



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**Calidad de vida en pacientes mexicanos con trastorno del espectro
de la neuromielitis óptica**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA

Dr. Miguel Alexis García Sarreón

TUTOR DE TESIS

Dra. Teresita Corona Vázquez (Tutor)

Dr. Guillermo Rubén Delgado García (Cotutor)



Ciudad de México, febrero 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.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO POHLS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ

TUTOR DE TESIS

CONTENIDO

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	4
3. PROBLEMA	19
4. HIPÓTESIS	20
5. OBJETIVOS	21
6. JUSTIFICACIÓN	21
7. MATERIAL Y MÉTODOS	22
8. RESULTADOS	30
9. DISCUSIÓN	45
10. CONCLUSIÓN	49
11. REFERENCIAS	50

I. RESUMEN

Introducción

La calidad de vida en pacientes con Neuromielitis Óptica/Trastornos del Espectro de la Neuromielitis Óptica (NMO/TENMO) ha sido poco investigada en Latinoamérica. El conocimiento de las variables asociadas a discapacidad física, social, emocional y económico/profesional es de suma importancia para el desarrollo de ensayos clínicos dirigidos a desenlaces más pragmáticos.

Métodos

Estudio observacional y de corte transversal. Se aplicó una encuesta por vía telefónica a participantes con diagnóstico de NMO/TENMO del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México. Se utilizó estadística descriptiva y métodos de correlación para valorar el impacto de ítems independientes.

Resultados.

66 pacientes fueron evaluados. 87.9% de ellos con seropositividad para AqP4. El grado de desempleo y de escolaridad hasta secundaria fueron elevados (65% y 50%, respectivamente). La salud física tuvo un claro impacto (54.5% a 74.4%) y esto se correlacionó con disfunción vesical/intestinal, presencia de dolor y autopercepción de mala calidad de vida. A su vez, existió una imprecisión diagnóstica de hasta el 82%, con el principal diagnóstico diferencial con Esclerosis

Múltiple (EM). El porcentaje de pacientes con 6 o más recaídas fue elevado (32.3%) y esto se correlacionó con la falta de diagnóstico temprano. El principal gasto para los pacientes fue el costo por viajes, seguido por el costo por medicamentos de prescripción.

Discusión.

La calidad de vida de los pacientes con NMO/TENMO se deteriora principalmente en los apartados de discapacidad física, emocional, dolor, disfunción vesical/intestinal y alteraciones visuales. El reconocimiento de esta problemática permite enfocar estudios en el diagnóstico temprano, tratamiento etiológico y sintomático de la enfermedad.

II. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) son un grupo de enfermedades autoinmunes que tienen como mecanismo pivote la inflamación de diferentes estructuras del sistema nervioso central y se caracteriza por episodios de desmielinización y daño axonal usualmente asociados a la presencia de anticuerpos autorreactivos contra los canales de acuaporina-4 (i.e., AQP4-IgG).

Prevalencia.

La prevalencia varía a nivel mundial, reportándose de hasta 100 casos por cada 100 mil habitantes en Europa y América del Norte¹. En México, se estima que esta enfermedad afecta a 1.3 personas por cada 100 mil habitantes². Algunos estudios han demostrado un fenotipo clínico más agresivo en nuestra población, con una tasa anualizada de recaídas mayor, así como una mayor prevalencia de afección visual y mayores grados de discapacidad medida por la Expanded Disability Status Scale (EDSS, por sus siglas en inglés)³. Un estudio más reciente del oeste de México y que se realiza tomando en cuenta los últimos criterios diagnósticos del 2015 sugiere una prevalencia similar (1.13 personas por cada 100 mil habitantes)². A su vez, Rivera et al corroboraron que, a pesar de la diversidad étnica en el territorio latinoamericano, los pacientes suelen tener proporciones muy similares en relación a prevalencia, comorbilidades, síndromes clínicos iniciales y uso de inmunoterapia.

A nivel global, la edad promedio oscila entre los 29 y los 45 años, sin embargo, un cuarto de los pacientes tienen más de 60 años¹. La mayoría son mujeres (radio

promedio 9-10:1) y tienen anticuerpos AQP4-IgG positivos. Más del 50% de aquellos pacientes con Neuromielitis Óptica (NMO) y seronegatividad tienen anticuerpos contra la glicoproteína miélica del oligodendrocito (MOG, por sus siglas en inglés)⁴. En términos generales, la mayoría de estudios sugiere brotes más severos y una edad de inicio más temprano en razas asiáticas y afroamericanas/afro europeas en comparación con población caucásica^{4,5}.

Fisiopatología.

La NMO es una astrocitopatía autoinmune. Esto describe el mecanismo de daño inicial respecto a la fisiopatología en la EM: previo a la desmielinización, existe una patología directa al astrocito y oligodendrocito⁶. La presencia de IgG (subtipo IgG1) contra la acuaporina 4 es una de las principales características. Estas inmunoglobulinas se depositan y provocan la activación de la cascada de complemento con daño axonal y pérdida astrogial secundaria, que frecuentemente involucra los nervios ópticos y la médula. La evidencia demuestra que la producción de dichos auto-anticuerpos es periférica, más que central. Sin embargo, pacientes con elevación exclusiva en LCR han sido reportados⁶.

Además de esto, la perpetuación y disregulación del ciclo entre células B y T es ayudada por la desviación de la comunidad de células hacia un fenotipo Th17, gracias a la estimulación con TNF-b, IL-6 e IL-23, que a su vez fomenta el aumento de otras citocinas proinflamatorias, la activación del endotelio y la trans migración de granulocitos y monocitos desde la sangre periférica^{6,7}. A su vez, la evidencia destaca la participación de neutrófilos, monocitos/macrófagos y

esinófilos en la fisiopatología de esta enfermedad⁷. Correspondiendo a este aumento del linaje Th17, conocemos que es más complicado que exista una respuesta a la terapia con glucocorticoides cuando dicho fenotipo predomina, como frecuentemente se ve en la NMO/TENMO en comparación con EM⁸.

Cuadro clínico

La evolución clásica de la NMO y los TENMO son de recurrencias en forma de brotes. Dichos brotes, en comparación con aquellos asociados a EM, suelen ser más discapacitantes⁷. Por el contrario, no suele describirse un cuadro progresivo la mayoría de las veces.

El concepto de brote se ha tomado de la literatura de la EM: déficit compatible con la enfermedad que dura más de 24 horas en ausencia de cuadros potencialmente exacerbantes (fiebre, infección, traumatismo, etc.). Shosha et al. han descrito que para el síndrome de área postrema, dicha duración debería ser mayor a 48 horas, a menos que se compruebe imagenológicamente (por medio de IRM) la presencia de lesión en dicha área.

Se han descrito factores asociados a un aumento en el riesgo de recaídas⁷:

- Sexo femenino.
- Etnicidad (caucásicos con mayor grado de recaídas) Sin embargo, hay que tomar en cuenta que dichos estudios incluyen poca población latinoamericana.

- Inicio menor a los 40 años.
- Positividad para anticuerpos AQP4-IgG
- Longitud del involucro espinal en la IRM.
- Ataques recientes.
- Último trimestre de embarazo y los primeros 6 meses del puerperio.
- Positividad para proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y de IL-6.

En la severidad de los mismos, vale la pena mencionar que no existe un correlato en los niveles del AQP4-IgG y la severidad clínica de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes con un primer ataque presentan: 1) neuritis óptica (NO), la cual tiende a ser bilateral y severa, con defectos de la agudeza visual o campimétricos incapacitantes desde la primera ocasión; 2) mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE), definida como aquella con involucro de 3 o más espacios vertebrales en la médula espinal en un corte sagital de IRM. En la proyección axial, es frecuente el involucro centromedular y extenso, resaltando la fisiopatología dirigida a las áreas adyacentes al epéndimo. 3) El síndrome de área postrema hace referencia a la presencia de hipo, náusea o vómito incoercibles que duran más de 48 horas y no ceden al tratamiento convencional. Dicho síntoma es difícil de diagnosticar y se cree que podría estar infravalorado, ya que frecuentemente como primera manifestación se piensa poco que su origen sea por patología del sistema nervioso central o es valorado por algún médico neurólogo. Otros síndromes bien definidos pero aún más raros son: síndrome diencefálico con involucro hipotalámico, manifestado ocasionalmente como narcolepsia o

trastornos del sueño o del estado del despierto; síndrome cerebral con alteraciones cognitivas y lesiones reveladas en la IRM.

La evolución es polifásica entre el 80 y el 90% de los casos. En un estudio de prevalencia en la india, la latencia promedio para el primer brote recurrente fue de 19 meses, con un cuarto de ellos presentándolo en los primeros 4 meses⁹. El dato clínico del primer brote no necesariamente indica que los siguientes serán similares. Sin embargo, menos del 10% de estos pacientes recibían Rituximab.

La NMO/TENMO tiende a ser más agresiva y con peor desenlace funcional comparada con la EM. Hay evidencia que sugiere que la manifestación de NO suele ser a más temprana edad comparada con la MT, siendo este motivo desconocido¹⁰. La latencia para el segundo brote y el índice anualizado de recaídas también son más severos en NMO¹⁰.

La distinción entre brotes y pseudobrotes es aún más difícil en el escenario de esta patología, debido a la menor sensibilidad, pero aún presente, de tener síntomas derivados del fenómeno de Uthoff y la evidencia a favor sobre que el tiempo de inicio del tratamiento es uno de los mayores determinantes de la mejoría del paciente. Un estudio retrospectivo demostró que los cambios en la agudeza visual, en comparación con otros síntomas (debilidad, síntomas vesicales, alteraciones sensitivas) eran buenos predictores de brote clínicamente demostrado cuando estos duraban más de 24 horas. Para el resto, sugirió la realización previa de una IRM de columna o del sitio en cuestión¹¹.

Un tema aún menos estudiado es el acompañamiento de síntomas neurológicos no típicos y secuelares en el contexto de NMO/TENMO. Hasta el 86% de los pacientes experimentan dolor, con el subtipo neuropático siendo el más frecuente, pero normalmente con una combinación con otras modalidades¹¹. Las secuelas motoras suelen ser severas y la capacidad de contrarrestar la discapacidad añadida depende mucho del inicio terapéutico temprano y las comorbilidades. Los pacientes suelen presentar fatiga, como es típico de otras enfermedades autoinmunes. A su vez, el deterioro cognitivo suele ser, mayoritariamente, multifactorial y poco estudiado en este padecimiento. La disautonomía vesical es constante en pacientes con ataques medulares, y se presenta en variantes flácidas e hipertónicas de los trastornos vesicales neurogénicos. El grado de discapacidad y de desconocimiento de los médicos neurólogos al respecto contribuye a la pobre calidad de vida en este respecto.

Diagnóstico.

El diagnóstico se basa en la integración de los criterios clínicos propuestos por Wingerchunk en el 2015 y se dividen en dos grandes grupos: aquellos con positividad para los anticuerpos anti AQP4-IgG y aquellos con seronegatividad¹²:

TENMO con positividad para anticuerpos:

- I. Al menos uno de los seis síndromes clínicos característicos que confirman el involucro de, ya sea, el nervio óptico, médula espinal, bulbo dorsal, tallo encefálico, diencefalo o hemisferios cerebrales.
- II. Positividad para AQP4-IgG.

III. Exclusión de otros diagnósticos alterantivos.

TENMO seronegativo:

- I. Al menos dos de los síndromes clínicos característicos de los TENMO, de los cuales:
 - a. Al menos uno tiene que ser NO, MT o síndrome del área postrema.
 - b. Diseminación en espacio de las lesiones.
 - c. Características típicas en la IRM:
- II. Seronegatividad o falta de disponibilidad de anticuerpos AQP4-IgG.
- III. Exclusión de diagnósticos alterantivos.

Paraclínicos

Sin duda, el papel de la seropositividad para el AQP4-IgG es el principal factor para el diagnóstico de la NMO. La sensibilidad y especificidad en términos generales son altas: 73% y 91%, respectivamente¹². La presencia de los anticuerpos anti-MOG es importante en los pacientes con NMO seronegativa, como hemos mencionado previamente. Sin embargo, hasta el 18% de los pacientes con cuadro sugestivo de esta entidad son negativos para ambos anticuerpos y se agrupan con el nombre de “doble seronegativos”¹³. Para estos casos, el estudio de biomarcadores de daño astrocítico y neuronal cobra relevancia, siendo los más estudiados a la fecha el péptido ácido fibrilar glial (GFAP, por sus siglas en inglés), SB100 (una proteína de unión a calcio) y marcadores neuronales como los

neurofilamentos de cadenas ligeras solubles (sNFL, por sus siglas en inglés). El papel de otros biomarcadores: IL-6, BAFF (de células B); C1INH, TCC (activación del complemento); células NK; TERM-DAP2, STERM, CX3CL1-CX3CR1 (proteínas transmembrana y quimiocinas en y para la activación de microglia, respectivamente), está siendo estudiado actualmente¹³.

La metodología de la prueba es importante. Sabemos que el estándar de oro es el estudio basado en células vivas, sin embargo, el mismo estudio con células secas da una utilidad importante para el diagnóstico. El análisis por inmunofluorescencia es específico, pero poco sensible. La ELISA es la metodología con el peor desempeño, pero es de amplia distribución a nivel mundial¹⁴.

Ningún resultado del análisis del LCR apoya o desacredita mucho el diagnóstico. Es frecuente ver pleocitosis moderada y es infrecuente ver positividad para bandas oligoclonales¹². Experimentalmente, los niveles de la proteína ácida fibrilar glial han sido correlacionados con los brotes y su seguimiento sugiere que bajan una vez instaurado el tratamiento.

El estudio de imagen estándar es la IRM, relevante sobre todo en el soporte diagnóstico de los pacientes con TENMO con ausencia de autoanticuerpos para AQP4-IgG.

Tabla 1. Datos adicionales que se correlacionan con cada síndrome clínico¹⁴.

Ataque clínico	Hallazgos de IRM
Neuritis óptica	I. IRM normal o cambios inespecíficos en sustancia blanca. o II. Realce a la administración de gadolinio del quiasma óptico o que se extiende más allá de la mitad de su longitud en IRM de órbitas.
Mielitis aguda	Lesión de médula espinal longitudinalmente extensa (o atrofia) \geq 3 vertebras en IRM de médula
Síndrome de área postrema	Lesión del área postrema en IRM cerebral
Síndrome agudo de tallo	Lesión de tallo encefálico periependimario en IRM de cerebro.

Las lesiones de la vía óptica que afectan el quiasma visiblemente en la IRM parecen ser específicas de los TENMO, pero suelen verse sólo en 25% de la totalidad de los casos. A su vez y de manera interesante, existen publicaciones que sugieren que se puede distinguir NMO/TENMO y EM de otras causas de enfermedad óptica autoinmune (incluyendo anti MOG) por la presencia de

perineuritis¹⁴. En la médula, dicha MTLE ocurre con mayor frecuencia a nivel cervical y torácica alta. Así mismo, es infrecuente que esta entidad cause afección a nivel del cono medular, lo cual es frecuentemente asociado a anti-MOG. Los “puntos brillantes” son áreas hiperintensas en T2 axial medular, que sugieren NMO/TENMO y actividad inflamatoria aguda¹⁴. En la proyección axial, su localización es centromedular.

Sin embargo, hasta el 40% de los pacientes tienen una IRM normal a pesar del brote clínico. Se han reportado como hallazgos poco frecuentes: realce leptomeníngeo, lesiones redondeadas en cuerpo calloso tipo “vidrio despulido”, hiperintensidades periependimarias con extensión a sustancia blanca alrededor del hipotálamo, lesiones subcorticales hemisféricas “tipo nublado”. Finalmente y aún en menor frecuencia, se han reportado casos con imagenología de Encefalomiелitis Diseminada Aguda (EMDA) y del tipo de la Encefalopatía Posterior Reversible.

En caso de duda diagnóstica en el contexto de NO y, sobre todo, cuando dichos cambios sugestivos por imagen no se logran visualizar, se ha definido un papel potencial a la Tomografía por Coherencia Óptica (TCO) tanto en el establecimiento del pronóstico y la respuesta terapéutica, e incluso en la diferenciación entre NMO y EM: hay mayor pérdida de la capa de células ganglionares y de fibras nerviosas retinianas, asociado frecuentemente con edema¹².

Tratamiento.

Las intenciones terapéuticas, como en otras enfermedades autoinmunes, son de múltiples tipos: 1) tratamiento agudo del brote; 2) tratamiento para prevención de futuros brotes; 3) tratamiento sintomático.

1) Tratamiento de los brotes.

El uso de dosis altas de metilprednisolona (MTP) sigue siendo el estándar terapéutico para cualquier paciente con diagnóstico de un brote. 1000 mg al día por 5 a 7 días es lo típico¹⁵. Sin embargo, existe evidencia retrospectiva y ensayos clínicos con pocos pacientes y no controlados que sugieren que el tratamiento concomitante con plasmaféresis, con recambio de 15-20 ml/kg por día es mejor que la MTP sola, sobre todo en brotes severos¹¹. Cada vez es más frecuente ver esta conducta terapéutica. Adicionalmente, existe evidencia débil para el uso de IgIV cuando estas dos modalidades fallan. El uso de ciclofosfamida (CFM) se puede considerar en la falla terapéutica de pacientes que, sobre todo, combinan esta entidad con enfermedades autoinmunes sistémicas del tipo del LES¹¹.

2) Tratamiento para la prevención de recaídas:

Desde 1998, tras el uso de la azatioprina (AZT) en pacientes con NMO/TENMO, ha sido una modalidad de tratamiento inmunosupresor vía oral que sobrevive a la fecha. La AZT tiene una eficacia para la prevención de recaídas del 50%, aproximadamente. Su principal efecto adverso es hematológico, hepático y existe un riesgo bajo pero reconocido de linfoma secundario. Las dosis son típicamente

de 2 mg/kg divididas en 2 a 3 ocasiones diarias, pero algunos autores aumentan dicha posología hasta 3 mg/kg si existe resistencia¹⁶.

El micofenolato de mofetilo, también inhibidor de la proliferación de linfocitos por su actividad antipurínica en la síntesis del DNA, se creó como una alternativa a la AZT con menos efectos adversos y más eficacia. Esto aplica también para la NMO, en donde su disminución de la tasa anual de recaídas es de aproximadamente 60 a 70%.

Sin embargo, la terapia anti-CD20 con rituximab (RTX) se ha llevado el título de mayor capacidad de reducción de la tasa anualizada de recaídas (hasta 80%) dentro del rubro de los tres clásicamente usados en países en vías de desarrollo, con dosis de 1 gramo inicialmente, 1 gramo a los 15 días y posteriormente seguimiento con niveles séricos de células CD19 y CD20 o con repetición cada 6 meses. Dicha facilidad lo hace cómodo y con relativamente menos efectos adversos que los previamente descritos. A nivel nacional, existe su presencia en los programas federales de apoyo y en los sistemas de salud con mayor flujo de pacientes. Sin embargo, no tiene una aprobación actual para el tratamiento de la NMO por la FDA¹⁵.

El inebilizumab, un medicamento contra las células B, se une al CD19 en comparación con el RTX. Existe una ventaja teórica a nivel de la inducción de muerte y falta de proliferación de linfocitos B de este contra la terapia anti-CD20, y el ensayo clínico con el que fue aprobado por la FDA (N-Momentum), demostró

una ventaja significativa en comparación contra placebo para disminuir la latencia de una nueva recaída, entre otras cosas.¹⁶

La terapia anti-IL-6 ha demostrado en un ensayo clínico comparado contra AZT (Tocilizumab vs Azatioprina) una disminución de la tasa anualizada de recaídas y mejor tolerancia de efectos adversos a dosis de 8 mg/kg por períodos prolongados. A su vez, la vía subcutánea cuenta con la misma eficacia¹⁷.

Satralizumab, un nuevo anticuerpo contra IL-6 con mayor biodisponibilidad y por vía SC, ha sido aprobado en 2020 para la NMO por la FDA.

El eculizumab, un anticuerpo monoclonal que impide la conversión de C5 en C5a y C5b, finalmente alterando la formación del complejo de ataque de membrana (CAM) y disminuyendo la citotoxicidad derivada del complemento, ha sido puesto a prueba contra placebo en ensayos clínicos en los últimos años, con la aprobación para esta indicación en dosis semanales de 600 mg las primeras cuatro semanas por vía SC y 900 a 1200 mg cada 2 semanas por vía IV después de esto¹⁷.

Por último, tratamientos más recientes: Ublituximab (anti CD20), bevacizumab (inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG)), aquaporumab (anticuerpo contra AQP4, que impide que el anticuerpo patológico se una), entre otros, han demostrado cierta efectividad en este padecimiento.

3) Tratamiento sintomático.

El tratamiento sintomático ha avanzado poco en términos generales. Sin embargo, es en este rubro, a la fecha, en donde podemos incidir mucho para el aumento de la calidad de vida del paciente.

En el tratamiento del dolor, la calidad del mismo tiene un papel importante. El dolor neuropático suele ser tratado, de primera instancia, con medicamentos clásicamente conocidos como antiepilépticos, destacando a la Gabapentina y a la Carbamazepina por su mayor utilidad en estudios retrospectivos de pacientes con NMO/TENMO. Algunos pacientes requirieron dosis máximas y combinaciones de ambos. La amitriptilina es un medicamento a considerar cuando hay falla terapéutica y, si la sedación es una limitante, se ha utilizado la duloxetina con éxito¹¹.

Los trastornos vesicales por hipertonía y aumento de la contracción suelen requerir antimuscarínicos vía oral o inyecciones periódicas de toxina botulínica en la pared vesical. A su vez, la retención urinaria mayormente vista en trastornos medulares lumbo-sacros necesita de la cateterización ambulatoria intermitente (4 a 6 veces al día, dependiendo) y algunos pacientes responden con el uso de agonistas muscarínicos del tipo del betanecol.

En la fatiga y de manera similar al uso empírico y la evidencia retrospectiva en la EM, se puede utilizar modafinilo y metilfenidato con cierta utilidad. El deterioro cognitivo no tiene farmacoterapia demostrada a la fecha.

Pronóstico.

La recuperación de la visión depende en la mayoría de los casos de la severidad clínica del brote en cuestión: menos del 10% de los pacientes con un brote visual severo mejorarán a como estaban previo al ataque⁹. El apartado motor tiene reportes similares: ningún paciente con un ataque severo (EDSS > 6 o incapacidad de caminar más de 100 m con o sin asistencia) recupera su basal, pero se sabe que 80% o más pueden recuperar mucha funcionalidad, independientemente del tratamiento que se use.

Calidad de vida.

Es posible inferir que la discapacidad dada por la severidad de los brotes y las pobres oportunidades terapéuticas son uno de los principales factores que determinan una pobre calidad de vida en los pacientes con TENMO. Sin embargo, existen algunos estudios con datos interesantes: Meca-Lallana et al. encontró en un grupo de 71 pacientes que la severidad de los síntomas, el estigma, los trastornos depresivos, el dolor, fatiga y los problemas relacionados al área laboral son factores en común que afectan la calidad de vida de los pacientes con NMO/TENMO¹⁸. Otro estudio tipo encuesta y multicéntrico en Alemania investigó, en 166 pacientes, el impacto del dolor, la depresión y la calidad de vida en pacientes con NMO/TENMO¹⁹. Siendo una de las situaciones más frecuentes (prevalencia del 76%), su reconocimiento, caracterización y tratamiento suelen ser infravalorados y poco eficientes.

Finalmente, en 2019 se publicó un análisis de la calidad de vida desde la perspectiva del paciente por un grupo multidisciplinario de expertos en la NMO y desde múltiples hospitales en Estados Unidos de América²⁰. Se seleccionaron ítems de escalas previamente estandarizadas: SF-36 (impacto de los TENMO en salud física y emocional); escala MS QoL (intensidad de síntomas sexuales, vesicales, intestinales y dolorosos); y la escala del impacto del daño visual para las alteraciones visuales.

III. PROBLEMA

Debido a que la NMO podría considerarse una enfermedad rara, al presente en América Latina se desconoce absolutamente el impacto de esta enfermedad en la calidad de vida y experiencia personal de los pacientes que la padecen. Al ser una enfermedad con variaciones en su gravedad y frecuencia, pero alto grado de discapacidad, es importante conocer la calidad de vida, e impacto social y económico, en los pacientes mexicanos con este diagnóstico. El conocimiento basal de estas variables podría ser de utilidad en el futuro para seleccionar distintos *outcomes* en ensayos clínicos.

IV. HIPÓTESIS

a. Hipótesis de trabajo

Estrictamente no existe una hipótesis de trabajo, dado que este estudio es primordialmente descriptivo y todo análisis inferencial será claramente exploratorio. Podemos establecer una hipótesis de la siguiente manera:

- La calidad de vida de los pacientes con NMO/TENMO está afectada por el diagnóstico de esta enfermedad.

Hipótesis nula:

- La NMO no impacta significativamente sobre la calidad de vida de los pacientes mexicanos con NMO

Hipótesis alterna:

- La calidad de vida de los pacientes con NMO se ve disminuida de forma significativa por la enfermedad

V. OBJETIVOS

a. Objetivo principal:

Determinar el impacto de la NMO en la calidad de vida de los pacientes mexicanos

b. Objetivos secundarios/específicos:

- Determinar el impacto económico de la enfermedad en pacientes con NMO
- Describir las comorbilidades psiquiátricas y emocionales en pacientes con NMO

VI. JUSTIFICACIÓN

A pesar de la gravedad y alta discapacidad que pueden alcanzar los pacientes con NMO no existe ningún estudio previo en América Latina que explore el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida y sus diferentes dominios. Este proyecto contribuirá a definir el impacto en la población mexicana y, de forma secundaria, a nivel latinoamericano al enlazarse con otros centros.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a) DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, corte transversal.

b) Población de estudio

Población blanco: pacientes mexicanos con diagnóstico de NMO o TENMO.

Población elegible: Pacientes mexicanos con diagnóstico de NMO o TENMO en seguimiento en el INNN.

Población de estudio: Pacientes mexicanos con diagnóstico de NMO o TENMO en seguimiento en el INNN que acepten participar en la encuesta telefónica

c) Muestreo.

Método de muestreo: Por conveniencia, siguiendo las recomendaciones del International Clinical Consortium de la Guthy Jackson Charitable Foundation.

Tamaño de muestra: 66 pacientes.

Número total de sujetos (por grupo o brazo): 66 pacientes mexicanos. No se incluirá un grupo control.

Tamaño de efecto: Este es un estudio descriptivo.

Nivel de confianza: Para los resultados de frecuencias, el método de Clopper–Pearson se utilizará para generar intervalos de confianza del 95%.

Poder estadístico: Este es un estudio descriptivo. El tamaño muestral se eligió por conveniencia y no para tener un poder estadístico específico.

d) Criterios de selección

Inclusión

- I. Diagnóstico confirmado de NMO basado en los criterios del Panel Internacional (2015),
- II. Ambos géneros,
- III. Mayores de edad,
- IV. Residente en México,
- V. Aceptar participar en el estudio.

Exclusión

- I. Comorbilidades neuroinmunológicas, por ejemplo, esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes.
 - II. Sujetos que rechacen participar en el estudio.
- .
- .

Eliminación

- I. Sujetos que decidan no concluir el cuestionario.

Implementación de instrumento a evaluar:

- I. La encuesta se colocó vía telefónica en todos los casos. Se aplicó por un coordinador de estudio (A.G.S) en una sesión en todos los casos. Se permitió recibir ayuda de familiar o cuidador en caso de que fuera necesario.

Variables a estudiar:

-

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Calidad de vida	Percepción de un individuo de su situación de vida, puesto que en su	Calidad de vida de acuerdo con las diferentes dimensiones	Nominal	Ver <i>Anexo c</i>

	contexto de su cultura y sistemas de valores, en relación a sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones	contenidas en el <i>Anexo c</i>		
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Edad	Edad en años	Años de vida	Cuantitativa	
Grupo de edad	Permite diferenciar NMO de inicio tardío	I = <30 años II = 30 años o más	Nominal	
Escolaridad	Último nivel de año escolar obtenido	I Primaria II Secundaria III Preparatoria	Nominal	

		IV Graduado/postgrado		
Tasa anualizada de recaídas	Número de recaídas por la enfermedad	Número de recaídas de la enfermedad / años de enfermedad	Cuantitativa	Ver Definición operacional.
Discapacidad	Grado de afección neurológica	Grado de discapacidad de acuerdo a la escala modificada de Kurtze	Cuantitativa	EDSS (0-10)

VIII. PLAN ESTADÍSTICO

a. Descriptivo

Se realizó un escrutinio de los pacientes candidatos por los investigadores . Su contacto telefónico fue en base al número registrado al darse de alta como pacientes del instituto. Posterior a una explicación sobre lo que consiste el proyecto, así como los posibles riesgos y beneficios asociados, se le da la información sobre la posibilidad de retirarse del estudio en el momento deseado. Una vez que el paciente otorgaba el consentimiento verbal se procedió a la encuesta vía telefónica, con una duración aproximada de 30 minutos. Al finalizar se facilitó un número de contacto del investigador en caso de dudas o que el paciente decida retirarse del estudio.

b. Analítico(inferencial)

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas, así como medias con DE o medianas con IQRs para variables continuas, dependiendo de la distribución. El método de Clopper–Pearson se utilizó para generar intervalos de confianza del 95%. Se utilizaron las pruebas de correlación de Pearson o Spearman para variables, según su distribución. Se utilizó SPSS v.24 para todos los análisis.

Material

1. Recursos humanos

#	Nombre	Funciones delegadas
1	Teresita Corona Vázquez	Supervisión, análisis de resultados
2	Guillermo Delgado García	Supervisión, análisis de resultados, redacción
3	Enrique Gómez Figueroa	Obtención de datos, análisis de resultados, redacción
4	José Flores Rivera	Supervisión, análisis de resultados
5	Verónica Rivas Alonso	Supervisión, análisis de resultados
6	Alexis García Sarreón	Obtención de datos, análisis de resultados, redacción.

2. Recursos materiales

El presente estudio no representa gastos adicionales para la institución como centro hospitalario. Los recursos materiales fueron cubiertos por el equipo de investigación y fueron basados principalmente en medios electrónicos para el vaciado de datos.

3. Procedimiento de obtención consentimiento informado

Al tratarse de una entrevista telefónica, el consentimiento se obtuvo de forma verbal.

4. Seguridad y reporte de eventos adversos

Debido a su naturaleza, no hubo riesgos específicos ni eventos adversos esperados en asociación con este estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la normatividad mexicana, este proyecto es una **investigación sin riesgo**, dado que no se emplean técnicas ni métodos que intervengan o modifiquen intencionadamente las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los participantes.

Al tratarse de una entrevista telefónica -con el objetivo de disminuir la exposición presencial en tiempos de pandemia-, el consentimiento se obtuvo de manera

verbal. Los participantes fueron libres de salir de la entrevista o dejarla en el momento que lo desean de forma expresa. Los datos personales se mantuvieron en el anonimato y son resguardados bajo un número de registro de participante.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

1. Estudio no patrocinado.
2. Recursos económicos con los que se cuenta:

Los investigadores desarrollaron y financiaron toda la parte operativa del proyecto, ya se cuenta con licencia para los paquetes estadísticos.

IX. RESULTADOS.

Sexo, raza y etnicidad.

Nuestra población total fue de predominio femenino (n=55, 83.4%, edad mediana: 46.5, IQR: 31 – 52.2 años). Sólo se obtuvieron datos de personas étnicamente mexicanas mestizas (100%), todos hispanoblantes.

Educación.

49.3% pudieron completar la primaria o secundaria. 22.4% tiene una carrera técnica y la minoría (20.9%) tuvo licenciatura o maestría. En contraste con la encuesta norteamericana que fue por medio de internet, es esperable que la población tenga una desviación hacia el menor nivel educativo con encuestas telefónicas.

Estado del empleo.

Aproximadamente el 35.8% de nuestra población reportó tener un empleo actualmente, con horarios que rebasaban las 40 horas en el 27% de ellos, y más de 30 horas en el 34.6% de ellos.

No fue común que la respuesta fuera que estuvieran buscando activamente trabajo (3%) y sí predominó un estado de “estar discapacitado” en la mayoría de dichas respuestas (19%, n= 13) y sobretodo de trabajar en el hogar (31.3%, n=21).

Ingreso económico.

El ingreso económico más frecuente de nuestra muestra fue de entre \$50,000.00 - \$74,999.00 anuales. Un porcentaje de 10.5% reportó ganar menos de \$20,999.00 anualmente.

Vivienda e hijos.

Todos los pacientes viven en México. La distribución de estados predomina para la porción central y del sur del país, por ser este un centro de referencia de la capital del país. El estado modal fue la ciudad de México. La mayoría de los participantes viven con sus hijos (49.3%, n=33); 32 con su pareja (47.8%); Otros familiares ocuparon el 37.3% y sólo el 3% (2 pacientes) viven solos. El uso de ayuda institucional o asistencia profesional fue bajo (3%).

Necesidad de ayuda para completar la entrevista.

15% de pacientes recibieron ayuda para completar la encuesta. Todos aceptaron participar en estudios similares en el futuro.

Calidad de vida.

Salud emocional y física

Los valores se pueden visualizar en la tabla 1. En salud física, hay un claro predominio en el porcentaje de pacientes que sienten limitación o tienen dificultades para el desempeño de tareas específicas, sobre todo que podían hacer antes sin dificultad (74.2% vs 25.8% y 72.7% vs 27.3%, respectivamente).

La percepción de los ítems en la salud emocional se distribuyo con cierta equiparabilidad.

Tabla 1. Salud física y emocional.

Item evaluado	Si (%)	No (%)
Salud física		
Redujo la cantidad de tiempo que podía dedicarle al trabajo u otras actividades	54.5	45.5
Alcanzó menos logros que los deseados	62.1	37.9
Se sintió limitado en la clase de trabajo o de otras actividades que puede realizar	74.2	25.8
Tuvo dificultad para desempeñar el trabajo u otras actividades.	72.7	27.3
Salud emocional		
Redujo la cantidad de tiempo que podía dedicarle al trabajo o a otras actividades.	53	47
Alcanzó menos logros que los deseados.	57.6	42.4
No realizó el trabajo u otras actividades con el cuidado habitual.	53.8	46.2

Basado en el rol de las limitaciones debidas a problemas físicos y emocionales, más de la mitad de los pacientes recaen dentro de una de las siguientes tres categorías: 22 (33.3%) se clasificaron como no saludables física o emocionalmente; 10 (15.1%) como física y emocionalmente saludables y 4 (6%) como emocionalmente saludables, pero físicamente no (grupo de pacientes resilientes). El resto (n=30, 45.4%) presentó diferentes cobinaciones de las subescalas en SF-36.

Experiencias específicas de los NMO/TENMO.

Impacto de la enfermedad en la calidad de vida.

Impactos específicos en tabla 2. En promedio, tener NMO/TENMO supone un efecto negativo en la calidad de vida (mediana = 4.0, IQR: 3 – 6; escala tipo Likert de 6 puntos [1 = para nada afectada, 6 = muy afectada]) 60 % reportaron afectación en la calidad de vida. Más de un cuarto de los participantes (25.7% reportaron una afección severa de la calidad de vida por tener NMO/TENMO. El dolor no fue un síntoma intenso en promedio (2.83 ± 1.49 , escala 1 – 6 [1 = para nada afectada, 6 = muy afectada]). La minoría de nuestros pacientes (n=27) pudieron responder sobre la afectación de su carrera profesional (promedio = 3.50 ± 2.19 . escala 1 – 6 [1 = para nada afectada, 6 = muy afectada]). En general, no fue común que existiera afectación significativa para la decisión de tener hijos. La repercusión de los problemas vesicales o intestinales en la vida diaria y del trabajo o actividades del día a día fueron por lo menos moderadas (Tabla 2). Se reportó una neutralidad promedio en el ítem de satisfacción sexual (promedio 2.91

± 1.41 , escala 1 – 5 [1 = Muy insatisfecho; 3 = Ni satisfecho ni insatisfecho; 5 = Muy satisfecho]). El impacto de la enfermedad en la vida social, personal y familiar fue importante.

Tabla 2.

Impacto comparativo y determinantes de NMO/TENMO en la calidad de vida.

Determinante	Rango	Promedio	DE
Calidad de vida general	1 - 6	4.02	1.59
Dolor corporal	1 - 6	2.83	1.49
Afectación a la carrera profesional	1 – 6	3.50 (n=27)	2.19
Afectación de la decisión de tener hijos	1 - 10	3.98	2.66
Problemas específicos de TENMO/NMO			
Problemas vesicales/intestinales que interfieren con actividades diarias.	1 – 5	2.30	1.62
Afección del trabajo/actividades realizadas día con día.	1 – 5	2.36	1.37
Satisfacción en la función sexual.	1 – 5	2.91	1.41
Relaciones personales y sociales			
Vida social	1 - 10	3.42	2.15
Relaciones personales y familiares	1 – 10	3.98	2.66

Síntoma inicial.

El síntoma inicial más común fue dificultad para caminar de cualquier causa, reportada por hasta el 82% de los pacientes (tabla 3). El 50% de nuestros participantes tuvieron problemas visuales como síntoma inicial, y el 40% síntomas sensitivos (entumecimiento, hormigueo, otras). El hipo prolongado se presentó en el 15% de nuestra muestra.

Precisión del diagnóstico inicial.

Hasta un 74.2% de los pacientes reportaron un diagnóstico inicial distinto a NMO/TENMO (tabla 4). Los más frecuentes fueron Esclerosis Múltiple (43.3%), Neuritis Óptica (19.4%) y Mielitis Transversa (14.9%) (tabla 3). 19.4% de los participantes (n=13) reportaron otros síntomas: 4 (7.6%) trastorno de ansiedad, 3 con cuadro gastrointestinal no específico (5.7%), 2 con síndrome de Guillain-Barré (3.8%) y el resto se reportó 1 cada uno (migraña, retinitis, fiebre tifoidea, enfermedad cardíaca no especificada).

Tabla 3. Síntomas y diagnósticos del episodio inicial de la enfermedad.

	Cantidad	Porcentaje
Síntoma inicial.		
Entumecimiento/hormigueo	27	40.3
Dificultad para caminar	55	82.1
Problemas visuales	33	49.3
Dolor	26	38.8
Fatiga	9	13.4

Problemas vesicales	4	6
Parálisis	17	25.4
Espasticidad/calambres	5	7.5
Problemas intestinales	5	7.5
Vómito/náusea prolongados	6	9
Problemas cognitivos	3	4.5
Problemas emocionales	1	1.5
Hipo prolongado	10	14.9
Hipersomnias diurna	1	1.5
Depresión	6	9
Insomnio	5	7.5
Disfunción sexual	2	3
Otro	4	6

Tabla 4. Precisión del diagnóstico inicial.

	Cantidad	Porcentaje
Diagnóstico inicial		
Esclerosis Múltiple	29	43.3
Neuritis Óptica	13	19.4
Mielitis Transversa	10	14.9
Depresión	7	10.4
LES	8	11.9

Cáncer	6	9
Stroke	0	NA
Sarcoidosis	1	1.5
Déficit vitaminas	1	1.5
EMDA	0	NA
Fístula AV	0	NA
Derrame	0	NA
LMP	0	NA
Vasculitis	0	NA
Otros	13	19.4
Ninguna	14	20.9

Demografía y estado serológico.

Los participantes tenían una mediana de edad de 46.50 (rango intercuartil = 31 – 56). La mayoría fueron NMO (87.9%) vs TENMO (12.1%).

Retraso en el diagnóstico y en el tratamiento.

El tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico correcto fue desde 0 (diagnóstico inmediato) hasta 25 años (mediana = 12 meses, rango intercuartil = 4.75 – 39). El tiempo desde dicho diagnóstico al tratamiento fue de 0 días hasta 3 años (mediana 11.71 semanas, rango intercuartil 1 – 12).

Eficacia percibida del tratamiento actual.

El puntaje o calificación percibido de la efectividad del tratamiento actual fue de 8.68 ± 1.86 (n = 56, escala 1 – 10; 1 = para nada efectivo, 10 = muy efectivo) en promedio. El medicamento más común fue RTX (n= 37, 58.2%) y después AZT (n=11, 16.4%). El que más reporto eficacia percibida fue el RTX (promedio 9.59). La cantidad de participantes reportando no estar bajo ningun tratamiento fue de 11 (16.4%).

Preocupaciones sobre las opciones terapéuticas.

Un total de. 28 participantes (50%) reportaron tener preocupaciones sobre los tratamientos que usan, sobre todo por los efectos adversos a largo plazo (16.4%) y por no ser efectivo para la fatiga o dolor asociados con NMO/TENMO (7.5%). 6 pacientes cambiaron de medicamentos en el estudio por decisión propia, 3 de ellos por efectos adversos y 2 por embarazo. 1 de ellos refirió cambiarlo debido a costos. Añadido a esto, la mayoría de los participantes (69.6%) estuvieron de acuerdo en que la NMO/TENMO los hacía sentir inseguros sobre su futuro (mediana 4, IQR: 3 – 5; escala tipo Likert de 5 puntos [1 = muy en desacuerdo, 5 = muy de acuerdo]).

Impacto de las recaídas

Tabla 5.

Sólo 1 paciente reportó no tener recaídas. 21 pacientes (32.3%) han tenido 6 o más, siendo 16% el número máximo en un solo pacientes. 32% de estas recaídas no requirieron hospitalización, pero hasta 20% ha tenido 3 o más recaídas con

hospitalización. En el último 20 participantes (30.7%) tuvieron recaídas (21.5% con 1; 4.6% con 2, 3.1% 3 a 5). 1 paciente reportó más de 6 recaídas en el último año. La duración promedio de cada recaída fue de 2 a 4 semanas, pero hasta el 21% de los pacientes tuvieron recaídas con duraciones mayores a 3 meses. Las recaídas se trataron en su mayoría con esteroides (26.9%) y PLEX (7.5%).

Tabla 4. Perfil de recaídas total y anual de los participantes.

Frecuencia de recaídas	0	1	2	3-5	6+
Recaídas tenidas alguna vez					
Recaídas en total	1	16	11	15	22
Recaídas con hospitalización	22	18	12	8	5
Recaídas en el último año					
Recaídas en total	45	14	3	2	1
Recaídas con hospitalización	53	10	1	1	0
No. Visitas a urgencias	42	15	3	3	0
Duración de la recaída	Cantidad			Porcentaje	
1 – 7 d	10			13.8	

1 – 2 s	12	18.5
2 – 4 s	12	18.5
1 – 2 m	17	26.2
3 – 4 m	6	9
5 – 6 m	6	9
> 6 m	2	3

Experiencias con servicios y servidores de salud.

Los médicos inicialmente más visitados fueron los médicos de primer contacto (50.8%) y oftalmólogos (33.8%). La referencia a un especialista más común fue con un neurólogo no especialista en NMO/TENMO (30.8%). Hasta el 17% fueron referidos a neurólogos con alta especialidad en NMO. El médico que dio el diagnóstico fue el neurólogo especialista en NMO en el 52.3% de las ocasiones y el neurólogo no especialista en 35.4%. Esto, considerando el centro de atención de la muestra en cuestión, siendo un centro de referencia con múltiples especialidades derivadas de las neurociencias.

La frecuencia de visita al médico encargado fue de cada 6 meses el 70% de las ocasiones.

Carga económica de la enfermedad

Costos atribuidos a la enfermedad.

La carga atribuida a los costos por la enfermedad ranqueada en una escala de 1 a 10 fue de 7.60 ± 2.5 (escala 1 – 10; 1 = No son una carga, 10 = son una carga importante) en promedio. Más de un tercio de los participantes (39.3%) cree que sus gastos mensuales derivados de la enfermedad son una carga muy significativa. Los gastos del bolsillo del paciente y las cantidades de los respondedores se pueden ver en la tabla 5. La principal categoría de gasto fueron los costos por viaje al instituto (mediana = \$2,250). En nuestra muestra, es importante destacar que los datos van desde el gasto nulo hasta cantidades importantes debido a la desproporción de personas con seguro global tipo INSABI (Instituto de Salud para el Bienestar), el cual desde hace 2 años cubre los gastos de la gente sin derechohabencia a otros sistema de salud públicos. Esto da valores en general que se derivan en gastos primordialmente en el área de el transporte a la clínica.

Costos totales.

Los gastos totales de nuestra cohorte fueron \$2,351,849. Lo que más causa gastos en terminos generales fueron los medicamentos de prescripción (\$1,272,032).

Tabla 5.

Costos y gastos por NMO/TENMO en pesos mexicanos.

Gastos	N	Mínimo	Máximo	Mediana
individuales				
Medicamentos	65	\$0	\$250,000	\$15

Viaje a Instituto	62	\$0	\$15,000	\$2250
Urgencias	61	\$0	\$40,000	\$0
Hospitalizaciones	61	\$0	150,000	\$0
Suministros médicos	61	\$0	\$0	\$0
Cuidador	61	\$0	\$6,000	\$0
Otros	55	\$0	\$3,000	\$0
Categoría del gasto	Gasto total de respondedores		No. De respondedores	
Medicamentos	\$1,272,032		65	
Urgencias	\$135,003		62	
Hospitalización	\$590,003		61	
Viaje a instituto	\$226,411		61	
Cuidadores	\$125,400		61	
Suplementos médicos	\$0		61	
Otros	\$3,000		55	
Muestra total	\$2,351,849		66	

Análisis de correlación.

En la tabla 6 se muestra la correlación entre ítems importantes derivados de la encuesta.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1. Edad																				
2. AQP4(+)	0.104																			
3. SF_a*	0.092	0.127																		
4. SF_b*	0.126	0.093	0.793																	
5. SF_c*	-0.73	-0.006	0.506	0.611																
6. SF_d*	0.148	-0.019	0.534	0.504	0.573															
7. SE_a+	0.081	-0.07	0.421	0.392	0.279	0.514														
8. SE_b+	0.171	-0.037	0.448	0.53	0.406	0.576	0.666													
9. SE_c+	0.04	-0.065	0.473	0.571	0.474	0.502	0.629	0.785												
10. Impacto calidad de vida	-0.022	-0.235	0.312	0.295	0.203	0.135	0.267	0.264	0.415											
11. Impacto trabajo	0.567	-0.087	0.5	0.356	0.02	0.034	-0.036	0.031	-0.36	0.34										
12. Dolor	0.241	0.035	0.361	0.305	0.3	0.278	0.148	0.208	0.304	0.288	0.488									
13. Problemas vejiga/intestino	0.166	0.063	0.498	0.374	0.444	0.371	0.245	0.24	0.289	0.475	0.626	0.59								
14. Disfunción sexual	-0.01	-0.021	-0.106	-0.068	-0.318	-0.119	-0.061	0.008	-0.057	-0.027	-0.236	-0.004	-0.104							
15. Decisión hijos	-0.558	-0.076	0.155	0.118	0.232	0.011	-0.119	-0.034	0.087	0.077	-0.269	-0.118	-0.116	-0.104						
16. Impacto vida social	-0.107	-0.01	-0.328	-0.209	-0.234	-0.112	-0.055	-0.078	-0.213	-0.311	-0.418	-0.404	-0.502	0.166	-0.232					
17. Impacto vida personal	-0.264	0.242	-0.159	-0.108	-0.068	-0.023	-0.103	-0.096	-0.197	-0.349	-0.399	-0.343	-0.291	0.053	0.106	0.259				
18. Inseguridad futuro	0.049	-0.023	0.306	0.287	0.357	0.091	0.15	0.077	0.221	0.399	0.198	0.198	0.224	-0.114	0.037	-0.172	-0.179			
19. Tx efectivo	-0.114	-0.197	-0.281	-0.423	0.325	-0.349	-0.238	-0.121	-0.272	-0.236	-0.2	-0.251	-0.311	0.134	0.16	0.245	0.138	0.057		
20. Tx inquietud	-0.018	-0.227	0.106	0.036	0.119	0.192	0.142	0.071	-0.019	0.197	-0.074	0.301	0.161	0.11	-0.026	0.011	-0.07	0.103	-0.098	
21. Impacto económico	-0.075	0.021	0.277	0.315	0.119	0.232	0.283	0.343	0.289	0.33	0.183	0.103	0.353	-0.037	-0.002	-0.233	-0.139	0.016	-0.129	-0.159

Tabla 6. Correlación de Spearman entre variables sobresalientes. Los ítems significativos se muestran en negritas. Las correlaciones se codifican numéricamente: positivas desde tono rosa/naranja leve a naranja fuerte (para asociaciones leves a fuertes, respectivamente); negativas desde tonos verdes leves a fuertes, con misma codificación.

*SF = Salud física.

- Ítem a = Redujo cantidad de tiempo para dedicarle a un trabajo.
- Ítem b = Alcanzó menos logros que los deseados.
- Ítem c = Se sintió limitado en la clase de trabajo.
- Ítem d = Dificultad para desempeñar el trabajo.

+ SE = Salud emocional

- Ítem a = Redujo la cantidad de tiempo para dedicarle a un trabajo.
- Ítem b = Alcanzó menos logros que los deseados.

Ítem c = No realizó algún trabajo con el cuidado habitual.

X DISCUSIÓN

Los estudios sobre la calidad de vida en personas con NMO/TENMO en Latinoamérica son escasos. El conocimiento de los problemas médicos, personales y sociales que enfrentan los pacientes con esta enfermedad es de suma importancia tanto para la atención dentro del consultorio como para el desarrollo de variables pragmáticas como desenlaces en los ensayos clínicos terapéuticos.

Este estudio deriva la metodología de un estudio estadounidense publicado por el Dr. Beekman y colaboradores²⁰ que toma variables de escalas estandarizadas a nivel internacional para el impacto de la enfermedad en la salud física y emocional (SF-36); dolor, función vesical e intestinal, así como función sexual (escala MSQoL); y el grado de afección visual (escala del impacto del daño visual).

Nuestra muestra, como la mayoría, tuvo un predominio femenino (83.4%). El 100% se identificaron como mexicanos mestizos. Como es de esperarse en países en vías de desarrollo, casi la mitad completo la secundaria y no continuó sus estudios. A su vez, el acceso a internet no es global y marca una pauta importante entre este estudio y el publicado por Beekman et al, en donde sólo 1 de

los participantes fue entrevistado vía telefónica. En nuestra muestra, la totalidad de los participantes fue entrevistada vía telefónica, método más generalizado entre los diversos estratos socioeconómicos.

La calidad de vida se percibe como deteriorada en la mayoría de los participantes. Esta percepción disminuida de calidad de vida se correlacionó con peores puntuaciones en los ítems de salud física y emocional, así como con el grado de afección visual, el dolor y los problemas vesicales/intestinales. También existió una correlación entre menor calidad de vida percibida y una disminución en la calidad de las relaciones sociales, familiares y personales entre los sujetos, así como con una relación inversa con la cantidad de carga que representan los gastos derivados de la enfermedad (rho de Spearman: 0.33).

En términos generales, la salud emocional representó un problema para los pacientes en poco más de la mitad de los casos. El tamizaje de la comorbilidad psiquiátrica va más allá del interrogatorio aquí realizado, ya que existe evidencia previa de la alta comorbilidad psiquiátrica (45% de los casos), principalmente con trastornos del ánimo y con una proporción de ideación suicida mayor a pacientes con Esclerosis Múltiple²¹. La percepción negativa del apartado emocional se correlacionó leve, pero positiva y significativamente, con el impacto económico de la enfermedad.

La edad aumentada sólo se asocio con el impacto en la incapacidad de tener trabajo, pero la salud física, emocional, visual y vesical/intestinal estuvieron

igualmente afectadas entre todos los rangos de edad. Esto muestra la mayor dependencia de la actividad de la enfermedad y la cantidad y severidad de los brotes en la NMO, en comparación con, por ejemplo, el fenotipo clínico de la EM, en donde la progresión es invariablemente relacionada a la cantidad de años con la enfermedad y, por ende, a la edad de la persona. Esto ha sido demostrado previamente²².

La imprecisión diagnóstica alcanzó el 80%. La mayoría de nuestros pacientes acudieron primero a médicos de primer contacto u oftalmólogos con síntomas iniciales que podrían sugerir EM, principal diagnóstico distinto y erróneo en nuestra población y en la mayoría de las mismas²³. Esto aún representa un problema importante, ya que algunos de los tratamientos modificadores de la enfermedad para la EM se han asociado con empeoramiento clínico en NMO/TENMO. A su vez, las NMO/TENMO son uno de los principales diagnósticos diferenciales de la EM²⁴.

Un síntoma inicial en el 80% de los casos fue la dificultad para caminar, interpretada desde cualquier contexto: motor, inestabilidad, sensitivo, etc. El hipo se presentó en el 15% de nuestros participantes, similar a estudios previamente publicados en el contexto de NMO no óptico-espinal²⁵.

El retraso diagnóstico ha sido claramente disminuido desde la publicación de los criterios diagnósticos actualizados. Nuestra muestra tuvo una mediana de retraso de 12 meses, la cual es baja, sin embargo, existe el sesgo de referencia, pues los

pacientes aquí son valorados por médicos neurólogos con especialidad o no en NMO/TENMO. La mediana de inicio de tratamiento también fue corta (11.71 semanas), motivado por las mismas razones. RTX fue claramente mejor percibido en eficacia que el resto de las opciones y también fue el mayormente usado (38% de los casos). Hasta el 16.4% de nuestros pacientes reportaron no estar recibiendo ningún tratamiento durante la encuesta, lo cual adjudican a costos y a poca accesibilidad a los mismos en instituciones públicas debido a restricciones epidemiológicas por la pandemia. Pocos pacientes mostraron inquietud acerca de los tratamientos en general, sobre todo relacionado a los efectos adversos a largo plazo y dicha preocupación se asoció con la presencia de dolor.

El número de participantes reportando seis o más recaídas fue desproporcionadamente alto (21 pacientes = 32.3%) en comparación con otros estudios¹⁰. El número de recaídas se correlacionó positivamente con la latencia diagnóstica, estableciendo la relevancia para el control de la enfermedad temprano en la enfermedad. No pudimos demostrar una asociación clara o significativa entre el número de recaídas y la percepción deteriorada de la salud mental, lo cual hace relevante teorizar que incluso un número pequeño de recaídas puede estar correlacionado con disfuncionalidad en esta enfermedad.

El impacto económico de la enfermedad, estimado en percepción de carga, se asoció a mayor discapacidad física y emocional, problemas vesicales/intestinales y a peor puntaje en calidad de vida. El costo de los medicamentos en los casos sin seguridad social y los costos de viajes fueron los principales ítems afectados. Esto

demuestra que, la NMO/TENMO va más allá del apartado físico, emocional o social, siendo una cuestión económica sumamente complicada en esta población.

XI CONCLUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que la calidad de vida de los pacientes con NMO/TENMO se deteriora principalmente en los apartados de discapacidad física, emocional, dolor, disfunción vesical/intestinal y alteraciones visuales. Este deterioro tiene un impacto en la capacidad de encontrar y mantener un trabajo, continuar ejerciendo su carrera, cambios en la decisión de tener hijos y mayor preocupación sobre el futuro. Los factores asociados a estos desenlaces adversos son: la falta de precisión diagnóstica y el retraso que esto provoca en el inicio terapéutico, haciendo énfasis en el pobre reconocimiento de la ambigüedad sintomática por los médicos no dedicados a las neurociencias; la falta de acceso a medicamentos y el impacto económico de la enfermedad. Los programas para el apoyo federal en recursos terapéuticos han aumentado la probabilidad de recibir medicamentos eficaces en NMO/TENMO, sin embargo, esto representa la realidad para un porcentaje pequeño de la población con la enfermedad. Este reconocimiento de la problemática real de los pacientes con NMO/TENMO sugiere enfocar los esfuerzos en estudios propectivos en factores de riesgo, implementación de métodos de diagnóstico temprano y tratamientos inmunosupresores y dirigidos a los síntomas que, entre otras cosas, representan un deterioro a la calidad de vida de quienes los sufren.

XII REFERENCIAS

1. Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*. 2021;96(2):59-77. doi:10.1212/WNL.0000000000011153
2. Mireles-Ramírez MA, Cortes-Enríquez F, Valdivia-Tangarife ER, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder in Western Mexico. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;61(November 2021). doi:10.1016/j.msard.2022.103733
3. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona V T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol*. 2008;255(5):710-715. doi:10.1007/s00415-008-0781-2
4. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020;11(June):1-13. doi:10.3389/fneur.2020.00501
5. Kim SH, Mealy MA, Levy M, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2018;91(22):E2089-E2099. doi:10.1212/WNL.0000000000006574
6. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. doi:10.1186/s12974-021-02249-1
7. Ma X, Kermodé AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: Understanding,

- treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol.* 2020;348(600):577387. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577387
8. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27(May 2018):412-418. doi:10.1016/j.msard.2018.12.002
 9. Singh N, Bhatia R, Bali P, et al. Clinical features, gender differences, disease course, and outcome in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021;24(2):186-191. doi:10.4103/aian.AIAN_334_20
 10. Khalilidehkordi E, Clarke L, Arnett S, et al. Relapse Patterns in NMOSD: Evidence for Earlier Occurrence of Optic Neuritis and Possible Seasonal Variation. *Front Neurol.* 2020;11(June):1-8. doi:10.3389/fneur.2020.00537
 11. Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Early indicators of relapses vs pseudorelapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2016;3(5). doi:10.1212/NXI.0000000000000269
 12. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):195-200. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.001
 13. Wang J, Liu J, Li R, Wang C. Research and progress on biomarkers of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Recept Signal Transduct.* 2021;41(5):417-424. doi:10.1080/10799893.2020.1830109
 14. Clarke L, Arnett S, Lilley K, Liao J, Sandeep Bhuta |, Broadley SA. Towards PET imaging of the dynamic phenotypes of microglia. *Clin Exp Immunol.* 2021;206:282-300. doi:10.1111/cei.13630

15. Xie Q, Sun M, Sun J, Zheng T, Wang M. New progress in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder with monoclonal antibodies (Review). *Exp Ther Med.* 2020;21(2). doi:10.3892/etm.2020.9579
16. Cacciaguerra L, Tortorella P, Rocca MA, Filippi M. Targeting Neuromyelitis Optica Pathogenesis: Results from Randomized Controlled Trials of Biologics. *Neurotherapeutics.* 2021;18(3):1623-1636. doi:10.1007/s13311-021-01055-0
17. Romeo AR. Recent advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(3):233-239. doi:10.1097/BOR.0000000000000791
18. Meca-Lallana Rocío Gómez-Ballesteros Francisco Pérez-Miralles Lucía Forero María Sepúlveda Carmen Calles María L Martínez-Ginés Inés González-Suárez Sabas Boyero Lucía Romero-Pinel A JE, Sempere Virginia Meca-Lallana Luis Querol Lucienne Costa-Frossard Daniel Prefasi Jorge Maurino Angel P. Impact of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder on Quality of Life from the Patients' Perspective: An Observational Cross-Sectional Study. doi:10.1007/s40120-022-00356-6
19. Ayzenberg I, Richter D, Henke E, et al. Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody-Seropositive Patients. Published online 2021. doi:10.1212/NXI.0000000000000985
20. Beekman J, Keisler A, Pedraza O, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2019;6(4):1-14. doi:10.1212/NXI.0000000000000580

21. Fernández VC, Alonso N, Melamud L, Villa AM. Psychiatric comorbidities and suicidality among patients with neuromyelitis optica spectrum disorders in Argentina. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;19(July 2017):40-43. doi:10.1016/j.msard.2017.11.002
22. Levy M, Haycox AR, Becker U, et al. Quantifying the relationship between disability progression and quality of life in patients treated for NMOSD: Insights from the SAKura studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;57(June 2021):103332. doi:10.1016/j.msard.2021.103332
23. Fujihara K, Palace J. Neuroimmunology: Towards more-accurate diagnosis in neuromyelitis optica. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(12):679-681. doi:10.1038/nrneurol.2014.216
24. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. *Neurology*. 2016;87(13):1393-1399. doi:10.1212/WNL.00000000000003152
25. Li R, Lu D, Li H, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with non opticospinal manifestations as initial symptoms: a long-term observational study. *BMC Neurol*. 2021;21(1):1-10. doi:10.1186/s12883-021-02059-1