



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**
HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

**SERIE DE CASOS; CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE
PACIENTES CON NEUROMIELITIS OPTICA Y DESORDENES DEL
ESPECTRO NEUROMIELITIS OPTICA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”**

TESIS DE POSGRADO
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
ANDRÉS ALBERTO MERCADO POMPA

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
ROSILDA SANTOS MONTERO

Ciudad México, Marzo 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. DENISSE AÑORVE BAILON

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ GIOVANNI LÓPEZ MUCIÑO

**COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**

DRA. ROSILDA SANTOS MONTERO

ASESOR DE TESIS

INDICE

I.	RESUMEN	4
II.	INTRODUCCIÓN	5
III.	PROBLEMA	11
IV.	HIPOTESIS	11
V.	OBJETIVOS	12
VI.	JUSTIFICACIÓN	12
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	13
VIII.	RESULTADOS	16
IX.	DISCUSIÓN	22
X.	CONCLUSIONES	24
XI.	REFERENCIAS	25

I. RESUMEN.

PALABRAS CLAVE: Neuromielitis óptica, Anticuerpos anti-acuaporina 4, Desordenes del espectro neuromielitis óptica.

INTRODUCCIÓN: La neuromielitis óptica (NMO) hasta hace algunos años ha sido una entidad nosológica mal definida, la distinción entre esta y otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central no se había podido establecer del todo. A partir de 2015 mediante consenso internacional se han establecido nuevos criterios diagnósticos incluyendo avances en la caracterización de la enfermedad. A pesar de ser una enfermedad de baja prevalencia a nivel mundial y en nuestro medio, es importante establecer las características clínicas y epidemiológicas que la caracterizan a partir de esta nueva descripción acorde con los avances y nuevo conocimiento en la fisiopatología, manifestaciones clínicas, herramientas de diagnóstico. Consideramos relevante aportar una descripción detallada de los casos que se han presentado en nuestro centro hospitalario a fin de contribuir a la generación de conocimiento, local, institucional, y nacional sobre NMO y DE-NMO.

OBJETIVO: Describir la aparición de neuromielitis óptica y los desordenes del espectro neuromielitis óptica así como sus características en pacientes derechohabientes de Hospital Regional "Gral Ignacio Zaragoza" ISSSTE.

MATERIALES Y MÉTODOS: Es un estudio retrospectivo, donde se incluyen todos los pacientes que han sido diagnosticados con NMO y DE-NMO a partir del año 01 de marzo de 2015 al 1 julio de 2018 del servicio de neurología y medicina interna del Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE. Siendo un total de 10 pacientes, que se recabaron los datos a partir de su expediente físico y electrónico, utilizados a fin de establecer un análisis y realizar la descripción puntual de la serie de casos desde que iniciaron con su padecimiento neurológico, su evolución hasta el final del periodo de tiempo, acorde con los objetivos específicos trazados al inicio del estudio.

RESULTADOS: De los expedientes revisados; 10 pacientes adscritos al servicio de neurología cumplían los criterios de inclusión planteados. Siete de los cuales fueron del sexo femenino, promedio de edad presentación 34 años, la manifestación inicial más frecuente fue neuritis óptica atípica en 8/10 casos, seguido de mielitis longitudinalmente extensa en 2 pacientes. En 3 de esos 10 pacientes se encontraron anticuerpos positivos para al menos una enfermedad autoinmune sistémica, en 6 de los pacientes contaban con anticuerpos positivos AQP4. En 4 paciente acorde con su seguimiento o por historia presentaron al menos una recaída relacionada con la enfermedad en promedio 5.6 meses posterior al primer episodio.

CONCLUSIONES: Los resultados mostrados en este estudio retrospectivo, si bien, son parte de una muestra pequeña, demuestran características similares en cuanto a la mayor prevalencia en el sexo femenino, edad de presentación y porcentaje de seropositividad comparado con series más grandes reportadas previamente. Con un alto porcentaje de recaídas dentro de los primeros meses del diagnóstico.

II. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Devic o neuromielitis óptica y los desordenes del espectro neuromielitis óptica ha evolucionado a lo largo de 150 años aproximadamente [1]. Desde su descripción inicial descrita como un síndrome manifestado por afección de carácter inflamatorio severo confinada al nervio óptico y la médula espinal. A pesar de que esta condición siempre se ha relacionado históricamente con otra enfermedad de carácter inflamatorio del sistema nervioso central; esclerosis múltiple caracterizada por ataques agudos, autolimitados a la médula y nervios ópticos, ya a principios de la década de los 90s se intentó establecer ciertas diferencias entre ambas condiciones y posteriormente criterios diagnósticos para su distinción clínica y radiológica [2,3].

El descubrimiento a principios de siglo de anticuerpos AQP4-IgG involucrados en la patogenia [4]; de la enfermedad sin duda, ha revolucionado el diagnóstico y la caracterización de la neuromielitis óptica y los desordenes del espectro. Sin embargo, es importante resaltar que aún existe cierto grupo de pacientes con síndromes clínicos y radiológicos compatibles con la enfermedad los cuales son seronegativos, en este grupo de pacientes , recientemente con frecuencia se han logrado identificar otro grupo de anticuerpos MOG IgG, de lo cual se desprende la interrogante importante si pertenece a una misma enfermedad, ya que el blanco de ataque parece ser la mielina y no una astrocitopatía como en el caso de AQP4-IgG, datos recientes apuntan a un comportamiento clínico y epidemiológico distinto, no obstante, aun se necesitan muchos más datos para poder establecer mayor certeza al respecto [5].

DIAGNÓSTICO

Las primeras descripciones compatibles con la enfermedad datan de 1804 Eugene Devic y su estudiante Francis Gault sintetizaron su experiencia a lo que caracterizaron *neurimyelite optique aigue* [1], durante más de un siglo que continuo la entidad se ha conocido como Enfermedad de Devic, acorde con las escasas descripciones históricas que le sucedieron, usualmente paciente con neuritis óptica

severa, de curso monofónico y mielitis, la aparición de casos de curso recurrente, progresivo, con involucro en otras áreas del cerebro y SNC planteo el cuestionamiento de las diferencias entre ésta y esclerosis múltiple.

A finales del siglo pasado con el advenimiento de estudios imagen de resonancia magnética (IRM) se documentaron casos con mielitis longitudinalmente extensa (3 o más segmentos contiguos) en ausencia de lesiones en otras partes del cerebro. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) los cuales revelaban hallazgos distintos a esclerosis múltiple, es decir, ausencia de bandas oligoclonales y en una minoría de pacientes aumento de celularidad de predominio neutrófilos durante las recaídas. Los criterios diagnósticos iniciales propuesto en 1999 consideraban para el caso la presencia de milites transversa y neuritis óptica en ausencia de involucro de otras áreas del SNC [6].

Ausencia de compromiso a otro nivel del sistema nervioso central.

Los hallazgos IRM y la presencia de celularidad predominio de neutrófilos en LCR apoyaban el diagnósticos.

El descubrimiento de AQP4-IgG en 2004 específicos para neuromielitis óptica, vino a apoyar aún más la diferenciación entre esta entidad y la esclerosis múltiple (EM) [4]. Posteriormente estudios observacionales documentaron desordenes del espectro NMO, los cuales son hallazgos clínicos e imagenológicos (IRM) asociados a posibilidad AQP4-IgG. Estos desordenes conocidos incluyen formas limitadas únicas o recurrentes de mielitis longitudinalmente extensa (MLE), neuritis óptica única, síndrome de área postrema entre otros.

En 2015, un panel internacional de expertos se reunió para proponer los criterios diagnósticos vigentes al día de hoy, incluyendo el conocimiento adquirido respecto al curso clínico, hallazgos IRM, biomarcadores de la enfermedad, así como los desordenes del espectro NMO, definiendo como una enfermedad única y estratificando de acuerdo a la positividad de anticuerpos AQP4-IgG (seropositiva) [6].

Para los pacientes seropositivos un único evento clínico localizado en alguna de las 6 regiones anatómicas del SNC (nervio óptico, medula espinal, área postrema, tallo

cerebral, diencéfalo o cerebro) serían suficientes para establecer el diagnóstico de la enfermedad. La determinación de AQP4-IgG se sugiere sea realizada mediante ensayo celular ya que aporta el mayor grado de sensibilidad 75% y especificidad 95 a 100 % comparado con otras técnicas inmunofluorescencia indirecta, ELISA [5]. La determinación sérica es suficiente ya que la determinación en LCR no aporta mayor sensibilidad a la prueba.

Así mismo el panel internacional, definió la variedad seronegativa de forma más estricta ya que el diagnóstico diferencial incluiría otras condiciones tales como sarcoidosis, lupus, neoplasias y desordenes paraneoplásicos. El diagnóstico requiere involucro de al menos 2 o más de las 6 regiones del SNC relacionadas con desordenes del espectro NMO, al menos una de éstas debería ser una de las tres más comunes; nervio óptico, medula espinal o área postrema. Dos o más ataques son requeridos para establecer el diagnóstico. Episodios recurrentes aislados de neuritis óptica o mielitis transversa no califican para el diagnóstico en ausencia de AQP4-IgG positivos [6]. Sin embargo, NMO no puede ser excluida en estos casos y los pacientes deben llevar seguimiento.

Posteriores avances, han logrado identificar otros anticuerpos patogénicos en un 30% de los pacientes seronegativos; MOG IgG representan el 25% de éstos pacientes [7]. Aparentemente estos anticuerpos representan un grupo clínica y epidemiológicamente distinto a los seropositivos, incluyendo menor predilección por el sexo femenino, mayor involucro sobre nervio óptico, menor tendencia a la recurrencia y predilección por región caudal de la médula.

EPIDEMIOLOGIA

Antes del advenimiento de los AQP4-IgG en 2004 NMO era rara vez diagnosticada, excepto en pacientes con neuritis óptica bilateral y mielitis. Tanto NMO como DE NMO es una enfermedad de distribución mundial que afecta a hombres y mujeres con predominio por sexo femenino, edad entre 3 y los 80 años [7]. Las mujeres de edad media resultan mas afectadas, con un promedio de edad 40 años constituyen 70 al 90 % de los casos reportados, existe una predilección por población no

caucásica, aunque se ha reportado la enfermedad en diferentes etnias y razas [8,9]. Utilizando los criterios diagnósticos propuestos en 2006 se reportan distintas prevalencias en diferentes latitudes; por ejemplo 0.54 por 100.000 habitantes en Cuba, 4.4 por 100.000 habitantes en Dinamarca, 0.9 por 100.000 en Japón, 1.96 por 100.000 habitantes de acuerdo con lo reportado en UK. Los factores ambientales no han sido explorados ni evaluados prácticamente en estudios, no existen estudios a la fecha en migrantes[8].

La enfermedad se ha asociado largamente a otros trastornos de índole inmunológica, elevación de otros autoanticuerpos se han detectado sin que necesariamente se desarrolle otra enfermedad autoinmune. Las enfermedades autoinmunes mas frecuentemente asociadas tiroiditis, lupus, Sjögren.

Un estudio encontró una relación estadísticamente no significativa entre tabaquismo y la enfermedad o marcadores para virus de Epstein Barr, otras asociaciones descritas son los niveles bajo de vitamina D, sin embargo, aun no se ha logrado establecer claramente factor de relación causal [8].

MANIFESTACIONES CLINICAS

La manifestación clínica característica de la enfermedad incluye neuritis óptica atípica caracterizados a diferencia de neuritis óptica relacionada a EM (típica) a cuadros generalmente bilaterales, disminución severa de la agudeza visual 20/200 o mayores [9,10] y cuadros de mielitis, que a diferencia de los que ocurren en esclerosis múltiple estos son extensos respecto al eje sagital de la medula abarcando 3 o más segmentos vertebrales y con distribución central [11,12,13]. Estas recaídas generalmente ocurren durante algunos días con grados variables de recuperación.

La afección a otros sitios del SNC que no sean nervio óptico y médula espinal también está claramente establecido. Estos puede incluir episodios de vómito o singulto intratable (síndrome de área postrema), síndromes de hipersomnolencia, SIAHD o PRESS [6].

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ACTUALES

El consenso revisado en 2015 [6] basa el diagnóstico en la presencia características clínicas clave (*core clinical*), la presencia de anticuerpos AQP4 y los hallazgos de resonancia magnética.

Los 6 criterios clínicos clave son los siguientes:

- Neuritis óptica
- Mielitis aguda
- Síndrome de área postrema
- Síndrome de tallo cerebral
- Síndrome cerebral agudo
- Narcolepsia sintomática/ síndrome diencefálico agudo

El diagnóstico se establece en pacientes con anticuerpos positivos para AQP4 requiere alguno de los siguientes:

- Al menos un síndrome de los anteriormente citados
- Presencia de anticuerpos AQP4-IgG
- Exclusión de otras causas.

En pacientes sin anticuerpos AQP4-IgG o que se desconozca su determinación, el diagnóstico se realiza mediante lo siguiente:

- Al menos un síndrome clínico clave; neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extensa o síndrome de área postrema.
- Diseminación en espacio (la presencia de 2 o más síndrome clínico clave)
- Cumplan el criterio por IRM establecido
 - Neuritis óptica; a) hallazgos normales o lesiones no específicas de sustancia blanca, o b) lesiones hiperintensas en T2 o T1Gad con la aplicación de medio de contraste de más de la mitad de la longitud del nervio óptico o involucro del quiasma óptico.
 - Mielitis aguda; requiere la presencia de lesión intramedular por IRM que abarque 3 o más segmentos o la presencia de atrofia focal con

longitud de 3 o más segmentos con una historia médica compatible con síndrome medular.

- Síndrome de área postrema; asociación con la presencia de lesión por IRM en región dorsal de medula oblongada o en área postrema.
- Síndrome de tallo cerebral; la presencia de lesión por IRM de localización periependimaria.

TRATAMIENTO

Respecto al tratamiento se divide en 2, tratamiento agudo de las recaídas y para la prevención de nuevos ataques (mantenimiento) [13].

Tratamiento de recaídas. Se sugiere como parte del manejo inicial bolos de metilprednisolona 1g/d por 5 días [13]. En el caso de pacientes con recaídas severas, pacientes que no respondieron de forma adecuada a esteroide iv, se sugiere tratamiento de rescate con recambios plasmáticos, ciertos estudios retrospectivos sugieren incluso debería iniciarse ésta última tan pronto sea posible en conjunto con esteroide iv [13]. Por otro lado la inmunoglobulina intravenosa no se ha evaluado de forma específica en pacientes con NMO.

Tratamiento de mantenimiento. Se denomina así a las estrategias terapéuticas encaminadas a limitar la presencia de nuevas recaídas. Los diferentes fármacos que se han probado para este propósito y han mostrado cierta eficacia son eculizumab, inebilizumab o satralizumab[14,15,16], sin embargo, el tratamiento apropiado y el régimen aun no está bien establecido. Incluso se han probado otros fármacos con otras indicaciones no neurológicas previas como rituximab o tocilizumab también con resultados alentadores [16,17,18,19,20,21].

III. PROBLEMA.

La enfermedad de Devic o neuromielitis óptica hasta hace algunos años ha sido una entidad nosológica mal definida, la distinción entre esta y otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central no se había podido establecer del todo. A partir de 2015 mediante consenso internacional se han establecido nuevos criterios diagnósticos incluyendo avances en la caracterización de la enfermedad ya mencionados. A pesar de ser una enfermedad de baja prevalencia a nivel mundial y en nuestro medio, es importante establecer las características clínicas y epidemiológicas que la caracterizan a partir de esta nueva descripción acorde con los avances y nuevo conocimiento en la fisiopatología, manifestaciones clínicas, herramientas de diagnóstico. En nuestro país y en general para Latinoamérica la última publicación al respecto y en la cual se refieren publicaciones internacionales data del año 2007 y 2008 [22], por lo que consideramos relevante aportar una descripción detallada de los casos que se han presentado en nuestro centro hospitalario a fin de contribuir a la generación de conocimiento, local, institucional, y nacional sobre la neuromielitis óptica y el espectro de la enfermedad como se le conoce internacionalmente. De tal manera que la pregunta de investigación planteada; ¿Cuáles son las características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados con NMO en el Hospital Regional Gral Ignacio Zaragoza ISSSTE?

IV. HIPOTESIS.

Hipótesis: Las características de los pacientes con reciente diagnóstico de NMO o DE- NMO es similar a lo reportado en otros estudios similares en poblaciones latinoamericanas.

Hipótesis nula: Las características de los pacientes diagnosticados con NMO o DE- NMO es distinta en los pacientes de Hospital regional Ignacio Zaragoza, respecto a lo reportado en estudios previos nacionales y en Latinoamérica.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir la aparición de neuromielitis óptica y los desordenes del espectro neuromielitis óptica así como sus características demograficas y clinicas en pacientes derechohabientes de Hospital Regional "Gral Ignacio Zaragoza" ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir las características clínicas de la presentación de la neuromielitis óptica(NMO) y los desordenes del espectro NMO (DE-NMO).
- Describir algunos rasgos demográficos de los casos documentados de NMO y DE-NMO.
- Describir los hallazgos de neuroimagen en los pacientes NMO y DE-NMO.
- Describir la posible asociación con otros trastornos autoinmunes de los pacientes NMO y DE-NMO.
- Describir el curso y patrón clínico que han presentado los pacientes documentados con NMO y DE-NMO.
- Establecer el tiempo promedio en establecer el diagnóstico en lo pacientes con NMO y DE-NMO.

VI. JUSTIFICACIÓN.

A partir de la publicación del consenso internacional con los nuevos criterios diagnósticos para la Neuromielitis óptica y la espectro neuromielitis óptica, fruto de los continuos esfuerzos científicos para la mejor comprensión de esta enfermedad se ha despertado interés general en el panorama internacional sumando esfuerzos desde distintas perspectivas que sumen a la mejor caracterización de esta entidad clínica, uno de los aspectos que más han cobrado relevancia es la mejor descripción clínica y epidemiológica en las distintas poblaciones a nivel mundial, en los últimos meses se han publicado ciertos artículos respecto a series de casos documentados en distintos centros hospitalarios a nivel mundial, sin embargo, dada la reciente inclusión de estos criterios y la falta de disponibilidad aún en muchos

centros de atención terciaria de herramientas necesarias para el diagnóstico como anticuerpos Anti-AQ4, estudios de Resonancia magnética aun queda mucho por describir sobre el tema.

Consideramos muy importante la mejor descripción de casos documentados sobre la enfermedad en nuestra población como ya esta haciendo en otras latitudes, la única descripción de casos con la que se cuenta sobre población mexicana, la cual es usada como referencia en estudios internaciones actuales data de más de 10 años atrás cuando aun no se tenían contemplados estos nuevos avances en la descripción de la enfermedad, consta de 28 pacientes por parte del del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, siendo el centro de referencia a nivel nacional para el estudio y atención de los padecimientos neurológicos [22].

Resulta fundamental pues; aportar la descripción de esta serie de casos, la cual corresponde a un centro hospitalario de tercer nivel de nuestro institución que atiende población derechohabiente de una región específica del país, donde se ha logrado documentar esta enfermedad a fin de contribuir a un mejor conocimiento sobre la presentación, impacto y caracterización de esta enfermedad o conjunto de enfermedades que se engloba dentro del espectro de esta entidad nosológica, con el fin de generar conocimiento que nos guíen en un futuro a estrategias diagnósticas y terapéuticas para mejorar la atención de los pacientes.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO.

Estudio de cohorte retrospectiva.

GRUPO DE ESTUDIO.

El estudio incluye todos los pacientes que han sido diagnosticados con NMO y DE-NMO a partir del año 01 de marzo de 2015 al 1 julio de 2018 del servicio de

neurología y medicina interna del Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE.

Siendo un total de 10 pacientes, que se recabaron los datos a partir de su expediente físico y electrónico, utilizados a fin de establecer un análisis y realizar la descripción puntual de la serie de casos desde que iniciaron con su padecimiento neurológico, su evolución hasta el final del periodo de tiempo, acorde con los objetivos específicos trazados al inicio del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 16 años que cumplían criterios de diagnósticos para NMO y DE-NMO acorde con los criterios publicados en el consenso internacional de 2015, que se realizó diagnóstico de la enfermedad dentro del periodo de 01 de marzo de 2015 a 01 de julio de 2018.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes menores de 16 años.
- Pacientes que no tuvieran información en expediente físico o electrónico completo incluyendo; IRM, AQP4 en sangre en al menos una ocasión, laboratorios completos, incluidos ANAS, AntiDNA, Anti RO, Anti LA.
- Pacientes que no contaran con seguimiento posterior al diagnóstico de la enfermedad.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que tengan expediente incompleto o no se cuente con él.

DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN.

Historia clínica: edad, género, antecedentes personales patológicos, presentación clínica, numero de recaídas y fecha de las mismas, tratamientos establecidos.

Notas de evolución: evolución clínica, aparición y localización de recaídas, tratamiento empleado.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CONCEPTO	CONCEPTO OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Sexo	Variable nominal	Hombre o mujer	Escala nominal Categórica.	Mujer u hombre.
Edad	Variable cuantitativa	Edad en años al momento de la primera manifestación neurológica	Escala continua	Años
Manifestación neurológica inicial	Variable nominal	La presencia de alguna manifestación neurológica clásica reportada en los criterios internacionales NMO 2015. Neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extensa, síndrome de área postrema, síndrome de tallo, síndrome diencefálico, síndrome cerebral.	Escala nominal Categórica	Neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extensa, síndrome de área postrema, síndrome de tallo, síndrome diencefálico, síndrome cerebral.
Anticuerpos Enf autoinmune sistémico	Variable nominal	Se define por la positividad de alguna de los resultados contra anticuerpos ANA, anti DNA, Anti Ro, La, Sm.	Nominal dicotómica	Si o no.
Alteraciones en la resonancia magnética	Variable nominal	Se define como la presencia de alguna lesión de características desmielinizantes en sitios característicos de NMO SD; mielitis longitudinalmente extensa, área postrema, nervios ópticos, tallo cerebral, diencefalo o hemisferios cerebrales.	Nominal dicotómica	Si o no
Recaídas de la enfermedad	Variable nominal	Se define como la presencia de un evento compatible recaída de la enfermedad posterior al primer episodio, de los	Dicotomica	Si o no

		síndromes neurológicos compatibles con NMO SD		
Tiempo a la recaída	Cuantitativa continua	Definida por el tiempo en meses desde el primer episodio a la primera recaída en meses con o sin tratamiento de mantenimiento.	Escala cuantitativa continua.	Meses
Seropostividad	Variable nominal	Definida por la presencia de reactividad para anticuerpos AQP4 en suero en al menos una ocasión durante el seguimiento.	Dicotomica	Si o no

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formato de captura de todas las variables por investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se capturara la información en una base de datos en Excel. Se codificaran las variables para hacer más sencillo su análisis.

Una vez obtenidos los datos, se concentraron en una tabla de Excel y Access, se examinaron individualmente la distribución de cada una de las variables, se utilizaron gráficos lineales, circulares y de barras para mostrar la información recolectada, posteriormente se analizaron correlaciones Spearman para las variables categóricas encontradas en la tabla de Excel mediante el programa Stata 11.0

VIII. RESULTADOS

TABLA 2. TABLA GENERAL

Variables	No. Pacientes	Porcentaje
Total pacientes	10	100%
Edad de inicio		

>50 años	1	10%
<=50años	9	90%
Distribución por sexo		
Mujeres	7	70%
Hombres	3	30%
Tipo de manifestacion neurológica inicial		
NO (Neuritis óptica atípica)	6 (60 %)	
ML (Mielitis longutinalmente extensa)	4 (40%)	
Otros (Area postrema, tallo cerebral, diencefalico o cerebral hemisférico)	2	
Anticuerpos positivos para enfermedades sistémicas		
Ninguno	7	
Al menos uno	3	
Más de uno	0	
Pacientes que presentaron recaídas		
Ninguna	6	
Al menos 1	4	
Más de 1	0	
Tiempo de recaída del primer cuadro		
Antes de 6 meses	1	
6 y 12 meses	1	
Más de 12 meses	2	

De los 10 expedientes de pacientes con diagnóstico NMO acorde con los criterios consenso internacional de 2015, los 10 expedientes contaban en su haber con datos demograficos como; nombre, registro, edad de inicio, sexo. Siete mujeres y 3 hombres, con un promedio de edad de 34 años, sólo un paciente se consideró inicio despues de los 50 años de edad. Así mismo todos contaban con el cuadro neurológico de debut con el cual se les realizó el diagnóstico, la determinación de anticuerpos AQP4 en al menos una ocasión de los cuales en 6 fueron reactivos con

diferentes técnicas de laboratorio, perfil reumatológico con al menos ANAS, anti DNA, Anti Ro, La y Sm. Sólo 3 expedientes contaban con reporte radiológico de al menos una resonancia magnetica de encefalo y/o médula espinal, los demás hallazgos radiológico fueron recogidos de interpretaciones vertidas en las notas por neurologos a cargo, por lo que se incluyeron en la base de datos. Mediante notas de evolución y seguimiento se documentó la primera manifestación siendo neuritis óptica atípica la más frecuente 6/10, seguido de mielitis longitudinalmente extensa con 2 pacientes (Figura 3) . En 4 pacientes que presentaron al menos una recaída neurológica asociada con la enfermedad, con seguimiento el menor de 3 meses y el mayor de 18 meses desde el inicio de los manifestaciones relacionadas con la enfermedad. Ningun expediente contaba con determinación de bandas oligoclonales en LCR o suero. El promedio de meses de recaída calculado fue de 5.6 meses desde la primera manifestación relacionada con la enfermedad. En todos los pacientes una vez que se realizó el diagnóstico se mantuvieron con tratamiento con mantenimiento en el momento de la captura de los datos.

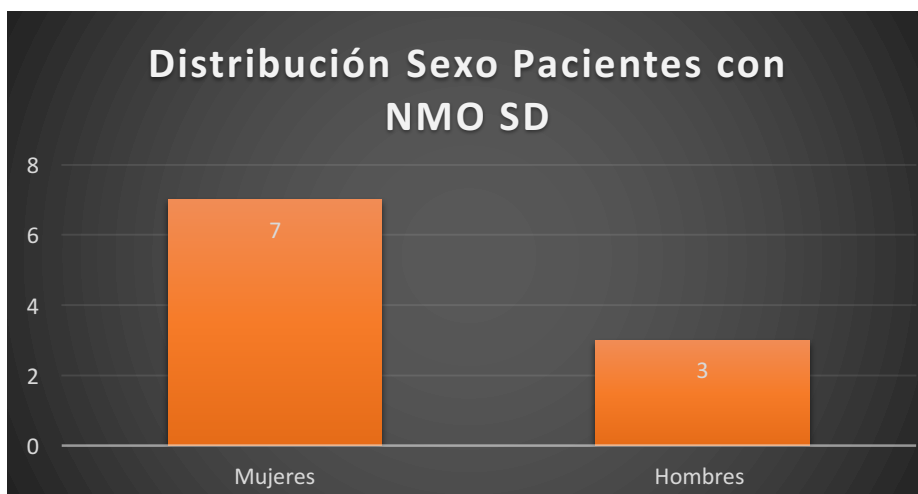


Figura 1.

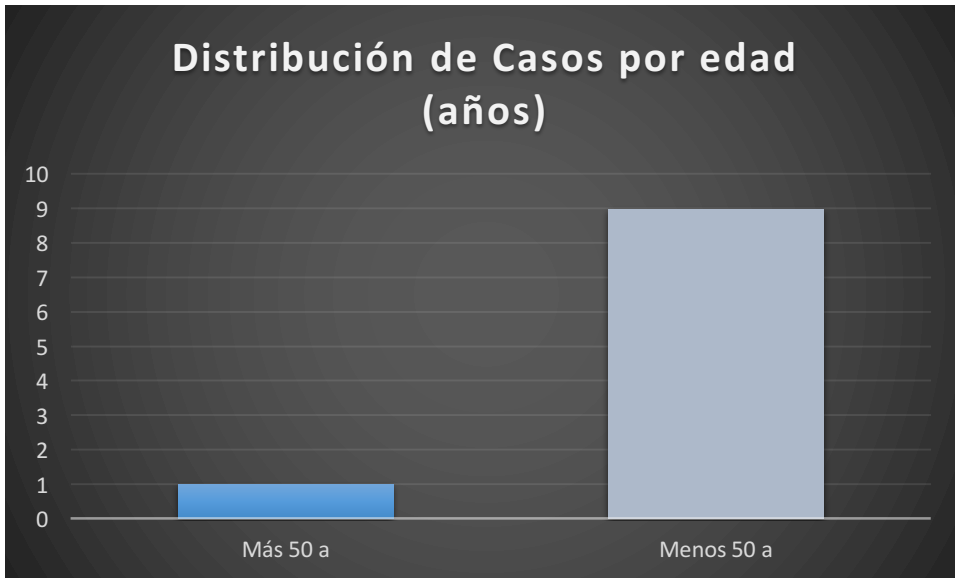


Figura 2. Distribución por edad, pacientes mayores o menores de 50 años al inicio de la primera manifestación neurológica relacionada con la enfermedad.



Figura 3. Dentro de las manifestaciones neurológicas clave para el diagnóstico de la enfermedad de NMO o NMO SD, destacan como se ha mencionado previamente;

neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extensa, síndrome de área postrema, síndrome de tallo cerebral, afección diencefálica o hemisférica cerebral. En nuestra serie la manifestación más frecuente fue neuritis óptica en 6 pacientes seguida de mielitis longitudinal y en 2 pacientes los cuales se presentaron agregados uno a mielitis y otro a neuritis óptica la historia de síndrome de área postrema como se representa en la figura 3.

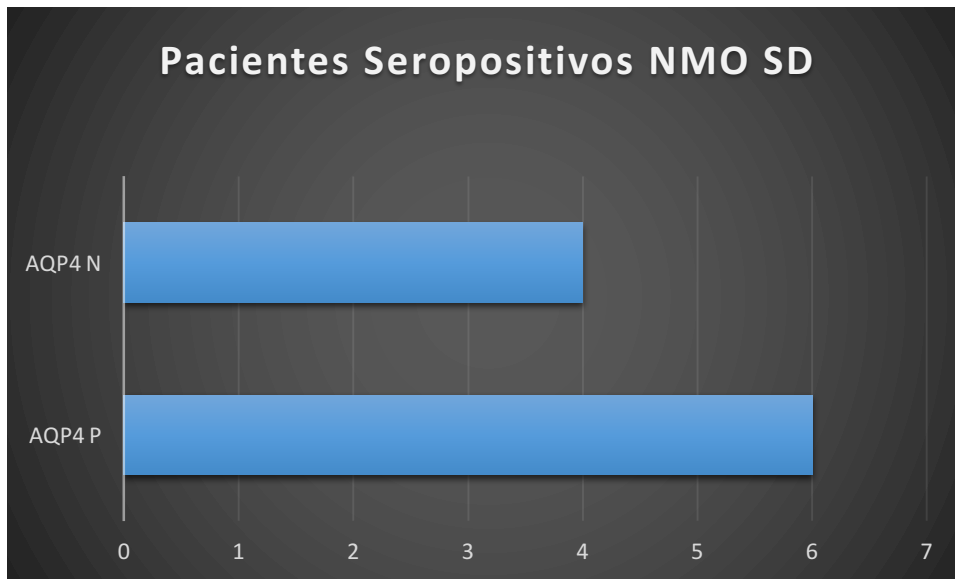


Figura 4.

Dentro del abordaje diagnóstico a los pacientes se les solicitó al menos en una ocasión determinación de anticuerpos AQP4 en suero, con diferentes técnicas de laboratorio en algunos casos no especificada por el laboratorio, siendo resultado reactivo en 6 de los 10 pacientes, los cuales se consideraron seropositivos (figura 4).

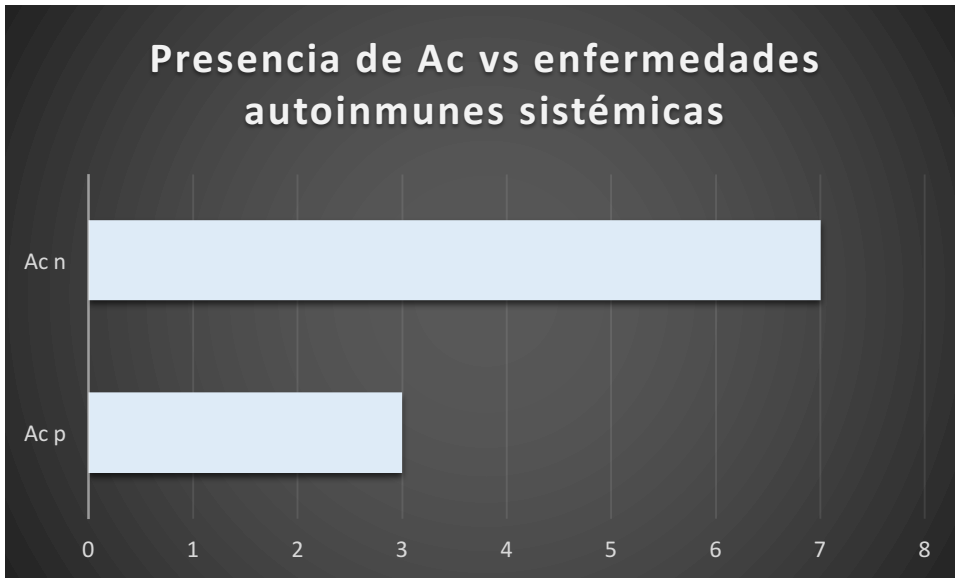


Figura 5.

Es bastante discutida la presencia y asociación con otras enfermedades autoinmunes sistémicas y NMO sin que hasta el momento exista información contundente ya que es bien conocido que enfermedades con lupus o Sjogren pueden causar manifestaciones neurológicas muy variadas entre ellas lesiones desmielinizantes de SNC, en esta serie de pacientes se documentó al menos un rango positivo del panel de anticuerpos ya mencionado en 3 pacientes, sin que ninguno de estos pacientes tuviera una manifestacion en el momento relacionada (figura 5).

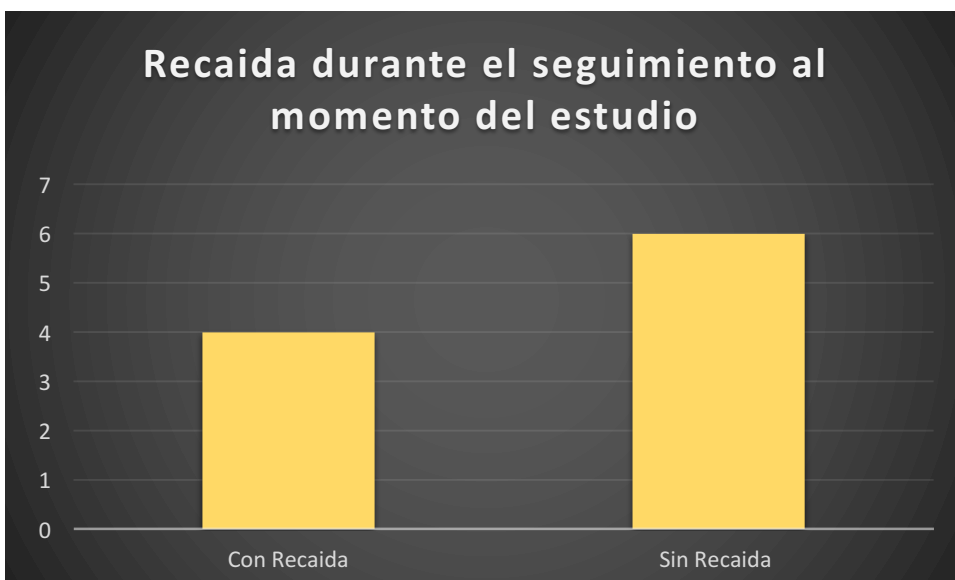


Figura 6.

Relacionado con las recaídas de la enfermedad, es bien conocido, la alta tasa de recidiva que puede llegar a tener la enfermedad así como la carga de discapacidad que puede generar, encontrándose que 4 pacientes de los 10 presentaron al menos una recaída neurológica definida (Figura6) y que requirieron la administración de esteroide iv e inmunoglobulina para el manejo agudo, el tiempo de seguimiento fue variable de 3 a 18 meses para el menor y máximo tiempo reportado, con una media de tiempo entre la primera manifestación y la recaída de 5.4 meses.

IX. DISCUSIÓN

Si bien la neuromielitis óptica es una entidad que se ha descrito desde hace más de 100 años, siempre existió controversia respecto a este modelo de enfermedad y su diferenciación objetiva de otros padecimientos desmielinizante del sistema nervioso central. Desde principios de este siglo se realizaron esfuerzos conjuntos y avances determinantes en la comprensión de esta entidad, el descubrimiento en 2004 de los anticuerpos AQP4, como mecanismo patogénicos como un marcador fue sin duda, decisivo en el diagnóstico de la enfermedad, la inclusión de éstos, así como criterios clínicos mejor establecidos, así como, la mejor descripción de los síndromes neurológicos que forman parte del espectro de esta enfermedad ha venido a mejorar el grado de sospecha y por consiguiente de diagnóstico de la enfermedad. De tal manera que ajustándonos a este nuevo panorama es importante las descripciones iniciales en población latinoamericana y específicamente en nuestro país en donde adolecemos de registros eficientes respecto a esta enfermedad.

De acuerdo con los resultados mostrados en esta serie de casos, podemos establecer, que al igual que en otras series reportadas en Latinoamérica como en el mundo; en general el grupo de etario afectado se concentra en personas jóvenes, en edad económicamente activa estableciendo que 9 de los 10 pacientes fueron eran menores de 50 años, una marcada predilección por las mujeres (7/10), lo cual es similar con lo reportado en por otros investigadores [7,8,9,22].

NMO se ha relacionado desde hace algunos años a otras enfermedades autoinmunes sistémicas sobretodo; lupus y síndrome de Sjögren, con una frecuencia variable, en esta serie de pacientes en al menos 3 pacientes se documentó la presencia de anticuerpos relacionada con alguna de estas 2 enfermedades, lo cual es ligeramente más alto por lo reportado en otras series de pacientes [23], sin que esto, represente manifestaciones sistémicas de alguna de ellas, lo cual no fue investigado para efectos de este estudio.

Relacionado con los síndromes neurológicos que forman parte de la enfermedad, al menos 3 de los 6 se han relacionado fuertemente en estudios recientes con la posibilidad diagnóstica de NMO; neuritis óptica atípica, mielitis longitudinalmente extensa y el síndrome de área postrema. De éstos en este estudio los más frecuentes fueron neuritis óptica atípica, mielitis longitudinalmente extensa y por último síndrome de área postrema en 6, 4 y 2 pacientes respectivamente como manifestación neurológica inicial, lo cual es similar a lo reportado en otras series latinoamericanas [7,8,9,22]

De los 10 pacientes incluidos en 6 se documentó en algún momento la presencia de AQP4 en suero, en los otros 3 pacientes, se estableció el diagnóstico en base a las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, desafortunadamente por un lado la técnica de determinación de los anticuerpos no fue en todos los casos con ensayo basado en células y en ninguno de los pacientes seronegativos se repitió al momento del estudio nuevamente esta determinación con la mejor técnica disponible como marcan los criterios diagnósticos del consenso internacional, por lo que tal vez esto pudo establecerse como una causa importante seropositividad más baja que lo reportado por otros autores que ronda el 75 a 90 % [5].

Por último, es bien conocida la capacidad de recurrencia de la enfermedad y la alta carga de discapacidad que puede llegar a generar de tal manera que en nuestros pacientes por historia médica o en la evolución a partir del diagnóstico se pudieron documentar que en 6 pacientes se presentó una recaída neurológica, esto contrasta mucho con lo reportado en otras series ya que sabemos que la carga lesional y la tasa anualizada de recurrencia es mayor, sin embargo, es importante establecer

que nuestros pacientes tenían un tiempo de seguimiento relativamente corto de 3 meses en el menor de los casos y el mayor no llegó a 24 meses, por lo que consideramos esto influyó considerablemente en la detección de recaídas. En promedio la siguiente recaída se presentó en 5.4 meses posterior al primer episodio lo cual es similar a lo reportado en otros estudios [24,25,26].

X. CONCLUSIONES

Los resultados mostrados por este estudio señalan que las características demográficas y clínicas exploradas por el mismo, son similares a lo reportado previamente en otros países de Latinoamérica. Que si bien es una enfermedad con relativamente baja prevalencia, la alta carga discapacidad y sector de población afectado hace indispensable mejorar el grado de sospecha y contar con mayor accesibilidad a herramientas diagnósticas, a fin de establecer tratamiento modificador de la enfermedad de forma temprana en estos pacientes.

XI. REFERENCIAS.

- 1.Devic E. Myélite aiguë compliquée de névrite optique. Bull Med (Paris) 1894; 8:1033.
- 2.Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007; 6:805.
- 3.Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 1999; 53:1107.
- 4.Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet 2004; 364:2106.
- 5.Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. Neurology 2015; 84:1165.
- 6.Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 85:177.
- 7.Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. Ann Neurol 2016.
- 8.Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. Arch Neurol 2012; 69:1176.
- 9.Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. J Neurol 2009; 256:35.
- 9.Merle H, Olindo S, Bonnan M, et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. Ophthalmology 2007; 114:810.
- 10.Khanna S, Sharma A, Huecker J, et al. Magnetic resonance imaging of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica versus multiple sclerosis. J Neuroophthalmol 2012; 32:216.
- 11.Kitley JL, Leite MI, George JS, Palace JA. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. Mult Scler 2012; 18:271.
- 12.Mealy MA, Whetstone A, Orman G, et al. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. J Neurol Sci 2015; 355:59.
- 13.Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, et al. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. J Neuroradiol 2009; 36:199.
- 13.Collongues N, de Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. Ther Adv Neurol Disord 2011; 4:111.
- 14.Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med 2019; 381:614.
- 15.Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet 2019; 394:1352.

16. Poupard J, Giovannelli J, Deschamps R, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology* 2020; 94:e1645.
17. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73:1342.
18. Kieseier BC, Stüve O, Dehmel T, et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol* 2013; 70:390.
19. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology* 2014; 82:1302.
20. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011; 77:659.
21. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009; 66:1128.
22. Rivera, J.F., Kurtzke, J.F., Booth, V.J.A. *et al.* Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol* 2008 **255**, 710–715.
23. 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.
24. 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; 135:1834.
25. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008; 70:2197.
26. Cabre P, González-Quevedo A, Bonnan M, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1162.