



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA”

TÍTULO

**“SINTOMAS DE SINDROME DE ÁREA POSTREMA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS
ÓPTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI .”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA:

**DRA. DANIELA ALEXIA LEÓN CASTILLO
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGÍA**

TUTOR PRINCIPAL:

**DRA BRENDA BERTADO CORTÉS
MÉDICO NEUROLOGO**

CIUDAD DE MÉXICO , SEPTIEMBRE 2022





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.

**SINTOMAS DE SINDROME DE ÁREA POSTREMA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS
ÓPTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI**

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
BRENDA BERTADO CORTÉS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
TUTOR DE TESIS

DOCTOR
JULIÁN ALBERTO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Martes, 26 de enero de 2021**

Dra. BRENDA BERTADO CORTES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SINTOMAS DE SINDROME DE ÁREA POSTREMA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-007

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Viernes, 10 de junio de 2022.**

Dra. BRENDA BERTADO CORTES
PRESENTE

Le notifico que su INFORME TÉCNICO DE SEGUIMIENTO, el cual tiene un estado actual de **En tiempo**, correspondiente al protocolo de investigación con título:

SINTOMAS DE SINDROME DE ÁREA POSTREMA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI .

fue sometido a evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, recibió el dictamen de **A P R O B A D O**.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN	7
MARCO TEÓRICO	9
JUSTIFICACIÓN	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
OBJETIVOS	20
HIPÓTESIS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
VARIABLES	24
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	26
RECURSOS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD	28
ASPECTOS ÉTICOS	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31
RESULTADOS	31
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	40

ABREVIATURAS

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

CMN: Centro Médico Nacional

TENMO Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

AQP4 aquaporina 4

anti-AQP4 anticuerpo contra aquaporina 4

NMO Neuromielitis óptica

RM resonancia magnética

SAP Síndrome de Área Postrema

NO Neuritis óptica

MT Mielitis transversa

RESUMEN.

Título: Síntomas de Síndrome de Área Postrema en pacientes con diagnóstico de Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

Dra. Daniela Alexia León Castillo, Residente de 3er año de Neurología Clínica del Hospital de Especialidades , Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra Brenda Bertado Cortés, Médico Neurólogo Adscrito al servicio de Neurología Clínica del Hospital de Especialidades , Centro Médico Nacional Siglo XXI

INTRODUCCIÓN: El síndrome de área postréma es una condición caracterizada por ataques de náusea, vómito, hipo intratable y narcolepsia en el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica . Es considerado un síndrome core de este padecimiento. La frecuencia y características clínicas son pobremente reportadas y más en América Latina.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia y severidad de síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional de Siglo XXI de octubre del 2020 a octubre 2021

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio longitudinal transversal y descriptivo en donde mediante una encuesta se recabaron los datos clínicos de síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de Trastorno del espectro de la Neuromielitis Óptica. Se usaron las escalas de PUQE y Epworth para el diagnóstico de náusea/vómito y narcolepsia, respectivamente. También se uso un cuestionario de dos opciones para determinar la frecuencia de hipo. El resto de los datos se obtuvieron del expediente clínico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación estándar y rango intercuartil; las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS: Incluimos a 50 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para diagnóstico de Trastorno del espectro de la Neuromielitis Óptica. La edad media fue de 45.5 (\pm SD 14.34) años. La edad media al diagnóstico fue de 39.7 (\pm SD 13.15) años. Las mujeres fueron más frecuentemente afectadas(64%). La frecuencia de síntomas del área postrema aislada fue de 36%(náusea/vómito), 14% (narcolepsia), y 22% hipo intratable. La combinación de náusea/vómito e hipo fue más frecuente que otras combinaciones.

CONCLUSIONES: El síndrome de área postrema es un síndrome core del Trastorno del Espectro de la Neuromielitis óptica con una incidencia más alta en mujeres.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	León
Apellido materno	Castillo
Nombres	Daniela Alexia
Teléfono	5611777995
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad/Escuela	Facultad de Medicina
Carrera/Especialidad	Neurología Clínica
No de Cuenta	309069454
Correo electrónico	danileonc.13@gmail.com
2. Datos de los tutores Tutor principal	Dra Brenda Bertado Cortés Especialista en Neurología Clínica Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI Teléfono: 56236363 Ext 919. E-mail: bertadobrenda@hotmail.com
3. Datos de la tesis	
Título	Síntomas de Síndrome de Área Postrema en pacientes con diagnóstico de Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI
No de páginas	
Año	2022
No. De registro	R-2021-3601-007

MARCO TEÓRICO

Definición

En la mayoría de los textos se hace alusión al trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) como una enfermedad inflamatoria severa desmielinizante del sistema nervioso central que es clasificada en el CIE10 dentro de las enfermedades desmielinizantes (1), sin embargo los estudios patológicos de pacientes con TENMO seropositivos a anticuerpos contra aquaporina 4 (AQP4) indican que los receptores de AQP4 se expresan en los astrocitos, los cuales son el principal objetivo de ataque inmunológico, además la destrucción astrocitaria es más severa y extensa que la desmielinización en la enfermedad, por lo que se sugiere que la enfermedad debería clasificarse dentro de las enfermedades autoinmunes astropáticas más que dentro de las enfermedades desmielinizantes (2).

Introducción

Dentro de la perspectiva histórica a partir del siglo XIX se empieza a tomar interés por describir casos en los que había afección simultánea o secuencial en médula espinal y nervio óptico en grados variables de severidad, incluyendo el caso de afección severa en la autopsia de Eugene Devic, a estos primeros casos, por la afectación topográfica mencionada, se les nombró ópticamielitis. Como se vio en el caso de Devic, los primeros criterios diagnósticos fueron propuestos por un grupo de la Clínica Mayo en 1999. Aquí la neuritis óptica (unilateral o bilateral), la mielitis y ninguna otra enfermedad del SNC se habían considerado requisitos diagnósticos absolutos de neuromielitis óptica antes del descubrimiento del anticuerpo contra aquaporina 4 (antiAQP4). En aquellos días, en Asia y algunas otras partes del mundo donde la esclerosis múltiple típica era relativamente rara, los pacientes con neuritis óptica recurrente y mielitis sola eran diagnosticados con "esclerosis múltiple óptico espinal" y aquellos con manifestaciones cerebrales con o sin neuritis óptica y mielitis fueron clasificados como esclerosis múltiple convencional. En 2006 el grupo de la clínica Mayo incorporó la seropositividad por

el anticuerpo AQP4 en los criterios diagnósticos , pero tanto la mielitis como la neuritis óptica permanecieron como criterios absolutos. Después , basados en los estudios de casos positivos de AQP4 , se introdujo en 2007 el término de “Trastorno del espectro de neuromielitis óptica” .

El término de TENMO fue propuesto para unificar términos e incluye la neuritis óptica , formas limitadas (neuritis óptica y mielitis transversa longitudinalmente extensa) , síndromes encefálicos y su combinación, e incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

Fisiopatología

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad compleja con la interacción entre factores ambientales y genéticos. La principal característica inmunológica es la presencia de anticuerpos contra acuaporina (anti-AQP4). Sin embargo la falta de anti-AQP4 en algún subgrupo de pacientes con neuromielitis sugieren que la enfermedad puede ser causada por otros mecanismos como las enfermedades de tejido conectivo , trastornos paraneoplásicos ,enfermedades infecciosas dando una fuerte evidencia a favor de la heterogeneidad etiopatogénica de esta enfermedad. Las lesiones típicas de neuromielitis óptica son cavitarias,necróticas e infiltradas con macrófagos y granulocitos . Estudios inmunopatológicos han demostrado pérdida de la inmunoreactividad a las proteínas astrocíticas, proteína fibrilar ácida y acuaporina 4 especialmente en las regiones perivasculares con depósito de complemento activado e inmunoglobulinas.

Los eventos que inician la producción de anti-AQP4 , su acceso al sistema nervioso central y el mecanismo preciso por el cual se lleva a cabo la cascada inflamatoria permanece desconocido . Células T activadas específicas para un antígeno pueden entrar al SNC y causar disrupción de la barrera hematoencefálica . Las células T se cree que son involucradas en la patogénesis porque la AP4 IgG1 es una subclase de inmunoglobulina dependiente de células T

Varios blancos patogénicos han sido descritos en el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica , incluyendo la acuaporina, la glicoproteína de oligodendrocito, la proteína fibrilar ácida, la proteína de metaloproteasa 9, VEGFA, ICAM 1 y

VCAM1. La AQP4 es el principal objetivo en la inmunopatogénesis de la neuromielitis óptica, esta es una proteína integral de los astrocitos y del epéndimo en el sistema nervioso central, de las células de Müller en la retina y de las células de sáculo en el oído interno. Están ancladas por el complejo de distroglicano a los procesos podocitarios de los astrocitos en la barrera hematoencefálica. Los cambios de la región perivascular con infiltración de los macrófagos, depósito de inmunoglobulina y complemento, además de la hialinización vascular sugiere que el espacio perivascular es el el sitio primario del proceso inflamatorio en la neuromielitis óptica. La unión selectiva de IgGs a los receptores de acuaporina 4 forman complejos que se unen a los astrocitos y llevan a la activación del complemento con la subsecuente infiltración de los leucocitos (eosinófilos y neutrófilos), linfocitos T (CD3+ y CD8) y células NK. El proceso inflamatorio final lleva al daño del astrocito y su muerte con el involucro secundario del oligodendrocito e involucró neuronal(3)

Epidemiología

La NMO es usualmente esporádica, pero un número de casos familiares han sido descritos. Está clasificada dentro de las enfermedades raras que afecta a todas las etnias en diferentes estados socioeconómicos con una prevalencia que va de 0.52 a 4.4/ 100,000. Generalmente afecta a adultos jóvenes (edad promedio de 32.6 -45.7 años) con predominancia en mujeres (9:1) .

La prevalencia de NMO en Latinoamérica varia de 0.37/100,000 a 4.2/100,000 en las islas del Caribe(4) .Se ha visto una asociación con el HLA DRB1*03 en habitantes de las Antillas Francesas, Ribeirão Preto, Río de Janeiro y México. La prevalencia de NMO entre mestizos que viven en Ciudad de México fue de 1/100,000 (5).En cuanto al predominio racial se ha visto mayor frecuencia en raza negra en comparación con otras reportándose una prevalencia de 1.8/100 000 y 0.55/100 000 respectivamente (6).Según un estudio realizado en México en 1999 se reporto una prevalencia de 1.3/100 000 (7) .En latinoamérica la población mas frecuentemente afectada fueron mujeres entre 30-40 años.

Algunos estudios analizan las características clínicas y la discapacidad son afectadas por la edad de inicio y diferencias raciales. Según un estudio epidemiológico los pacientes con inicio más joven debutaron más frecuentemente con neuritis óptica, mientras que aquellos de mayor edad tuvieron mielitis como presentación inicial. (8)

Varias enfermedades autoinmunes han sido reportadas en más del 30% de los pacientes con NMO , sugiriendo que los individuos con esta condición podrían tener una predisposición genética a la autoinmunidad una fuerte asociación ha sido establecida con Lupus Sistemático, Sjogren ,Mistena gravis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, enfermedades asociadas a ANCA, tiroiditis de Hashimoto , anemia perniciosa, colitis ulcerativa, púrpura trombocitopenica idiopática ,colangitis esclerosante primaria y sarcoidosis. Algunos otros síndromes son recientemente asociados tales como opsoclono-mioclonos, deterioro cognitivo, mielopatía aguda, hiperckemia, pérdida de cabello, y mielorradiculitis (9)

Manifestaciones clínicas y criterios diagnosticos

La presentación más típica clínica de la NMO es neuritis óptica aguda o con mielitis transversa longitudinalmente extensa. El curso remitente de la enfermedad es la presentación clínica más típica , constituyendo 90% de los casos del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica. El curso monofásico tiende a afectar a población más joven y no parece tener diferencias en términos de género ; tiene una asociación menos frecuente con otras enfermedades autoinmunes y tiene una baja prevalencia con los anticuerpos contra aquaporina 3 .El consenso encargado de la creación de los criterios diagnósticos nuevos recomienda al menos 5 años o más de tiempo libre de recaídas para que se pueda considerar un curso monofásico . En pacientes con una evolución de recaídas después del primer ataque , las recaídas pueden ocurrir dentro de un año (60% de los pacientes) o después de 3 años (90% de los pacientes) y presentan un curso típico progresivo que lleva a desarrollo de discapacidad persistente. (1)

De acuerdo al panel de expertos del consenso 2015 para la creación Criterios diagnósticos de consenso internacional para el espectro de trastorno de neuromielitis óptica ha recomendado la unificación de los términos de neuromielitis óptica y trastorno del espectro de neuromielitis óptica. De la misma forma se ha recomendado que estos criterios se apliquen tanto a pacientes con positividad para anticuerpos contra antiacuaporina 4 y para aquellos negativos con síndromes clínicos característicos dado la amplia heterogeneidad de los pacientes.

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica fue clasificado por el estado de los anticuerpos AQP4 como anti-AQP4 seronegativo o anti-AQP4 seropositivo(4). Esta clasificación permite incluir a pacientes con manifestaciones clínicas no limitadas únicamente al nervio óptico o a la médula espinal , dando un mejor papel diagnóstico a la detección de anticuerpos AQP4 y a las características imagenológicas típicas. De hecho , se ha mostrado que el 15% de los pacientes con NMO se presentan con síntomas neurológicos que indican encefalopatía, alteración del tallo cerebral , disfunción hipotalámica e involucró muscular.

Ciertas características clínicas son particularmente sugestivas de trastorno del espectro de neuromielitis óptica:

Neuritis óptica es simultáneamente bilateral , involucra el quiasma óptico, causa defecto altitudinal, pérdida visual severa (agudeza visual de 20/200 o peor) .

Síndrome espinal completo , más que parcial especialmente con espasmos tónicos paroxísticos.

La afección del tallo cerebral puede ser asociada con disfunción visual incluyendo diplopia y nistagmo , y trastornos de la audición y del equilibrio. Otros síntomas en pacientes con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica son la debilidad facial, narcolepsia , hipotensión , bradicardia, hipotermia y neuralgia periférica. El involucro hipotalámico y del tallo cerebral ha sido frecuentemente asociado con la positividad para los anticuerpos contra AQP4 y las lesiones típicas por resonancia magnética.

La resonancia magnética(RM) típicamente muestra alteraciones de la sustancia blanca como parches y manchas en las áreas con mayor expresión de AQP4. De

hecho los anti-AQP4 son altamente sensibles (73%) y específicos (91%), siendo además marcadores útiles para monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Además se han sugerido otros biomarcadores para los pacientes que son seronegativos como los AQP1 y contra la glicoproteína del mielina del oligodendrocito (IgGs -MOG) los cuales se han detectado en 10-25% de los casos (4)

La náusea y vómito o hipo intratable asociado a disfunción del tallo cerebral ha sido descrito. Se sabe que estos pueden ocurrir en muchas condiciones y ellos son controlados por varias estructuras centrales localizadas en el tallo cerebral(10).

De acuerdo a los nuevos criterios de clasificación el trastorno del espectro de neuromielitis óptica AQP4 positivo se refiere a los pacientes con:

- 1) Al menos un de los 6 características clínicas core del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica que confirmen el involucro de cualquiera de los siguientes: Nervio óptico, medula espinal, región dorsal medular, tallo cerebral, diencefalo y hemisferios cerebrales
- 2) AQP4 positivos
- 3) Exclusión de diagnósticos alternativos

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica sin AQP4 o con desconocimiento del estado serológico de los mismos , de acuerdo a los mismos criterios internacionales se basa en :

- 1) Al menos 2 de las 6 características clínicas core del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
 - a) Al menos uno tiene que ser neuritis óptica, mielitis aguda, o síndrome del área postrema
 - b) Diseminación en el espacio de las lesiones con características clínicas relacionadas
 - c) Características clínicas típicas por resonancia magnética
- 2) AQP4 negativo o no disponibles
- 3) Exclusión de diagnósticos alternativos

Existe banderas rojas que hacen dudar del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica(deterioro neurológico progresivo independiente de los ataques ,tiempo de nadir atípico, menos de 4 horas, empeoramiento continuo de más de 4 semanas del inicio del ataque, mielitis parcial , presencia de bandas oligoclonales , que coexista con comorbilidades como la sarcoidosis, cáncer, infección crónica , características imagenológicas clásicas de esclerosis múltiple(dedos de Dawson, lesiones adyacentes al ventrículo lateral en el polo inferior del lóbulo temporal, involucro de las fibras U, lesiones corticales, lesiones menor a 3 cuerpos vertebrales, lesiones predominantemente periféricas) . (11)

El Panel 2015 recomienda para la obtención de los anticuerpos AQPE4IgG usar pruebas basadas en células (microscopio o citometría de flujo) con sensibilidad de 76.7% . La inmunofluorescencia directa y el método de ELISA tienen una sensibilidad más baja (63-64%). (12). Dentro de los estudios como bien se mencionó la presencia de bandas oligoclonales es una bandera roja , aunque estas pueden estar presentes hasta en el 20% de los pacientes en el ataque agudo. También se han descrito hallazgos del líquido cefalorraquídeo que pueden ser útiles en la distinción entre neuromielitis óptica y esclerosis múltiple , como la presencia de pleocitosis >50 leucos/ml, neutrófilos o eosinófilos, la proteína fibrilar ácida también se ha encontrado elevada en los ataques de neuromielitis óptica , pero únicamente permanece elevada en días o semanas después del ataque.(11)

Síndrome del área postrema

El Área postrema sirve como una zona quimiorreceptora para emesis, se encuentra en el piso del cuarto ventrículo , en esta área las uniones endoteliales son débiles , y están ricas de canales anti-AQP4, las lesiones de esta zona han mostrado mayor inflamación en contraste a las lesiones de la médula espinal y del nervio óptico, (las cuales tienen mayor desmielinización y necrosis) y esta quizá sea la razón por la que el tratamiento instaurado para TENMO lleve la mayoría de veces a la resolución completa de los síntomas (13) . El conocimiento que se tiene actualmente del área postrema es que es uno de los órganos circunventriculares , una parte que contiene quimiorreceptores del circuito central responsable del

vomito e hipo (en asociación con otras estructuras cerebrales incluyendo el núcleo del tracto solitario).El área postrema a través de conexiones hipotalámicas con el tallo cerebral regula el equilibrio de líquidos, osmoregulación, inmunomodulación y otros sistemas patológicos(14) . El involucro neuroinflamatorio del Área Postrema da como resultado un síndrome clínico de inicio agudo o subagudo , solo o en combinación episódico o constante que consiste en náusea intratable , hipo y vomito que persisten al menos 48 horas que no pueden ser atribuidos a otra etiología que en su conjunto se conocen como el síndrome de Área Postrema (SAP) (15).

En 75% de los pacientes con hipo intratable la resonancia magnética detectó lesiones lineares medulares que involucran la región del pericanal, área postrema y el núcleo del tracto solitario . Estos hallazgos y reportes subsecuentes llevaron a la conclusión que esta presentación fue característica del trastorno de la neuromielitis óptica (16). Dependiendo del método , series de casos han reportado diferentes números para la incidencia del involucro del área postrema en TENMO. En una serie de 258 pacientes con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica los signos de afección del tallo cerebral fueron encontrados en 31.4% , y el hipo fue el segundo hallazgo más común (22.3%), después vómito (17) . otra serie de casos reportó que el 14-17% de los pacientes se presentan con APS (18). Cuando se uso resonancia magnética para identificar las lesiones 15-44% de los pacientes tuvieron lesiones unilaterales o bilaterales en el área postrema (19).

El área de postrema es ahora considerada de importancia diagnóstica y pronóstica. Algunos autores han sugerido que el involucro de la médula podría ser una advertencia de una evolución más severa . En una serie de casos de 170 pacientes, 44 tuvieron lesión en la médula oblonga (20). Las lesiones en esta región se asociaron con tasas más altas de hipo, así como mayores tasas de recaída. Curiosamente, el SAP podría mostrar especificidad para TENMO más allá de una asociación puramente anatómica. En una serie que comparó 124 pacientes con TENMO y 56 con otras etiologías de mielitis transversa longitudinalmente extensa, en general el 19.9% tenía compromiso de la médula dorsal, sin diferencias en la proporción de casos entre pacientes con trastorno del espectro

de la neuromielitis óptica y otras etiologías(21). Sin embargo, en este subgrupo, la presentación clínica real de náuseas, vómitos e hipo intratables fue el sello distintivo del 51% y 26%, respectivamente, de los pacientes con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica y otras etiologías(22). Los autores concluyeron que cuando la afectación del área postrema se acompaña del SAP clínico, este es muy específico para trastorno del espectro de la neuromielitis óptica seropositivo (23). Como se sabe el SAP se incluye como criterio clínico core para TENMO ;sin embargo el fenotipo de SAP (inicio, frecuencia, duración , severidad, síntomas asociados y respuesta al tratamiento) no están del todo bien descrito aún . Lo anterior fue el motivo del trabajo publicado por Shosha y colaboradores en donde definieron la frecuencia, duración y severidad de la náusea intratable, vómito e hipo en pacientes con TENMO positivos para anti-AQP4 usando los datos de una base internacional de pacientes que cumplían con estas características revelando una alta prevalencia de SAP(al inicio 7.1%-10.3% , subsecuente 9.4-14.5%) a través de los continentes .Para los pacientes con 157 episodios de SAP , la náusea se presentó en 81% y tuvo una duración media de 14 días (rango de 2-365 días), el vómito se presentó en 72%, con una media de episodios en total de 5 episodios por día (rango de 2-40), hipo 65% con una duración promedio de 14 días (rango de 2-365 días) , usando para graduar la severidad de los síntomas la escala PUQE con adición del hipo como componente de TENMO (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) concluyendo que el SAP es frecuente encontrarlo al inicio y durante el curso de la enfermedad.La mayoría de los pacientes (90%) ha tenido una resolución rápida de los síntomas con la inmunoterapia.De 100 pacientes en Estados Unidos que cursaron con SAP con diagnostico de TENMO , 19% fueron leves 24% moderados y 57% severos . Finalmente en dicho artículo se concluyo que SAP fue aislado en 32% y precedió a ataques típicos de TENMO en 68% (24)

Tratamiento

Recientemente el tratamiento para TENMO ha sido clasificado en lo siguiente; para acelerar la recuperación de una exacerbación aguda; para prevenir recaídas a largo plazo; y minimizar las secuelas crónicas.

Para lo primero dosis altas de metilprednisolona 1 gr/día por 3-5 días es la primera línea en la fase aguda, seguido por un esquema de traslape con esteroides orales para evitar una recaída temprana . Recambio agudo plasmático(30-40 mg/kg) de 4 a 7 sesiones para casos refractarios a esteroides. Algunas publicaciones recientes también sugieren una terapia dual de plasmaféresis y corticosteroides desde el inicio , especialmente en pacientes que se presentan con recaída y una historia de respuesta favorable a plasmaféresis. Incluso Abboud y colaboradores mostraron que 65% de los pacientes que recibieron esta terapia dual de plasmaféresis y esteroides tuvieron un EDSS estable o mejorado post recaída comparado con 35% que recibieron monoterapia con esteroide.

Para prevenir futuras recaídas la inmunosupresión es necesaria. Los fármacos comúnmente usados incluyen la azatioprina (2-3 mg/kg/día) en combinación con prednisona (30 mg /kg/día) , micofenolato de mofetilo (1-3 gr/día) en combinación con prednisona (30 mg /kg/día) , rituximab 375 mg /m² por semana por 4 dosis o 1 gr en dos dosis. El rituximab es mas potente que el micofenolato y la azatioprina en prevenir recaídas . El metotrexate (15-25 mg /semana), mitoxantrona 12 mg/m²/mes.

Dentro de las nuevas estrategias terapéuticas reservadas para pacientes con manifestaciones clínicas severas y que no responden a la terapia estándar se encuentran los siguientes: Tocilizumab el cual reduce a sobrevida de los plasmablastos y la producción de anticuerpos contra antiacuaporina 4 (25), Eculizumab el cual neutraliza C5 y previene la activación de la cascada de complemento (26), Aquaporumab que es un anticuerpo humano monoclonal que bloquea la porción Fc de union al complemento reduciendo el daño celular (27)

El tratamiento sintomático para las secuelas crónicas incluyen para los espasmos tónicos carbamazepina 200-400 mg por día, otras secuelas son la espasticidad, disuria, constipación , depresión , fatiga, y otras secuelas crónicas (28)

JUSTIFICACIÓN

La neuromielitis óptica es un enfermedad neurológica discapacitante, para la cual existen diversas terapias modificadoras de la enfermedad, que han permitido una mejora en la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

El comportamiento clínico más frecuente de la neuromielitis óptica es aquel que tiene un curso multifásico por lo que el diagnóstico oportuno y la instalación de tratamiento para prevenir nuevos brotes es necesario.

Dentro de las formas de presentación del trastorno del espectro de neuromielitis óptica se encuentra el síndrome de área postrema, que pese a que no es tan frecuente como la mielitis transversa o neuritis óptica su identificación precoz impactará en la instauración de tratamiento oportuno disminuyendo con ello las recaídas y así la discapacidad subsecuente.

Existe poca evidencia acerca de la epidemiología a nivel mundial del síndrome de área postrema en pacientes con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica ,no existiendo hasta la fecha información reciente sobre la epidemiología de este síndrome en nuestro país , por lo que resulta necesario conocerlo.

El Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con una de las poblaciones de Neuromielitis óptica más grande a nivel nacional, por lo que los datos obtenidos contribuirán al seguimiento de pacientes con dichas características y en un futuro a la toma de decisiones terapéuticas a nivel institucional y nacional.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de los últimos criterios diagnósticos para neuromielitis óptica se encuentra incluido el síndrome de área postrema.

Sin embargo, se desconoce la frecuencia de presentación y severidad de este síndrome en pacientes mexicanos.

Determinar la frecuencia de presentación y severidad de síndrome de área postrema en pacientes con neuromielitis óptica, en un hospital de tercer en México, a través de un estudio prospectivo, nos permitiría enfatizar su existencia y utilidad para diagnóstico oportuno, instauración de tratamiento y prevención de recaídas para disminución de la discapacidad .

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la frecuencia y severidad de síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Siglo XXI en el periodo comprendido de octubre del 2020 a octubre 2021 ?

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia y severidad de síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional de Siglo XXI en el periodo comprendido de octubre del 2020 a octubre 2021

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Determinar la frecuencia de síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional de Siglo XXI

Determinar la severidad de síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional de Siglo XX

Determinar la frecuencia de pacientes con positividad a anticuerpos contra receptor de antiacuaporina 4 con síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional de Siglo XXI

Determinar la frecuencia de pacientes con neuritis óptica y síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional de Siglo XXI

Determinar la frecuencia de pacientes con mielitis longitudinalmente extensa y síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional de Siglo XXI

Determinar la frecuencia de pacientes con somnolencia excesiva y síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional de Siglo XXI

HIPÓTESIS:

Los síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Siglo XXI son frecuentes .

HIPÓTESIS NULA:

Los síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Siglo XXI no son frecuentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

Observacional, prospectivo, descriptivo, transversal.

Ubicación, estado, tiempo y espacio

Pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica del servicio de Neurología clínica del CMN Siglo XXI ,que acuden a consulta de seguimiento en el periodo comprendido de octubre 2020 a octubre 2021.

Muestreo.

No probabilístico y por conveniencia.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de Neuromielitis optica de acuerdo a los criterios Wingerchuck 2015, que se encuentren en seguimiento por consulta externa en el servicio de Neurología clínica en el CMN SXXI en el periodo comprendido de octubre 2020 a octubre 2021.

Pacientes con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión:

Pacientes con expediente clínico incompleto.

.

Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Criterios de eliminación

Pacientes que no llenen adecuadamente el cuestionario .

Pacientes con pérdida del seguimiento.

Tamaño de la muestra

Muestra por conveniencia, se incluyen a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de Medición	Unidades de medición o categorías
Edad (media)	Número de años reportado por el paciente corroborado por información del paciente	Número de años, reportados por el paciente y corroborados en el expediente clínico.	Descriptiva	Cuantitativa discreta	Años
Género (Porcentaje)	Caracteres sexuales tanto primarios como secundarios que definen el género de hombre o mujer.	Sexo definido por el fenotipo del paciente y corroborado en el expediente.	Descriptiva	Cualitativa Nominal	-Hombre (H) -Mujer (M)
Nausea y vomito	Las náuseas son una sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar. El vómito es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.	Número de horas en un día promedio graduado en horas de sensación de nausea o vómito	Descriptiva	Cualitativo Nominal	< o= 6 leve 7-12 moderado > o =13 severo
Hipo	Es una contracción espasmódica,	Presencia de contracciones espasmódicas	Descriptiva	Cualitativa	-Sí

	involuntaria y repetitiva del diafragma y los músculos intercostales que provoca una inspiración súbita de aire.	involuntarias y repetidas del diafragma y los músculos intercostales que provoca una inspiración súbita de aire continua por mas de 48 horas		Nominal	-No
Narcolepsia	Se define por la presencia de exceso de somnolencia irresistible durante el día.	Se define por la presencia de exceso de somnolencia irresistible durante el día según distintas actividades cotidianas diurnas graduadas en una escala por puntos tomando como punto de corte el resultado de la sumatoria de los mismos mayor a 13	Descriptiva	Cuantitativa Nominal	Normal 2-10 Narcolepsia 13-24
Mielitis transversa	Es un trastorno neurológico causado por una inflamación de la sustancia gris y blanca de un segmento de la médula espinal que ocasiona trastornos sensitivos, motores y autonómicos en grado y duración variables	Presencia por resonancia magnética de lesión en medula espinal que abarca mas de 3 segmentos vertebrales	Descriptiva	Cualitativa Nominal	-Sí -No
Neuritis óptica	Es la inflamación del nervio óptico que puede originar una	Es la inflamación del nervio óptico que puede	Descriptiva	Cualitativa Nominal	-Sí -No

	pérdida de visión parcial o completa repentina	originar una pérdida de visión parcial o completa			
Anticuerpos contra receptor antiaquaporina 4	Inmunoglobulina del tipo IgG dirigido contra el receptor de antiaquaporina 4	Presencia por ELISA de Inmunoglobulina del tipo IgG dirigido contra el receptor de antiaquaporina 4	Descriptiva	Cualitativa Nominal	-Sí -No

VARIABLES

Se incluirán variables demográficas, síntomas del área postrema como náusea, vómito, arqueo, hipo, narcolepsia, presencia de neuritis óptica, mielitis transversa longitudinalmente extensa, anticuerpos contra antiaquaporina 4, fecha de diagnóstico, tratamientos recibidos en el servicio de Neurología en el CMN SXXI Dr Bernardo Sepulveda en el periodo comprendido de Octubre 2020-Octubre 2021

Descripción del estudio

a) Obtención de la información.

La información fue obtenida de la base de datos de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del servicio de Neurología del CMNSXXI Dr Bernardo Sepulveda , así como de los expedientes clínicos, se identificaron a los pacientes con diagnóstico conocido de Neuromielitis óptica con base en los criterios de Wingerchuck 2015.

Los pacientes que contaron con dicho diagnóstico posterior a la firma del consentimiento informado, se les otorgó un cuestionario en donde venían síntomas del área postrema y algunas otras variables demográficas y en relación a evolución, otros síntomas y tratamiento de su enfermedad.

Mediante una hoja de recolección de datos (Anexo 1) se recabo la información de los pacientes en cuanto a características demográficas, síntomas del área postrema como náusea, vómito, arqueo, hipo, narcolepsia, presencia de neuritis óptica, mielitis transversa longitudinalmente extensa, anticuerpos contra antiacuaporina 4, fecha de diagnóstico, tratamientos recibidos en el servicio de Neurología en el CMN SXXI Dr Bernardo Sepulveda en el periodo comprendido de Octubre 2020-Octubre 2021.

Los síntomas de APS se midieron antes (inicio) y después del diagnóstico (post-tratamiento). La medición de las náuseas/vómitos se basó en la duración de las náuseas y la frecuencia de los episodios de vómitos de acuerdo con el sistema de puntuación PUQE (cuantificación única de emesis y náuseas durante el embarazo) validado (escala 1-5). La puntuación total se calculó como la suma de la puntuación de tres preguntas. La gravedad de las náuseas y los vómitos se clasificó como leve si la puntuación total era <6 ; moderado 7 a 12; y grave, ≥ 13 . La puntuación total igual a 3 se consideró como ausencia de síntomas.

Por otro lado, se utilizó la escala de somnolencia de Epworth (ESS) validada para proporcionar información de narcolepsia. La ESS se basa en preguntas que se refieren a ocho situaciones de este tipo, algunas conocidas por ser muy soporíferas; otros menos. Se pidió a los sujetos que calificaran en una escala de 0 a 3 (0: nunca se adormecería; 1: poca posibilidad de adormecerse; 2: cambio moderado de adormecimiento; y 3: alta probabilidad de adormecerse) la probabilidad de que se durmieran o conciliar el sueño en las ocho situaciones (sentado y leyendo, viendo la televisión, sentado e inactivo en un lugar público, como pasajero en un automóvil, acostado para descansar por la tarde, sentado y hablando con alguien, sentado tranquilamente después de un almuerzo y en un automóvil parado en el tráfico) en función de su forma de vida habitual en los últimos tiempos. Se consideró una puntuación total ≥ 10 con narcolepsia.

Dado que el hipo no está incluido en el sistema PUQE, se agregó una sección de hipo separada basada en la duración de los síntomas. Se recopiló información clínica adicional de los registros médicos de datos.

Finalmente se describirán la frecuencia de los síntomas reportados en los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica, severidad de los síntomas del área postrema, tratamiento utilizados,

Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se utilizarán los programas Microsoft Excel 2018 para captura, el análisis descriptivo se realizará con el programa estadístico SPSS versión 22. En cuanto al análisis descriptivo las variables cualitativas se reportarán en frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas se expresaron en medias, mediana, desviación estándar o mediana, dependiendo de la normalidad de los datos obtenidos.

Para el análisis de asociaciones se utilizará prueba de Fisher para las variables cualitativas, t de Student para las variables cuantitativas, así como la dependencia entre variables a través de regresión lineal.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

- a) Investigador principal. Dra Brenda Bertado Cortes , médico adscrito al servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepulveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI , IMSS. Asesorará al médico investigador asociado.
- b) Investigador asociado. Dra. Daniela Alexia León Castillo residente de la especialidad de Neurología del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepulveda del CMNSXXI , IMSS. Elabora protocolo, revisión de expedientes, recolección y captura los datos análisis de resultados, elaboración de discusión y conclusiones.

Recursos materiales.

Los datos serán obtenidos del expediente clínico y los cuestionarios realizados.

Financiamiento.

Se utilizarán recursos propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y los investigadores,

Factibilidad.

El Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, cuenta con la clínica de Enfermedades desmielinizantes como parte del Servicio de Neurología, misma que cuenta con pacientes quienes cumplen los criterios de inclusión para poder llevar a cabo el estudio.

Difusión:

Este estudio, se presentará a valoración ante el comité de investigación de salud con el objetivo de publicación de un artículo médico en revista médica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Riesgos y beneficios: Esta investigación se considera con riesgo mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Beneficio para los pacientes: Contribuir al entendimiento y estadística de los síntomas del área postrema en pacientes mexicanos con Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica

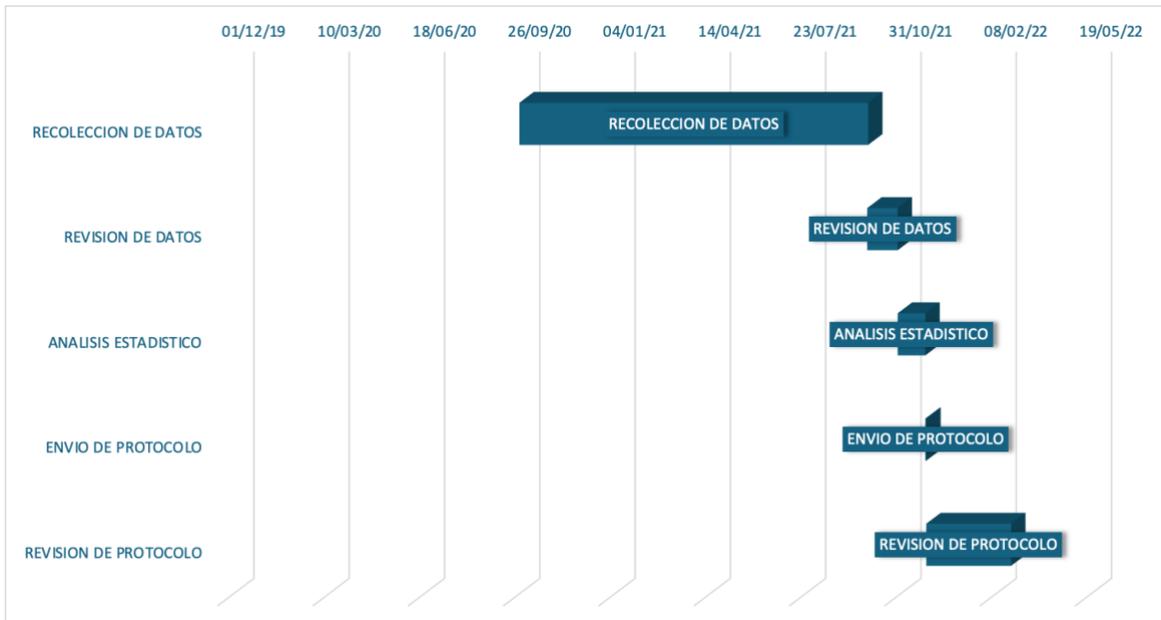
Apego a normativas. El presente estudio se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones así como a lo estipulado en la Ley General de Salud de la República Mexicana en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos. El presente estudio estará basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humano adoptados por la 18ª

Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia de junio 1964 y enmendado por la 29^a Asamblea Mundial Venencia Italia, octubre 1983, 41^a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52^a Asamblea General Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley General de Salud de la República Mexicana, así como por la normatividad del Instituto Mexicano del seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables. El estudio se someterá a valoración por el Comité de investigación, del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI

Confidencialidad: Los pacientes se identificarán en la base de datos con las iniciales del nombre, solo para motivos del desarrollo de este estudio. Los datos recolectados en este estudio, previa firma del consentimiento informado, serán únicamente analizados por los investigadores a cargo de este proyecto Dra. Brenda Bertado Cortes, médico Adscrito al Servicio de Neurología del CMNSXXI y Dra. Anahí Montserrat Castro Guerra, médico Neurologa, Alta Especialidad en Enfermedades Desmielinizantes.

Conflicto de intereses: Los investigadores que presentan el presente documento declaran que asumen la responsabilidad de la conducción y el análisis de los datos, además declaran que no hay intereses en competencia con respecto a estos datos.

3.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



RESULTADOS

Un total de cincuenta pacientes, 18 hombres (36%) y 32 mujeres (64%), cumplieron con los criterios de selección y sus historias clínicas fueron evaluadas en el lapso de tiempo establecido. La relación mujer-hombre fue de 1,8:1. La edad media actual fue de 39,7 años (mediana de edad 38,0 años [rango 15-66 años]), siendo el grupo de 50-54 años (18,4%) el más prevalente. La mayoría de los pacientes (72 %) tienen antecedentes de NMOSD de 1 a 9 años atrás (Tabla 1)

Tabla 1. Características basales de la población mexicana de NMOSD

Características de la población	Valor
Edad en años	
Media (DE)	45.5 (14.3)
Edad por subgrupos, n (%)	
20-24 años	3 (6.12)

25-29 años	5 (10.20)
30-34 años	6 (12.24)
35-39 años	5 (10.20)
40-44 años	3 (6.12)
45-49 años	6 (12.24)
50-54 años	9 (18.37)
55-59 años	2 (4.08)
60-64 años	4 (8.16)
>65 años	6 (12.24)
Sexo	
Mujer	32 (64.0)
Hombre	18 (36.0)
Relación mujer: hombre	1.8:1
Tiempo de evolución de la enfermedad ,años	
Reciente diagnosticada(meses)	4 (8.0)
1-9 años	36 (72.0)
10-19 años	9 (18.0)
>20 años	1 (2.0)
Edad al diagnostico, n (%)	
15-19 años	3 (6.12)
20-24 años	3 (6.12)
25-29 años	7 (14.29)
30-34 años	9 (18.37)
35-39 años	4 (8.16)
40-44 años	5 (10.20)
45-49 años	5 (10.20)
50-54 años	5 (10.20)
55-59 años	5 (10.20)
60-64 años	2 (4.08)
>65 años	1 (2.04)

Por otro lado, una tercera parte de los pacientes con TENMO (32.7%) fueron diagnosticados para esta condición entre los 25 a 34 años .

Frecuencia y gravedad de los síntomas del SAP.

Cada síntoma de SAP medido por su correspondiente encuesta o escala se clasificó como antes del diagnóstico (al inicio) y después del diagnóstico (última vez que se midió). Establecimos que una condición medida después del diagnóstico sugiere que los pacientes fueron tratados con una terapia modificadora de la enfermedad. Casi toda la población con uno o más síntomas de SAF fue tratada y resuelta con rituximab, un anticuerpo monoclonal que se une a las células B CD20+ y las elimina por citotoxicidad dependiente del complemento. Sólo unos pocos pacientes fueron tratados con azatioprina.

La frecuencia de síntomas aislados de SAP antes del diagnóstico (al inicio) fue del 36,0 % para náuseas/vómitos intratables, del 14,0 % para narcolepsia y del 22,0 % para hipo. Más de la mitad de los síntomas de náuseas/vómitos (61,1 %) se clasificaron como leves al inicio.

En particular, la presencia de náuseas/vómitos e hipo fue la condición más frecuente (10 %) en esta cohorte al inicio .Como observamos, en esta cohorte no se informó la condición todo en uno (náuseas, narcolepsia e hipo).

Por otro lado, la mitad de la población con síntomas de náuseas/vómitos al inicio mostró positividad para AQP4-IgG, mientras que la narcolepsia (28,6%) y el hipo (27,3%) se asociaron menos con un resultado positivo. El cuadro clínico del SAP también incluía otras condiciones centrales, como la neuritis óptica (NO) y la mielitis transversa (MT). Los síntomas de náuseas/vómitos estuvieron fuertemente asociados con ON y TM más que con otros síntomas (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia y características clínicas de SAP antes y después del diagnóstico

	Náusea/vomito		Narcolepsia		Hipo	
	AD (n=50)	DD (n=48)	AD (n=50)	DD (n=50)	AD (n=50)	DD (n=50)
Síntomas de SAP, n (%)	18/50 (36.0)	13/48 (27.1)	7/50 (14.0 %)	4/50 (8.0%)	11/50 (22.0)	7/50 (14.0)
AQP4-IgG n (%)						
Positivo	9/18 (50.0)	6/13 (46.1)	2/7 (28.6)	0/4 (0.0)	3/11 (27.3)	2/7 (28.6)
Desconocido	8/18 (44.4)	6/13 (46.1)	5/7 (71.4)	4/4 (100.0)	7/11 (63.6)	3/7 (42.8)
Otras condiciones, n (%)						
SAP + NO	14/50 (28.0)	11/48 (22.9)	6/50 (12.0)	4/50 (8.0)	9/50 (18.0)	5/50 (10.0)
SAP + MT	13/50 (26.0)	10/48 (20.1)	6/50 (12.0)	2/50 (4.0)	6/50 (12.0)	4/50 (8.0)
SAP + NO-TM	9/50 (18.0)	8/48 (16.7)	5/50 (10.0)	2/50 (4.0)	4/50 (8.0)	2/50 (4.0)

AD: antes del diagnóstico; DD: después del diagnóstico, SAP: síndrome de área postrema ; NO: neuritis óptica, MT: mielitis transversa

DISCUSIÓN.

Este estudio fue el primer intento de caracterizar el SAP y sus manifestaciones clínicas en población mexicana. Hasta donde sabemos, no existen reportes epidemiológicos enfocados a describir la frecuencia, severidad y descripción clínica del SAP en pacientes con TENMO en México. De hecho, existen pocos informes latinoamericanos sobre los síntomas del SAP, la asociación entre ellos y con otras condiciones. Sólo los primeros estudios han demostrado que los ataques de SAP fueron los síntomas de debut en 54 de 100 pacientes con TENMO.

De 157 ataques de SAP informados en esta investigación, 64 (40 %) ocurrieron sin otros síntomas neurológicos y 91 (58 %) precedieron a otra recaída típica de NMO (19 NO, 58 MT y 9 NO/MT) por una mediana de 10 días . En el mismo estudio,

setenta y tres pacientes (73 %) sufrieron un solo ataque de SAP durante su curso de NMOSD. Veintisiete (27 %) tuvieron múltiples ataques de SAP con una mediana de frecuencia de ataques de SAP de 2 (29).

Nuestros resultados mostraron una baja frecuencia en comparación con el informe de Shosha. Sin embargo, el fenotipo con 2 síntomas informados en este estudio se describió como en otros lugares: Náusea-Hipo (10 %), Hipo-Narcolepsia (2 %) y Náusea-Narcolepsia (6 %), respectivamente (30) . Como se describió anteriormente, las náusea/vómito fueron la condición más frecuente presente en el SAP al inicio.

Ciertas presentaciones clínicas son particularmente sugestivas de TENMO: NO que es simultáneamente bilateral, involucra el quiasma óptico, causa un defecto del campo visual altitudinal o causa una pérdida visual residual severa (agudeza visual 20/200 o peor); un síndrome completo de la médula espinal, especialmente con espasmos tónicos paroxísticos; y un síndrome clínico área postrema (16%–43% de incidencia) que consiste en hipo intratable o náuseas y vómitos.

Es necesario proponer más investigaciones para saber más sobre esta afección. De esta forma, conseguir más información de calidad para las políticas sanitarias y la toma de decisiones en atención a la neurología.

CONCLUSIONES.

El síndrome del área postrema es una manifestación clínica central del TENMO con mayor incidencia en mujeres mexicanas. Los síntomas de náuseas/vómitos se asociaron más con la positividad de AQP4-IgG y condiciones centrales como NO y MT.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, De Virgilio A, Greco A. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev.* 2018 Mar;17(3):195-200.
- (2) Fujihara K, Misu T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. *Clin Exp Neuroimmunol* 2012; 3:58–73.
- (3) Papadopoulos, M. C., & Verkman, A. S. (2012). Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *The Lancet. Neurology*, 11(6), 535–544.
- (4) Alvarenga, M. P., Schimidt, S., & Alvarenga, R. P. (2017). Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 3(3), 2055217317730098.
- (5) Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, et al. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol* 2008; 255: 710–715.
- (6) Hor, J. Y., Asgari, N., Nakashima, I., Broadley, S. A., Leite, M. I., Kissani, N., Jacob, A., Marignier, R., Weinshenker, B. G., Paul, F., Pittock, S. J., Palace, J., Wingerchuk, D. M., Behne, J. M., Yeaman, M. R., & Fujihara, K. (2020). Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Frontiers in neurology*, 11, 501.
- (7) Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona T. Characteristics of devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol.* (2008) 255:710– 5.
- (8) Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, 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) 135:1834–49.
- (9) Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler.* 2012 Jan;18(1):5-10.

- (10) Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M, Rostasy K. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S59-66.
- (11) Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68: 603–60512.
- (12) Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO- IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol* 2013;23:661–683.
- (13) Dandu, V., Siddamreddy, S., Meegada, S., Muppidi, V., & Challa, T. (2020). Isolated Area Postrema Syndrome Presenting as Intractable Nausea and Vomiting. *Cureus*, 12(2), e7058. <https://doi.org/10.7759/cureus.7058>
- (14) Steger M, Schneemann M and Fox M. Systemic review: The pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(9): 1037–1050.
- (15) Price CJ, Hoyda TD, Ferguson AV. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. *Neuroscientist* 2008;14:182–194.
- (16) Camara-Lemarroy CR, Burton JM. Area postrema syndrome: A short history of a pearl in demyelinating diseases. *Mult Scler*. 2019 Mar;25(3):325-329
- (17) Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: A multicenter study of 258 patients. *Mult Scler* 2014; 20(7): 843–847.
- (18) Iorio R, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Intractable nausea and vomiting from autoantibodies against a brain water channel. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 240–245.
- (19) Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, et al. Frequency of brain MRI abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder at presentation: A cohort of Latin American patients. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 19: 73–78.

- (20) Wang Y, Zhang L, Zhang B, et al. Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions. *J Neurol* 2014; 261(5): 954–962.
- (21) Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Association of extension of cervical cord lesion and area postrema syndrome with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2017; 74(3): 359–361.
- (22) Fujihara K. (2019). Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Current opinion in neurology*, 32(3), 385–394.
- (23) Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, Fang B, Aksamit AJ, Morris PP, Basal E, Honorat JA, Alfugham NB, Linnoila JJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, McKeon A. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017 Feb;81(2):298-309.
- (24) Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, Takahashi T, Whittam D, Leite MI, Misu T, Yoshiki T, Messina S, Elson L, Majed M, Flanagan E, Gadoth A, Huebert C, Sagen J, Greenberg BM, Levy M, Banerjee A, Weinshenker B, Pittock SJ. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology*. 2018 Oct 23;91(17):e1642-e1651.
- (25) Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016 Feb;22(2):185-92. doi: 10.1177/1352458515581438. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25921047; PMCID: PMC4795457.
- (26) 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(3):390–393.
- (27) Verkman, A. S., Ratelade, J., Rossi, A., Zhang, H., & Tradtrantip, L. (2011). Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta pharmacologica Sinica*, 32(6), 702–710.

- (28) Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol* 2014; 10:493 – 506.
- (29) Zhou, C., Liao, L., Sun, R., Wang, J., Di, W., Zhu, Y., & He, Y. (2021). Area postrema syndrome as initial manifestation in neuromyelitis optica spectrum disorder patients: A retrospective study. *Revue neurologique*, 177(4), 400–406.
- (30) Apiwattanakul, M., Popescu, B. F., Matiello, M., Weinshenker, B. G., Lucchinetti, C. F., Lennon, V. A., McKeon, A., Carpenter, A. F., Miller, G. M., & Pittock, S. J. (2010). Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Annals of neurology*, 68(5), 757–761.

ANEXOS

Anexo 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
 UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
 LICENCIA SANITARIA 06AM09006067
 SERVICIO DE NEUROLOGÍA

	Sí	No
Neuritis óptica		
Mielitis transversa		

Anti-AQP4 positivo/negativo/desconocido
--

Síntomas de síndrome de área postrema en pacientes con diagnóstico de Trastorno del Espectro de Neuromielitis óptica en el Hospital de Especialidades de CMNSXXI

Nombre: _____ Iniciales _____
 Edad: _____
 Fecha: _____
 Femenino: _____ Masculino: _____
 Teléfono: _____
 Número de seguridad social: _____
 Año de diagnóstico: _____

Nausea y vómito(Previo a Dx / Posterior a Dx)

De acuerdo a las siguientes tres preguntas subraye, encierre o marque la opción que mejor describa su respuesta. |

Antes del diagnóstico

1. En promedio en un día, ¿por cuanto tiempo te has sentido con nausea ?				
>6 horas	4-6 horas	2-3 horas	<=1 hora	Nada
5 puntos	4 puntos	3 puntos	2 puntos	1 punto
2. En promedio en un día, ¿cuántas ha vomitado?				
>=7 hrs	5-6 veces	3-4 veces	1-2 veces	Nunca
5 puntos	4 puntos	3 puntos	2 puntos	1 punto
3. En promedio en un día, ¿Cuántas veces ha tenido arqueo o arqueadas, sin vomitar?				
>=7 horas	5-6 veces	3-4 veces	1-2 veces	Nunca
5 puntos	4 puntos	3 puntos	2 puntos	1 punto

Después del diagnóstico

1. En promedio en un día, ¿por cuanto tiempo te has sentido con nausea ?				
>6 horas	4-6 horas	2-3 horas	<=1 hora	Nada
5 puntos	4 puntos	3 puntos	2 puntos	1 punto
2. En promedio en un día, ¿cuántas ha vomitado?				
>=7 hrs	5-6 veces	3-4 veces	1-2 veces	Nunca
5 puntos	4 puntos	3 puntos	2 puntos	1 punto
3. En promedio en un día, ¿Cuántas veces ha tenido arqueo o arqueadas, sin vomitar?				
>=7 horas	5-6 veces	3-4 veces	1-2 veces	Nunca
5 puntos	4 puntos	3 puntos	2 puntos	1 punto

Hipo

¿Ha tenido algún episodio de hipo que dure al menos 2 días?

Antes del diagnóstico	Después del diagnóstico
Sí No	Sí No

Fecha de evento: (**Previo a Dx / Posterior a Dx**) □

¿Recibió tratamiento?

Sí	No

¿Cuál?

• **Narcolepsia**

¿Con qué frecuencia se queda usted dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían.

Utilice la siguiente escala y elija la cifra adecuada para cada situación.

- 0 = nunca se ha dormido
- 1 = escasa posibilidad de dormirse
- 2 = moderada posibilidad de dormirse
- 3 = elevada posibilidad de dormirse

Situación	Puntuación Antes de diagnóstico	Puntuación Después de diagnóstico
Sentado y leyendo		
Viendo la televisión		
Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro)		
En un coche, como copiloto de un viaje de una hora		
Tumbado a media tarde		
Sentado y charlando con alguien		
Sentado y después de la comida (sin tomar alcohol)		
En su coche ,cuando se para algunos minutos debido al tráfico		
Puntuación total		

Recabo información: _____

Firma del paciente: _____