe una diferencia por grupo etario de las manifestaciones al inicio de la enfermedad, siendo más frecuente los episodios de mielitis dentro de la población de edad avanzada y la neuritis óptica dentro de los pacientes más jóvenes. No hay reportes similares en población de mestizos mexicanos, pudo existir en nuestro estudio influencia étnica en la forma de presentación de la enfermedad y que en nuestra población se comporte de esta manera por tratarse de mestizos mexicanos. Otro factor que pudo influir en los resultados es el tamaño pequeño de la muestra.

En la Figura 7 se realizó una distribución de los eventos de neuritis óptica y mielitis aguda por grupos etarios (en décadas) para observar si en alguno de los rangos de edad existía diferencia en cuanto al comportamiento de ambos eventos, en el rango <20 años existe una predominancia de eventos de neuritis óptica, lo mismo en la década de 21-30 años. En la década de 31-40 años los eventos se igualan, en la década de 41-50 años existe un predominio de la mielitis, en la década de 51-60 años ambos eventos se igualan de nuevo, y en la década de 61-70 años se observó un notable predominio de neuritis óptica. Esto sugiere que en nuestra población los pacientes en los extremos de la vida tienen una alta probabilidad de presentar neuritis óptica como evento inicial (tanto los jóvenes como los de edad avanzada).

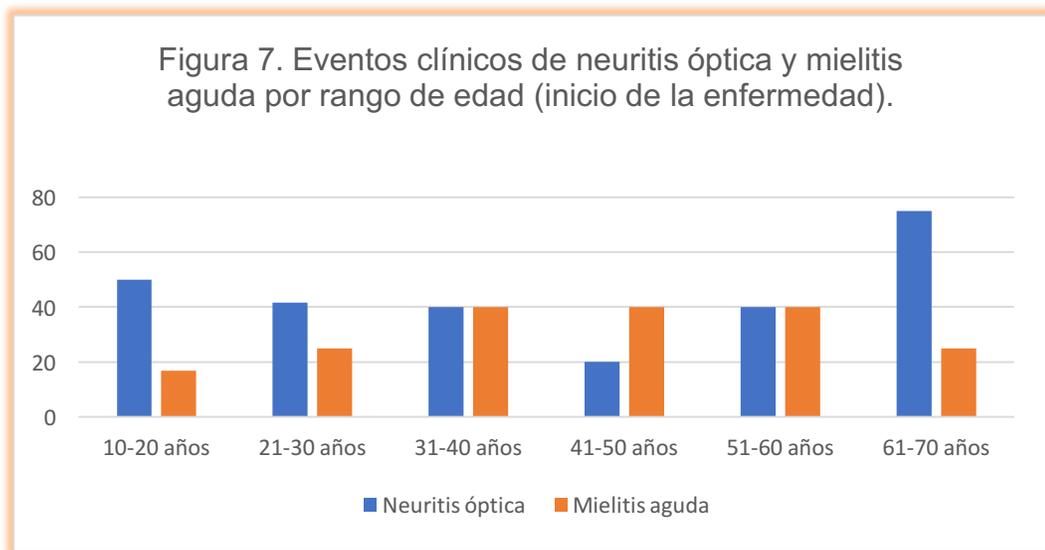


Figura 7. Eventos clínicos de neuritis óptica y mielitis aguda por rango de edad.

El 19% de todos los pacientes se presentó con un evento inicial multifocal, siendo el 18.9% para <50 años y 20% para =>50 años, estos eventos multifocales corresponden en su mayoría a cuadros clínicos clásicos de neuritis óptica y mielitis aguda.

En pacientes =>50 años no se observaron síndrome de área postrema o síndrome de tallo como eventos iniciales de la enfermedad, en pacientes <50 años estos se presentaron en el 10.8% (4 pacientes).

Al observar los eventos clínicos presentados durante las recaídas el 100% de los pacientes =>50 años presentó episodio de mielitis aguda, en pacientes <50 años el 86.5% presentó episodios de mielitis, no existiendo una diferencia estadísticamente significativa (0.219). Se realizó una distribución por grupo etario en décadas de los eventos clínicos de neuritis óptica y mielitis aguda en las recaídas lo cual se muestra en la Figura 8. Se observó una predominancia de neuritis óptica en <20 años, ambos eventos se igualan en la década de 21-30 años, en la década de los 31-40 años se observa un predominio de mielitis aguda la cual continúa hasta la década de los 61-70 años en la cual ambos eventos se igualan. Esta gráfica evidenció que la afectación medular en las recaídas es más frecuente en pacientes de los 31-60 años, por arriba de los 60 años se pueden presentar ambos eventos en las recaídas sin predominancia de alguno.

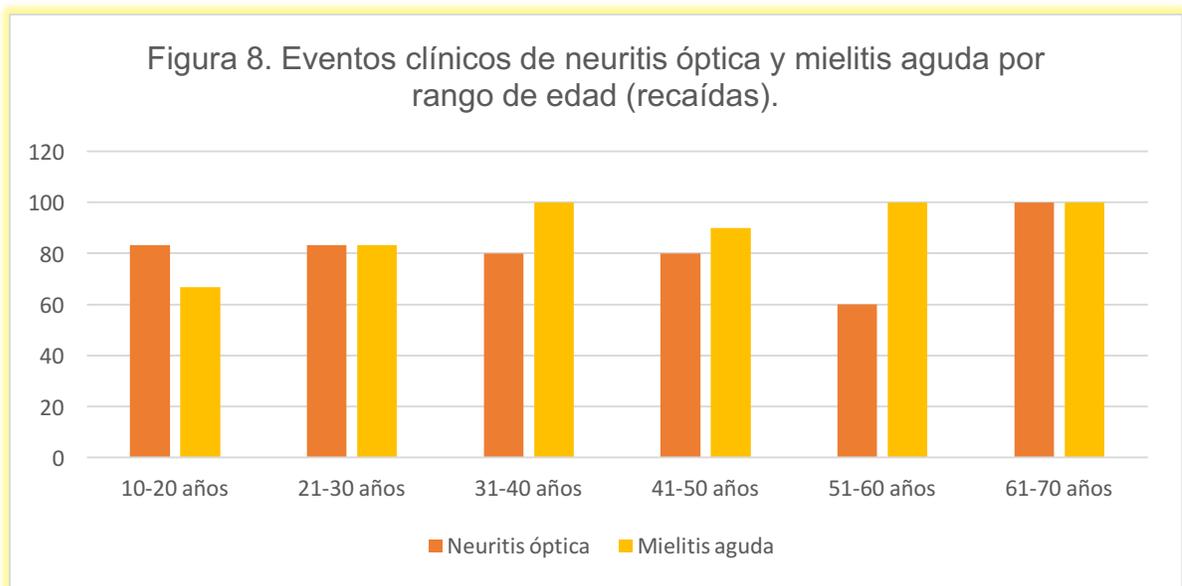


Figura 8. Eventos clínicos de neuritis óptica y mielitis aguda en las recaídas por grupo etario.

Únicamente el 6.3% de todos los pacientes presentó una evolución monofásica y todos se presentaron en los <50 años, no existieron eventos monofásicos en =>50 años. Esto contrasta con el estudio de Rivera et al. donde reportaron que la mayoría de su población presentó un evento monofásico (11). El intervalo en meses entre manifestaciones oculares y medulares (viceversa) fue de 10 meses para ambos grupos etarios, Mao et al. encontraron un intervalo mayor en pacientes de edad avanzada, esto lo atribuyen a cambios en la susceptibilidad de regiones anatómicas (a los AQP4- IgG) dependientes de la edad. En nuestra población no hay evidencia de que existan cambios relacionados con la edad que prolonguen el tiempo de aparición de un segundo evento, el tener un intervalo similar en ambos grupos evita el retraso en el diagnóstico que es referido en otras cohortes (22, 23, 24, 25, 26, 27), ya que el tener ambos eventos clínicos en corto tiempo favorece al diagnóstico temprano. En este estudio no se registró el intervalo de tiempo entre el primer evento clínico y el diagnóstico de la enfermedad, lo cual es una limitación del estudio y no permite realizar comparaciones con otros estudios.

El 80% de los pacientes =>50 años presentaron positividad para AQP4-IgG, lo cual corresponde al 100% de los pacientes =>50 años que tuvieron disponibilidad para la realización de los anticuerpos. Kitley refiere que la positividad de los AQP4-IgG incrementa con el aumento de la edad y con predominancia en el sexo femenino (26, 27).

El 48.6% de los pacientes <50 años y el 30% de los pacientes =<50 años presentaron una enfermedad autoinmune asociada, la más frecuente fue lupus eritematoso generalizado, diferente a los reportado por Rivera et al. en la que no encontraron evidencia de trastorno autoinmune asociado (11). Esto puede deberse a que nuestro Instituto es centro de referencia para enfermedades autoinmunes.

En IRM medular y de cráneo, existió mayor afectación medular, se presentó con mayor frecuencia mielitis longitudinalmente extensa en pacientes =>50 años, existiendo una diferencia estadísticamente significativa en la mielitis longitudinalmente extensa cervical entre ambos grupos etarios (p 0.013). El grupo etario <50 años presentó con mayor frecuencia mielitis longitudinalmente extensa cervico-torácica con una diferencia significativa (p 0.036). La mielitis segmentaria torácica se presentó con mayor frecuencia en el grupo etario =>50 años con una diferencia estadísticamente significativa (p 0.024). Los pacientes que presentaron mielitis longitudinalmente extensa asociada a mielitis segmentaria fueron de

mayor porcentaje en ≥ 50 años (50%) con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos etarios ($p = 0.039$). Lo anterior deja claro la predominante afectación medular que existe en pacientes ≥ 50 años a pesar de que el evento inicial que con mayor frecuencia se presentó fue la neuritis óptica.

Las secuelas observadas fueron similares en ambos grupos etarios. EL 60% de ≥ 50 años presentaron agudeza visual $\leq 20/200$, el 50 % presentó uso de un auxiliar para la marcha. En la figura 9 se evidenció la secuela de agudeza visual $\leq 20/100$ por grupo etario (década) observando mayor afectación en los extremos de la vida (jóvenes y edad avanzada). En la figura 10 se evidenció la secuela de uso de auxiliar para la marcha por rangos de edad, en donde se observó un pico en el uso de bastón en la década de 51-60 años.

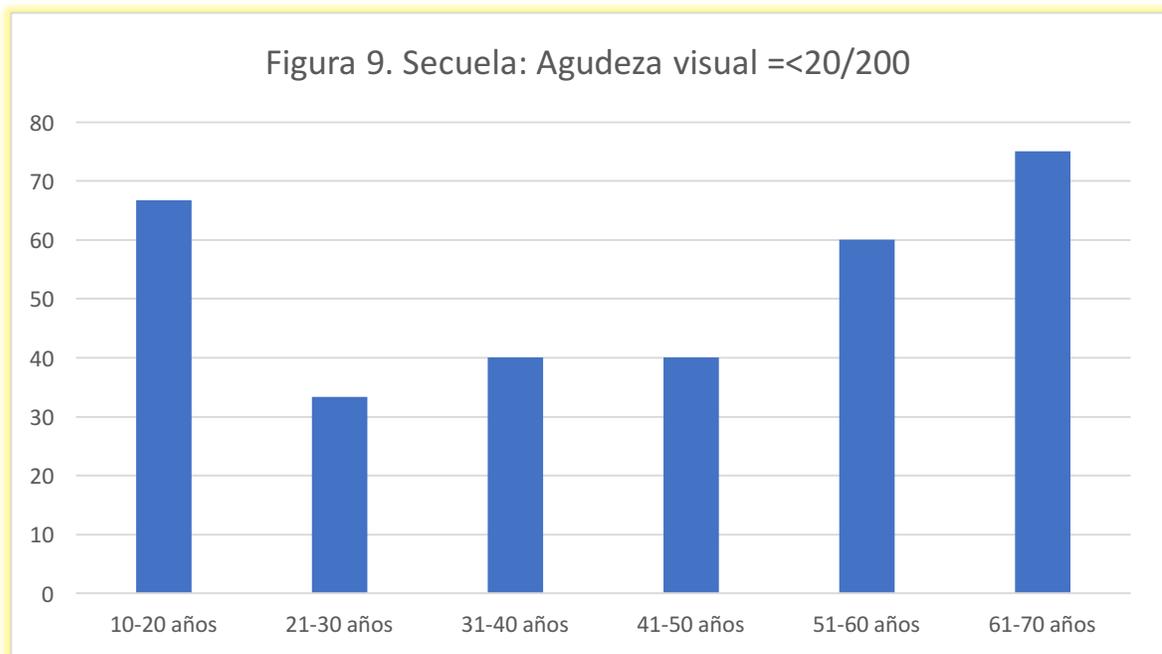


Figura 9. Secuela de agudeza visual $\leq 20/200$.

En nuestro estudio no se utilizó la escala EDSS para medir el grado de afectación en cada sistema funcional, tomamos las secuelas más frecuentemente observadas que fueron: el uso de auxiliar para la marcha, la agudeza visual $\leq 20/200$, afectación de esfínteres y el dolor neuropático. En la mayoría de las cohortes utilizan el EDSS, realizando mediciones de esta escala durante el transcurso de la enfermedad, en nuestro estudio las secuelas presentadas son las que se obtuvieron en la última valoración del paciente por el médico neurólogo, por lo

cual no es posible realizar una comparación de resultados con otra cohorte, ya que no se obtuvo información sobre la evolución de las secuelas durante la enfermedad.

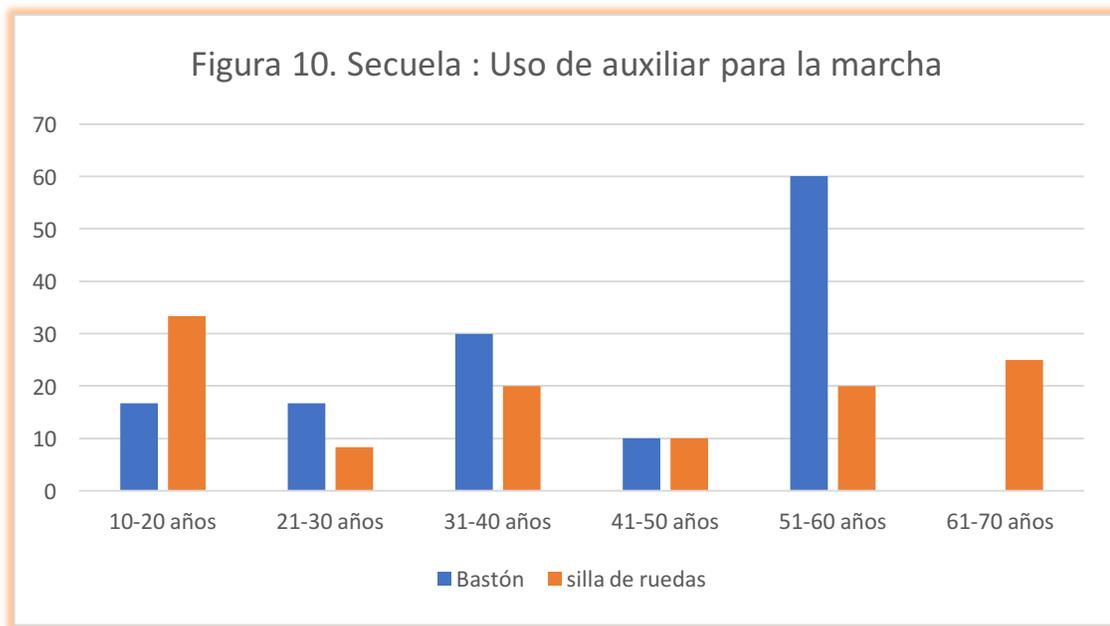


Figura 10. Secuela: Uso de auxiliar para la marcha.

El tratamiento modificador de la enfermedad fue similar en ambos grupos, la mayoría en tratamiento con azatioprina a dosis de 2mg/kg/día, el segundo medicamento más frecuente fue el rituximab a una dosis promedio de 1gr cada 6 meses.

El 10.6% del total de pacientes fallecieron, lo cual corresponde al 20% de los =>50 años y 8.10% de <50 años. Las causas fueron infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor y a las secuelas por mielitis, predominantemente en pacientes =>50 años., que por la secuela de mielitis se encontraban parapléjicos o cuadripléjicos presentando úlceras por presión e infecciones asociadas, 1 paciente presentó tromboembolia pulmonar además de los procesos infecciosos. Aunque el evento clínico inicial de los pacientes =>50 años en su mayoría fue neuritis óptica, se observó en las recaídas y en los estudios de imagen un predominio de afectación medular, lo cual lleva a secuelas no únicamente visuales (importante mencionar que el 20% de los pacientes =>50 años presentaron diabetes mellitus como comorbilidad asociada), sino además motoras, que son la principal causa de complicaciones que incrementaron la mortalidad en este grupo de pacientes.

9. CONCLUSIONES

En nuestro estudio se encontró que el 21% de los pacientes tenían una edad \Rightarrow 50 años al momento del inicio de la enfermedad, con predominio del sexo femenino (70%), el 100% de los pacientes \Rightarrow 50 años presentó una evolución recurrente, siendo el evento inicial más frecuente en ambos grupos etarios la neuritis óptica (40%), sin embargo, durante las recaídas se logró observar con mayor frecuencia evento de mielitis aguda. En los estudios de imagen se observó con mayor frecuencia afectación medular en pacientes \Rightarrow 50 años. En el grupo etario \Rightarrow 50 años los AQP4-IgG fueron positivos en el 80% de los pacientes (100% de los que tuvieron disponibilidad). Las secuelas observadas fueron similares en ambos grupos etarios, existió un pico de uso de auxiliar para la marcha en pacientes de 51-60 años. La afectación visual se observó predominantemente en los extremos de la vida, teniendo en cuenta que el 20% los pacientes \Rightarrow 50 años presentaron diabetes mellitus como comorbilidad asociada. Observando los resultados se concluyó que la mayoría de los pacientes de edad avanzada presentaron el fenotipo clásico de NMO con AQP4-IgG positivos, lo cual es una ventaja ya que favorece el diagnóstico temprano de esta enfermedad en este grupo de pacientes. La mortalidad fue del 20% en los pacientes \Rightarrow 50 años. Las causas de mortalidad fueron complicaciones infecciosas asociadas al tratamiento inmunosupresor y a las secuelas por mielitis, las principales fueron infecciones y tromboembolia pulmonar. Para futuras investigaciones se recomienda estudiar la evolución de las secuelas durante el transcurso de la enfermedad (puede considerarse el uso de EDSS) y la medición del intervalo entre el primer evento clínico y el diagnóstico de la enfermedad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Jarius S, Wildemann B. On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the early history of neuromyelitis optica. *J Neurol*. 2013 Jan;260(1):100-4.
2. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica, *J Neuroinflammation*. 2013; 15: 2.
3. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1366(1):20-39.
4. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006; 63(7):964–8.
5. Hinson SR, Lennon VA, Pittock SJ. Autoimmune AQP4 channelopathies and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:377-403
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66(10):1485–9.
7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2):177–89.
8. Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R et al. Neuromielitis óptica: actualización clínica. *Rev. Neurol* 2010; 51(5): 289-294.
9. Akiyuki Uzawa, Masahiro Mori, Satoshi Kuwabara. Neuromyelitis optica: Concept, immunology and treatment. *J Clin Neurosci*. 2014;21(1):12-21.
10. Quek AM, McKeon A, Lennon VA, et al. Effects of Age and Sex on Aquaporin-4 Autoimmunity. *Arch Neurol*. 2012; 69(8): 1039–1043.
11. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, et al. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico, *J Neurol*. 2008;255(5):710-5.
12. Katz Sand I. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(3):864-96.
13. Xu M, Xiao M, Li S, Yang B. Aquaporins in Nervous System. *Adv Exp Med Biol*. 2017;969:81-103.

14. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125:1450-61.
15. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65(9):1479–82.
16. Popescu BFG, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 2011;76(14):1229-1237.
17. Iyer A, Elson L, Appleton R, et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity* 2014;47(3):154Y161.
18. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol*. 2014; 24(1):83-97.
19. Ho Jin Kim, Friedemann Paul, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder, An international update. *Neurology*. 2015; 84(11): 1165–1173.
20. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014 May;176(2):149–164.
21. Collongues N, Marignier R, Jacob A, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler* 2013; 20:1086–1094.
22. Krumbholz M, Hofstadt-van Oy U, Angstwurm K, et al. Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75. *J Neurol* 2015; 262:1379–1384.
23. Mao Z, Yin J, Zhong X, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder AQP4-seropositive patients in a Chinese population. *BMC Neurol* 2015; 15:160.
24. Fahmy Aboul-Enein, Thomas Seifert-Held, Simone Mader et al. Neuromyelitis Optica in Austria in 2011. *PLoS One*. 2013;8(11): e79649.
25. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135(6):1834-49.
26. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1360-4.

27. Lin-Jie Zhang, Li-Na Yang, Ting Li, et al. Distinctive characteristics of early-onset and late onset neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Neurosci*. 2017 Apr;127(4):334-338
28. Collongues N, Marignier R, Zephir H, et al. Neuromyelitis optica in France: A multicenter study of 125 patients. *Neurology* 2010; 74: 736–742.
29. Kushak Suchdev, Sara Razmjou, Praveen Venkatachalam, et al. Late onset neuromyelitis optica mimicking an acute stroke in an elderly patient. *Journal of Neuroimmunology* 309(2017) 1–3.

11. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

REGISTRO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

Investigador _____ Fecha _____

DATOS DEL PACIENTE

1. Iniciales del paciente _____ Registro _____
2. Fecha de nacimiento _____ Edad actual _____
3. Lugar de origen Urbano _____ Rural _____
4. Ciudad y Estado _____
5. Género _____ Peso _____
6. Edad de inicio de la enfermedad _____

SINTOMAS AL INICIO DE LA ENFERMEDAD

Fecha _____

- | | | |
|-------------------------------------|----|----|
| 1. Neuritis óptica | Sí | No |
| Unilateral <input type="checkbox"/> | | |
| Bilateral <input type="checkbox"/> | | |
| 2. Mielitis | Sí | No |
| Cervical <input type="checkbox"/> | | |
| Torácica <input type="checkbox"/> | | |
| 3. Síndrome del área postrema | Sí | No |
| 4. Síndrome de tallo | Sí | No |
| 5. Síndrome diencefálico | Sí | No |

RESONANCIA MAGNETICA

1. Mielitis longitudinalmente extensa	Sí	No
Cervical		
Torácica		
2. Mielitis segmentaria	Sí	No
Cervical		
Torácica		
3. Afectación medular con extensión a tallo	Sí	No
4. Afectación central	Sí	No
5. Expansión e inflamación del cordón medular	Sí	No
6. Afectación del nervio óptico	Sí	No
7. Afectación del área postrema	Sí	No
8. Afectación periependimal del 4to ventrículo	Sí	No
9. Afectación de tálamo, hipotálamo, periependimal del tercer ventrículo	Sí	No
10. Lesiones subcorticales/sustancia blanca	Sí	No
11. Lesiones en tallo	Sí	No
MUERTE	SÍ	No

Causa _____

Fecha _____

