



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TÍTULO:

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS CON
RECURRENCIA EN PACIENTES CON ESPECTRO DE NEUROMIELITIS
ÓPTICA EN EL HOSPITAL “ANTONIO FRAGA MOURET” CMN LA RAZA.”**

TESIS

PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ FRANCISCO ISAAC SANTILLÁN GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS

DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN



CIUDAD DE MÉXICO 2021



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 MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO NACIONAL
“LA RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

DRA. LETICIA MARTHA HERNÁNDEZ JUÁREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

DR. JOSÉ FRANCISCO ISAAC SANTILLÁN GONZÁLEZ
RESIDENTE DE NEUROLOGIA CLINICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

No de Protocolo: R-2023-3501-016

ÍNDICE

ABSTRACT.....	4
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	42

ABSTRACT

INTRODUCTION

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune disorder of the central nervous system (CNS) mediated by antibodies against aquaporin-4 (AQP4-Abs) with a mainly recurrent course. Relapses are usually severe and can cause permanent disability. Some factors have been identified that influence the frequency of relapses.

OBJECTIVE

To determine the risk factors associated with NMOSD relapse in our population.

MATERIAL AND METHODS

We analyzed the clinical records of 108 patients with a diagnosis of NMOSD treated for 10 years in our hospital. Through univariate and multivariate inferential analysis, we determined the relationship of factors such as sex, comorbidity with autoimmune diseases, age of disease presentation, AQP4-Abs seropositivity, clinical presentation and supportive treatment, with risk of relapse.

RESULTS

Most of the patients relapsed within the first 20 months of disease onset. Identified risk factors were age <45 years (OR 2.4, p 0.040, CI 1.04-5.84), AQP4-Abs positivity (OR 3.8, p 0.021, CI 1.23-12.16); unilateral optic neuritis as a form of presentation (OR 7.03, p 0.003, CI 1.96-25.10). The use of rituximab as maintenance treatment was a protective factor for relapse (OR 0.115, p 0.0001, CI 0.03-0.63).

CONCLUSION

Supportive treatment is the main risk factor associated with relapse. The use of rituximab is associated with a very low risk, while others, such as starting with

unilateral optic neuritis, are associated with a risk of recurrence up to 7 times higher.

KEYWORDS

NMOSD, clinical features, risk factors, recurrence.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central (SNC) mediado por anticuerpos contra aquaporina-4 (AQP4-Abs) con evolución principalmente recurrente. Las recaídas suelen ser severas y pueden causar discapacidad permanente. Se han identificado algunos factores que influyen en la frecuencia de recaídas. **OBJETIVO:** Determinar los factores de riesgo asociados a recaída de NMOSD en nuestra población. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Analizamos el expediente clínico de 108 pacientes con diagnóstico de NMOSD atendidos durante 10 años en nuestro hospital. Mediante análisis inferencial univariado y multivariado determinamos la relación de factores como sexo, comorbilidad con enfermedades autoinmunes, edad de presentación de la enfermedad, seropositividad de AQP4-Abs, forma de presentación clínica y tratamiento de sostén, con riesgo de recaída. Análisis estadístico: Estadística descriptiva e inferencial. **RESULTADOS:** La mayoría de los pacientes recayó en los primeros 20 meses de inicio de la enfermedad. Los factores de riesgo identificados fueron edad <45 años (OR 2.4, p 0.040, IC 1.04-5.84), positividad de AQP4-Abs (OR 3.8, p 0.021, IC 1.23-12.16); neuritis óptica unilateral como forma de presentación (OR 7.03, p 0.003, IC 1.96-25.10). El uso de rituximab como tratamiento de sostén fue factor protector de recaídas (OR 0.115, p 0.0001, IC 0.03-0.63). **CONCLUSIÓN:** El tratamiento de sostén es el principal factor de riesgo asociado con recaída. El uso de rituximab se asocia con un riesgo muy bajo, mientras que otros como el inicio con neuritis óptica unilateral se asocian con riesgo de recurrencia hasta 7 veces mayor.

PALABRAS CLAVE

NMOSD, características clínicas, factores de riesgo, recurrencia.

INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) es un trastorno autoinmune, inflamatorio y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que afecta con mayor frecuencia los nervios ópticos y la médula espinal. Fue descrita por primera vez en 1870 por Thomas Clifford Allbutt, quien reportó la asociación entre neuritis óptica unilateral y mielitis. Fue en 1894 que Eugene Devic y su estudiante Fernand Gault describieron 16 pacientes que presentaron pérdida unilateral o bilateral de la visión y semanas después desarrollaron pérdida del control de esfínteres, tetraparesia espástica o paraparesia y pérdida de la sensibilidad. Desde entonces, la neuromielitis óptica (NMO) se conoce como enfermedad de Devic. (1, 2).

En la actualidad se conoce que se trata de un trastorno mediado por anticuerpos contra aquaporina-4 (AQP4-Abs). Aquaporina-4 (AQP4) es una proteína transmembrana que interviene en la homeostasis del agua, localizada específicamente en los procesos podálicos de los astrocitos. Se expresa principalmente en los nervios ópticos, tallo encefálico y médula espinal, lo que lo convierte en el canal de agua más expresado en el sistema nervioso central. (3–5)

También se expresa en órganos como el hígado, riñón, estómago, colon, glándulas secretoras y músculo esquelético, pero la enfermedad no afecta estos sitios. Esto se ha atribuido a la densidad de expresión del receptor en dichos lugares y también a sistemas protectores del complemento que no se encuentran en el sistema nervioso central. (5, 4)

Datos experimentales sugieren que los AQP4-Abs inducen la producción de interleucina-6, activan el complemento y generan daño en los astrocitos mediante inmunidad celular. Así, estas células se tornan ineficientes, lo que afecta directamente la función de la barrera hematoencefálica, favorece la infiltración de granulocitos al SNC y conlleva a la desmielinización. (4)

La identificación de estos anticuerpos y su papel en la desmielinización como consecuencia de daño primario a los astrocitos, constituye una entidad clínica y fisiopatológica distinta de la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. (3, 4) Sin embargo, también se han identificado variantes seronegativas de la enfermedad en 30-50% de los casos. (1)

NMO comprende diversas formas de presentación que incluyen neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome de área postrema, síndrome de tallo encefálico, síndrome diencefálico y síndrome cerebral sintomático. El conjunto de estos síndromes, con o sin positividad para AQP4-Abs, se denomina espectro de neuromielitis óptica (NMOSD). (3)

Los síntomas son diversos, con frecuencia severos y alcanzan el nadir en menos de una semana. La mielitis aguda se caracteriza por afección de la sustancia gris central de la médula, ocasionando trastorno de esfínteres y frecuentemente paraplejia o tetraplejia, además de nivel sensitivo. Puede acompañarse de prurito por inflamación de las fibras que conducen esta sensación en el tracto espinal y espasmos tónicos (episodios recurrentes, breves y dolorosos de aumento del tono muscular con posturas anormales de la extremidad afectada).

La neuritis óptica es de presentación bilateral en el 20% de los casos y es dolorosa. Es común que disminuya la agudeza visual por debajo de 20/200 y que su recuperación a pesar del tratamiento sea pobre. (4, 6) Al cabo de 5 años de la presentación, aproximadamente el 50% de los pacientes presentarán amaurosis en uno o ambos ojos. (7)

El síndrome del área postrema se caracteriza por náuseas, vómito o singulto intratables como resultado de la inflamación en el centro del reflejo emético localizado en la fosa romboide del cuarto ventrículo. Como forma de presentación inicial representa el 12% de los casos.

El síndrome del tallo encefálico incluye a pacientes que presentan disfunción oculomotora (diplopia y nistagmo) o paresia de otros nervios craneales dependiendo la localización. El síndrome diencefálico suele manifestarse como casos de narcolepsia en los que se ven comprometidas las regiones hipotalámicas periventriculares. Puede existir compromiso encefálico en el 60% de los casos, los cuales suelen ser asintomáticos, pero también pueden causar encefalopatía, crisis convulsivas y hemiparesia. (4) En general, la enfermedad puede seguir un curso monofásico o recurrente (2) y las manifestaciones clínicas suelen ser más agresivas y su recuperación suele ser menos completa, en comparación con otras enfermedades inflamatorias desmielinizantes. (4, 3, 6)

Aproximadamente 25-30% de los pacientes con AQP4-Abs tienen otra enfermedad concomitante como miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, síndrome anticardiolipina, enfermedades asociadas con ANCA, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, colitis ulcerativa, púrpura trombocitopénica idiopática, colangitis primaria esclerosante, sarcoidosis (2, 4) y encefalitis autoinmune (8, 3) lo que sugiere que estos pacientes están predispuestos a desarrollar inmunidad aberrante. (2) En una serie, 46 pacientes con mielitis que se pensaba era secundaria a síndrome antifosfolípido en el contexto de lupus eritematoso sistémico, resultaron positivos a AQP4-Ab. Esta asociación ha sido ratificada en estudios recientes (9)

Los estudios auxiliares para el diagnóstico incluyen resonancia magnética (RM) y determinación de AQP4-Abs. En RM, la mielitis longitudinal extensa (MLE) es la lesión medular más representativa de NMOSD. Se caracteriza por compromiso longitudinal de la médula espinal en tres o más segmentos vertebrales. Estas lesiones se localizan principalmente en el centro, aunque también en combinación con la periferia y comprometen más del 50% del área medular, por lo que también se conocen como lesiones transversales extensas. (10)

La neuritis óptica se identifica como engrosamiento del nervio óptico con hiperintensidad en T2 y realce en T1 tras la administración de medio de contraste. En estadios crónicos, se observa atrofia de los nervios ópticos e hiperintensidad variable en la secuencia T2. La mayoría de las lesiones situadas en parénquima cerebral son inespecíficas y se observan hiperintensas en T2, con patrón confluyente y distribución asimétrica. Se localizan en los sitios de mayor expresión de AQP4, tales como regiones subpiales, periependimarias, circunventriculares, tallo encefálico, quiasma óptico, hipotálamo y cuerpo calloso. En las áreas periependimarias estas lesiones siguen el recubrimiento ependimario de los ventrículos laterales, tercero y cuarto. Una de las localizaciones más típicas es la parte dorsal del tallo encefálico en la zona correspondiente al área postrema. (11)

Existen varios tipos de ensayos para la detección de anticuerpos, entre ellos ELISA, el ensayo basado en tejidos y el ensayo basado en células. La sensibilidad entre ellos varía del 59-76% mientras que su especificidad es del 97-99.8%. (8, 3) La diferencia de sensibilidad entre los distintos métodos de detección es uno de los factores que podría explicar varios de los casos seronegativos reportados. (5)

Los primeros criterios diagnósticos fueron propuestos en 1999 y se revisaron en 2006. (2) En el 2015 el Panel Internacional para el Diagnóstico de NMOSD convocó un consenso internacional de expertos quienes basaron la estrategia para el diagnóstico en la determinación de AQP4-Abs. (12) Desde entonces, para el diagnóstico de la variante seropositiva se requiere la presencia de al menos uno de los síndromes clínicos mencionados más una determinación positiva de anticuerpos AQP4-IgG y la exclusión de diagnósticos alternativos. Para el diagnóstico de la variante seronegativa, es necesaria la evidencia de al menos 2 síndromes clínicos característicos (de los cuales al menos uno de ellos debe ser neuritis óptica, mielitis aguda o síndrome del área postrema), evidencia de diseminación en espacio (2 o más características clínicas core), imágenes sugestivas de NMOSD en resonancia magnética y la exclusión de diagnósticos alternativos. (13).

Los factores de riesgo relacionados con NMOSD son distintos de otros relacionados con enfermedades como EM. (12) Se han encontrado asociaciones con factores ambientales, entre ellos varios tipos de infecciones bacterias, hongos, tuberculosis pulmonar y virus como VIH tipo 1, hepatitis A, dengue, virus linfotrópico tipo T, varicela zóster, Epstein-Barr y citomegalovirus. No obstante, la relación temporal entre NMO y ellas no ha sido elucidada por completo. (14, 2, 7)

En un estudio de casos y controles, realizado en pacientes iraníes, se reportaron algunos factores que incrementaron significativamente el riesgo de padecer NMOSD, tales como deficiencias alimentarias, alcoholismo, exposición pasiva al humo de cigarro, baja actividad física regular y de alto impacto, pobre exposición solar. En pacientes mujeres, se encontró asociación con irregularidad en los ciclos menstruales, uso de píldoras anticonceptivas, primiparidad menor de 24 años y antecedente de aborto intencional. (15)

Existen dos formas de evolución de la enfermedad: monofásica y recurrente. El 4% de los pacientes evoluciona de forma monofásica, mientras que la mayoría de los pacientes evoluciona de forma recurrente, con una tasa de recaída promedio entre 60 y 98%. En comparación con EM, las recaídas de NMOSD suelen ser más severas, de modo que un solo episodio puede ser causa de amaurosis o discapacidad; aproximadamente el 25% de las discapacidades a largo plazo en los pacientes se relacionan con el primer episodio, lo que sugiere la importancia de una evaluación precisa sobre la probabilidad de sufrir recaídas en estadíos tempranos de la enfermedad, seguido de tratamientos efectivos para prevenirlas. Se considera que el curso de la enfermedad es de tipo monofásico tras cinco años en los que no se presentan recaídas. (16)

La definición más utilizada de recaída es el inicio de eventos relacionados con nuevos síntomas o empeoramiento de síntomas previos, con duración mayor de 24 horas en ausencia de fiebre o infección. Otros estudios han definido el término recaída como incremento de al menos 0.5 en la escala de discapacidad extendida

(EDSS), incremento de al menos 1 en dos sistemas funcionales o incremento de al menos 2 en una escala funcional. La definición para recaída en casos de síndrome del área postrema consiste en síntomas del área postrema con duración mayor de 48 horas o evidencia radiográfica de nuevas lesiones en resonancia magnética (RM) en dicho lapso. (17)

Se ha sugerido que existen algunos factores que influyen en la frecuencia de recaídas en NMOSD, pero solo algunas de ellas tienen respaldo con evidencia sustancial. Entre ellos, se encuentra el sexo femenino. En estudios de modelos predictivos de recaída y supervivencia, el sexo femenino fue el factor predominante más común que predecía recaída. En un estudio multicéntrico que incluyó pacientes AQP4-seropositivos, mostró una mayor tasa de recaída en mujeres que en hombres, pero con diferencia estadísticamente significativa para mielitis transversa y no para neuritis óptica, afección de tallo encefálico o lesiones cerebrales. Asimismo, se ha asociado el sexo femenino como factor de riesgo para NMOSD altamente activa (2 o más recaídas clínicas en 12 meses), aunque no pudo ser comprobado mediante análisis de regresión variada. (9) Sin embargo, también existen cohortes en las que no se encuentra asociación entre el sexo y la tasa de recaída, incluso un estudio en el que se sugiere mayor vulnerabilidad para recaídas en pacientes masculinos.

La edad es otro factor asociado con la frecuencia y severidad de las recaídas. La edad avanzada se asocia con menor riesgo de recaída, así como mayor tasa de eventos de mielitis. De hecho, la edad promedio de inicio en pacientes que debutan con neuritis óptica es significativamente menor que en pacientes que presentan mielitis transversa. (17). En un estudio se encontró que los episodios de neuritis óptica ocurren con mayor frecuencia en menos de 30 años, mientras que los episodios de mielitis en mayores de esa edad. (18)

Los pacientes que inician con la enfermedad en edades más jóvenes muestran peor respuesta a los inmunosupresores convencionales y mayor tasa de recaída de neuritis óptica. En cohortes previas al descubrimiento de los AQP4-Ab se ha

estipulado que los pacientes con edad de inicio de 34.9 a 39 años suelen evolucionar de forma recurrente, mientras que los pacientes con evolución monofásica inician entre los 24.5 y 29 años. Por otro lado, otros investigadores han sugerido que los pacientes entre 30 y 40 años son más susceptibles de recaídas, mientras que los pacientes fuera de ese rango de edad tienen menor riesgo de recaer.

Los síndromes de tallo encefálico y el síndrome cerebral sintomático son más propensos a ocurrir en pacientes jóvenes, lo cual podría relacionarse con la accesibilidad de los AQP4-Ab a los órganos blanco, lo que apoya las diferencias dependientes de edad y de susceptibilidad anatómica. (19)

Otro factor de riesgo relacionado con recurrencia de la enfermedad es la comorbilidad con enfermedades autoinmunes (20), tales como síndrome de Sjögren, lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoide y tiroiditis, lo cual sucede con mayor frecuencia en NMOSD en comparación con EM. En los pacientes con tiroiditis, un resultado positivo de anticuerpos anti-peroxidasa se relaciona con episodios de mielitis más severos, posiblemente debido a al daño estructural celular y la liberación de antígenos causada por la unión de AQP4-Ab a las células tiroideas foliculares. (16) En un estudio reciente, se demostró mediante análisis multivariado que las enfermedades del tejido conectivo son un factor de riesgo independiente para NMOSD altamente activa y alto riesgo de recaídas. Un mecanismo probable para ello es la activación de células TH1 y células B vía TH2 en las enfermedades autoinmunes. Por otra parte, se cree que los anticuerpos antinucleares (ANAs) -que son el biomarcador más común de enfermedades del tejido conectivo-, podrían causar inflamación y daño tisular mediante reactividad cruzada y la formación de complejos inmunes de anticuerpos con ADN o nucleosomas. De hecho, en estudios previos se ha observado mayor severidad de NMOSD en pacientes con ANAs positivos. (9)

El inicio de síntomas de ataques previos puede predecir también el intervalo, la frecuencia y los síntomas de ataques futuros. La tasa de recaída para neuritis

óptica tiene una distribución bimodal en el primer año (47.9%) y después de 5 años (24.0%) después del inicio de la enfermedad, y la mayoría de mielitis transversas y síndromes del área postrema recaen en el primer año (61.3% y 76.9%) respectivamente) lo que evidencia un mayor riesgo de recaída temprana en comparación con neuritis óptica. Otro estudio mostró que los pacientes AQP-4 seropositivos con mielitis transversa sin neuritis óptica tiende a recaer mucho más pronto (16), en los siguientes 12 meses con un riesgo del 50%. (4). También se ha reportado que los pacientes con AQP4-Ab positivos que debutan con síndromes de tallo encefálico tienen menor riesgo de recaída.

Algunos síntomas clínicos pueden asociarse con recaídas futuras. Aquellos pacientes con espasmo tónico doloroso, se caracterizan por mayor edad al inicio de la enfermedad y mayor tasa anual de recaída especialmente para mielitis

Varios estudios han mostrado que los pacientes con AQP4-Ab positivos son más propensos a evolucionar de forma recurrente (92.7%) en comparación con los pacientes seronegativos (76.3%), pero sin diferencia en la tasa anual de recaída. A pesar de la mayor severidad de los síntomas en pacientes seropositivos, no existe diferencia significativa en el pronóstico a largo plazo entre ambos grupos. (16)

Se ha estipulado que otros factores como comorbilidad con cáncer -incluyendo la recurrencia, metástasis o antecedente de resección de tumores- podría aumentar la tasa de recaída en pacientes con NMOSD. Asimismo, la presencia de cifras elevadas de leucocitos en sangre, pleocitosis y cifras elevadas de proteínas en LCR al momento del primer episodio clínico se han asociado con mayor riesgo de recaídas. Factores estacionales también se han asociado, de modo que se ha señalado que entre los meses de noviembre y enero se incrementan las tasas de recaída, lo cual disminuye de febrero a abril. Sin embargo, estos datos no se consideran concluyentes por lo que requieren mayor validación en estudios posteriores. (9)

A pesar de que existe un interés creciente sobre NMOSD y se han reportado casos de la enfermedad en todos los continentes, los estudios epidemiológicos son escasos por lo que el conocimiento al respecto es limitado. (16, 14, 17) Al igual que la fisiopatología, sus características epidemiológicas son distintas de las de EM. (20) NMOSD tiene predilección por poblaciones no caucásicas y se asocia principalmente con las razas india, negra, asiática (2, 19) y latinoamericana (5). Existen estudios que sugieren que la prevalencia de la enfermedad es mayor entre la gente de raza negra (21) y que la prevalencia aumenta entre los asiáticos que viven en latitudes más orientales (18), lo que podría estar relacionado con factores genéticos como el antígeno humano de histocompatibilidad (HLA) (14), polimorfismos de AQP4 y variaciones en la distribución de AQP4 entre distintas razas. (5)

A pesar de ser considerada una enfermedad rara, NMOSD es probablemente la enfermedad desmielinizante del SNC más común después de EM. (10, 22) De acuerdo con los reportes existentes, a nivel global se estima una incidencia de 0.053- 4.4/100, 000, mientras que la prevalencia comprende de 0.51-4.4/100, 000. (17, 23, 2) También se ha identificado un claro predominio en el sexo femenino, con una relación mujer-hombre que va desde 2.21:1 hasta 9.8:1. (15) La edad media de presentación varía de los 30 a los 39.5 años, pero 15-20% de los pacientes se presentan en edades pediátricas (<16 años) o en mayores de 65 años. (17, 4) En América Latina existen reportes de países como Cuba (24), Costa Rica (25), Puerto Rico (23), Panamá (26), Brasil (27, 1) y México (28). En ellos, se reporta una incidencia desde 0.03/100, 000 en Panamá y hasta 0.52/100, 000 en Cuba (26, 24) con prevalencia de 0.03/100, 000 en Panamá y Costa Rica a 1/100, 000 en México (25, 26, 28).

Asimismo, el mayor número de casos se ha reportado en mujeres con una relación 1.6-9:1. (23, 21) La frecuencia relativa con EM fue del 6.8% en Panamá mientras que en Sudamérica disminuye de norte a sur con un 43.2% en Venezuela, 14.0%

en Brasil, 8.7% en Paraguay y 2.1% en Argentina. Estos datos tienen correlación con el porcentaje de población no blanca en dichos países de Sudamérica. (1) La forma de evolución más frecuente es la recurrente en países como Cuba, Costa Rica y Panamá (24–26), mientras que en México predominó la forma monofásica. (28) La tasa de seropositividad para AQP4-Abs en la región se estima entre el 33 y 74%. (1)

El pronóstico funcional es peor en pacientes afrodescendientes pues en ellos se ha observado mayor número de recaídas, mayor déficit motor (22) y mayor mortalidad (27, 29). La única tasa de mortalidad de NMO reportada en América Latina es del 25% y proviene de Brasil. (27) La tasa de mortalidad global por NMOSD es del 9-32%. (29.)

A pesar de contar con reportes en algunos países latinoamericanos, los estudios disponibles continúan siendo limitados, pues solo uno de ellos se ha realizado tomando en cuenta los criterios diagnósticos de 2015 (25), además que se han desarrollado en poblaciones reducidas de hasta 40 pacientes. (28)

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo:

Determinar las características clínicas y los factores asociados con recurrencia en los pacientes con NMOSD en el Hospital “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza de Enero del 2010 a Enero del 2020.

Diseño:

Estudio analítico de tipo cohorte retrospectiva en hombres y mujeres con diagnóstico de NMOSD de la clínica de enfermedades desmielinizantes del Hospital “Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza, en el período comprendido de enero del 2010 a enero 2020, quienes hayan cumplido con los criterios diagnósticos de Wingerchuk 2015 con reporte de anticuerpos anti-AQP4 positivo, negativo o indeterminado, mayores de 16 años y con expediente clínico completo.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes atendidos fuera del período señalado (enero 2010-enero 2020).
2. Hombres y mujeres con expediente clínico incompleto.

Análisis estadístico: Se utilizaron porcentajes para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó media y desviación estándar para aquellas con distribución normal o mediana y rangos intercuartiles para aquellas sin distribución normal. Además, se determinaron los factores asociados a recurrencia a través de un análisis inferencial bivariado mediante la prueba de Chi-cuadrada y se realizó análisis multivariado mediante prueba de regresión múltiple. Se utilizó paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 120 pacientes atendidos en el período comprendido de enero 2010 a enero 2020. Se corroboró que cumplieran con los criterios de Wingerchuck 2015 tanto para los pacientes con determinación positiva de anticuerpos anti acuaporina 4, como para aquellos con determinación negativa o indeterminada. Se eliminaron 12 expedientes, 10 por no contar con la información requerida para el análisis y 2 por encontrarse repetidos, por lo que nuestra población de estudio se conforma de 108 pacientes.

Datos demográficos

91 pacientes (84.25%) correspondieron al sexo femenino y 17 (15.75%) al sexo masculino (Gráfico 1). El promedio de edad al momento del estudio fue de 49.7 años con mediana de 49. El promedio de edad al momento de presentación de la enfermedad fue de 39.2 años con mediana de 38. (Tabla 1).

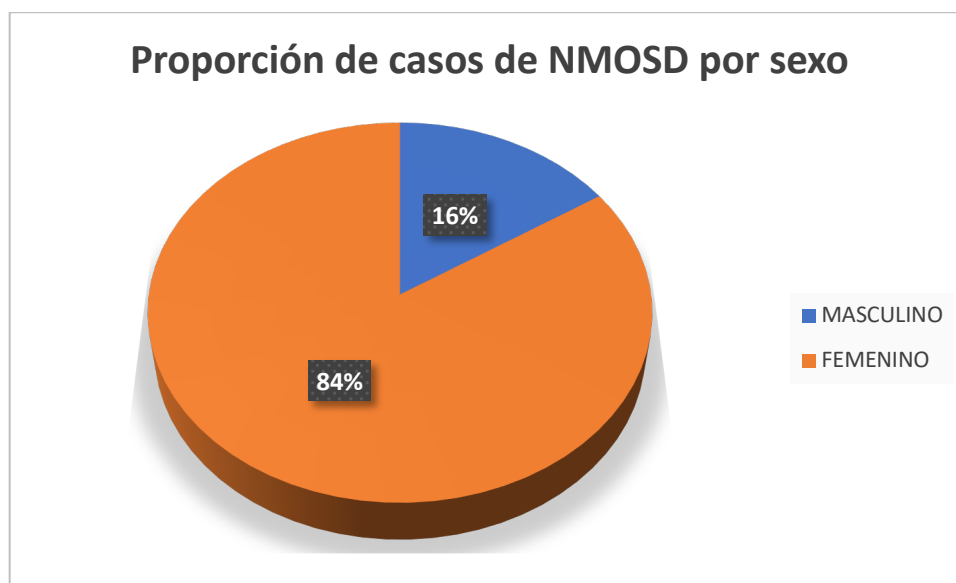


Gráfico 1. Proporción de casos de NMOSD por sexo.

	Promedio	Mediana
Edad al momento del estudio	49.7 años	49 años
Edad al momento de presentación de NMOSD	39.2 años	38 años

Tabla 1. Edad de los pacientes al momento del estudio y al momento de presentación de NMOSD.

Características clínicas

La principal forma de presentación clínica fue mielitis aguda en 56/108 pacientes (51.85%), seguido de neuritis óptica en 42/108 (38.88%), de los cuales 32 pacientes debutaron con neuritis óptica unilateral (23 del lado izquierdo, 9 del lado derecho) y 10 debutaron con neuritis óptica bilateral. 5 pacientes debutaron con síndrome del área postrema (4.62%), 3 con síndrome de tallo encefálico (2.8%) y 2 con síndrome cerebral sintomático (1.85%). No se identificaron casos de síndrome diencefálico como forma de presentación clínica. (Gráfico 2).

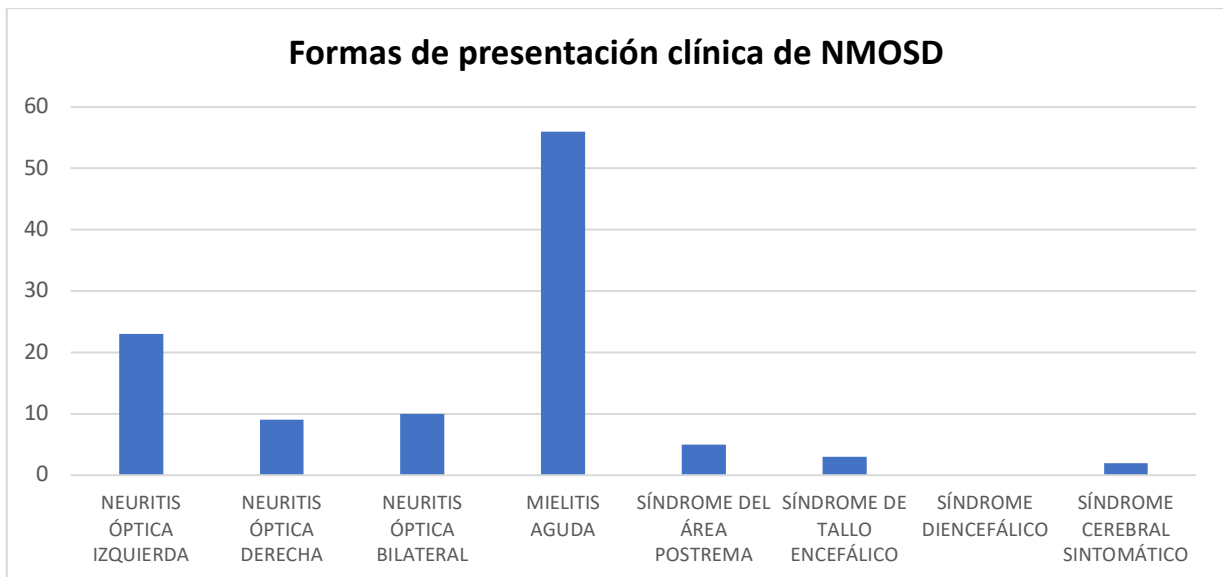


Gráfico 2. Se observa un claro predominio de mielitis aguda, seguido de neuritis óptica de predominio unilateral izquierdo.

En cuanto a la forma de presentación radiológica, se consideraron los hallazgos del primer estudio de imagen disponible de cada paciente. Se debe señalar que varios de nuestros pacientes acudieron a valoración a nuestra unidad al momento de un episodio de recaída, por lo que no cuentan con estudio de imagen al momento de la presentación clínica.

De este modo, el hallazgo más común fue inflamación medular en 73 pacientes, de los cuales 62 correspondieron a mielitis longitudinal extensa (compromiso de 3 o más segmentos vertebrales) (57.4%) y 11 a mielitis no extensa (menos de 3 segmentos vertebrales) (10.2%). En 27 pacientes se identificó inflamación del nervio óptico, de los cuales 13 correspondieron al lado izquierdo (12.03%), 4 al lado derecho (3.7%) y 10 de manera bilateral (9.25%). 4 casos correspondieron a inflamación en el área postrema (3.7%), 3 a inflamación del tallo encefálico (2.8%) y 1 con lesiones inflamatorias en parénquima cerebral (0.92%). No se identificaron casos de síndrome diencefálico. (Gráfico 3).

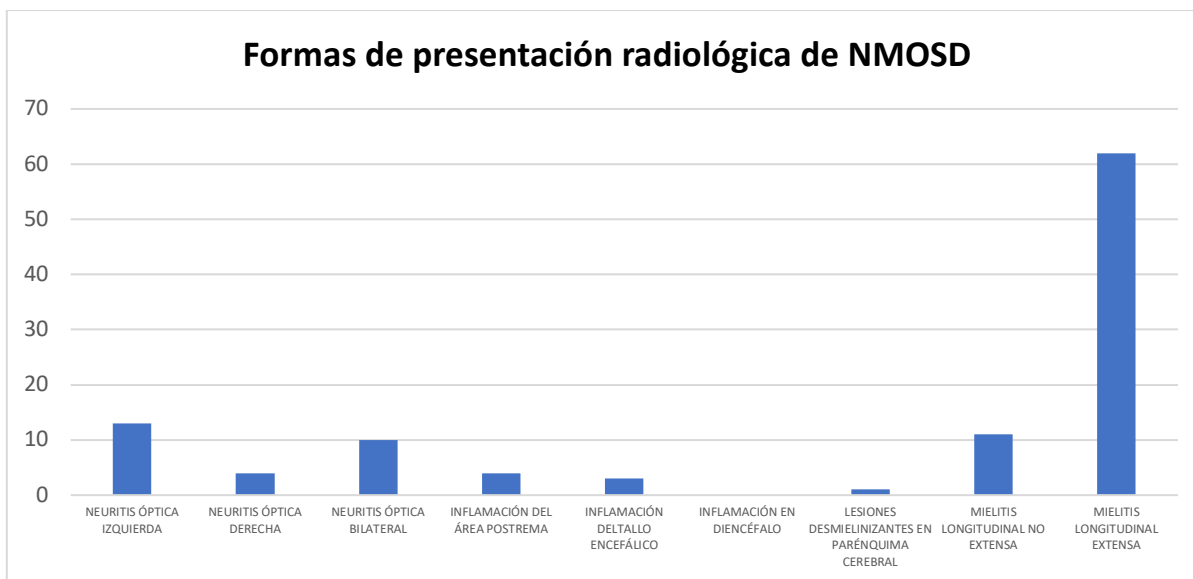


Gráfico 3. Nuevamente se observa un mayor número de casos de inflamación medular, particularmente mielitis longitudinal extensa, seguido de neuritis óptica de predominio unilateral izquierdo.

63 pacientes contaron con determinación de anticuerpos anti AQP4, de los cuales 39 arrojaron resultado positivo (36.11%), 24 resultado negativo (22.22%) y en 45 no se determinaron (41.67%). (Gráfico 4).

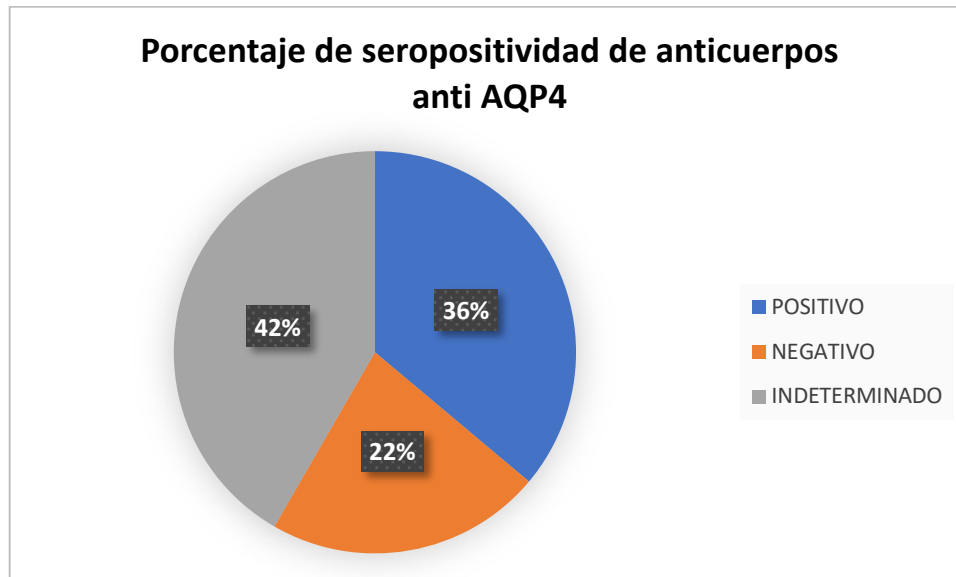


Gráfico 4. A pesar de que en la mayoría de nuestros pacientes se han determinado anticuerpos anti AQP4, se observa una proporción muy importante de pacientes sin dicho estudio.

Al inicio del seguimiento, el mínimo grado de discapacidad de los pacientes de acuerdo con la escala EDSS fue de 1.0, con un máximo de 8.5, media de 5.05 y desviación estándar de 1.59. Al final del seguimiento, el valor mínimo fue 0, con un máximo de 8.5, media de 4.65 y desviación estándar de 1.94. (Gráfico 5).

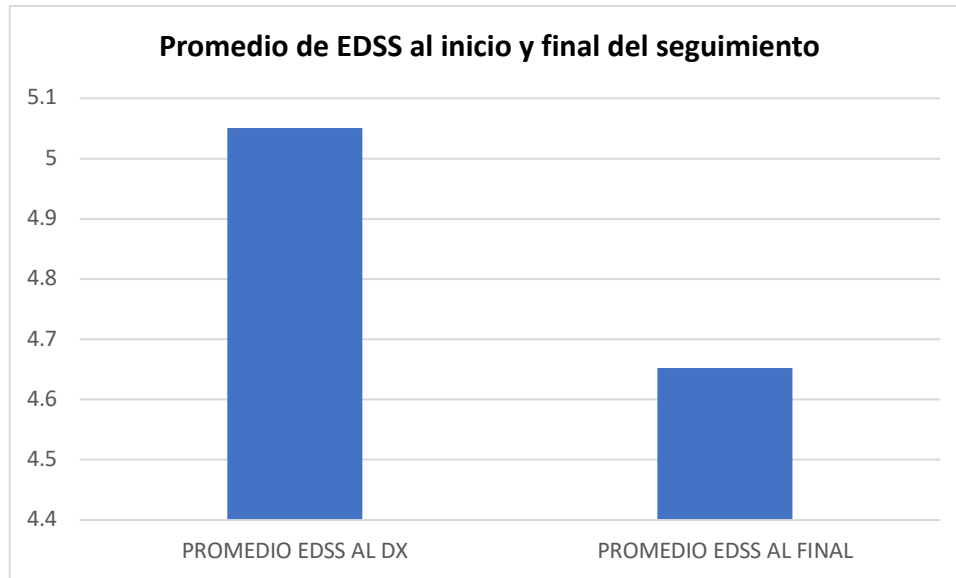


Gráfico 5. Se observa una pobre recuperación medida por EDSS en nuestros pacientes tras 10 años de seguimiento.

Se identificaron enfermedades autoinmunes solamente en 7 pacientes (6.48%), de los cuales 4 correspondieron a lupus eritematoso sistémico, 2 a miastenia gravis y 1 a síndrome de Sjögren. (Gráfico 6).

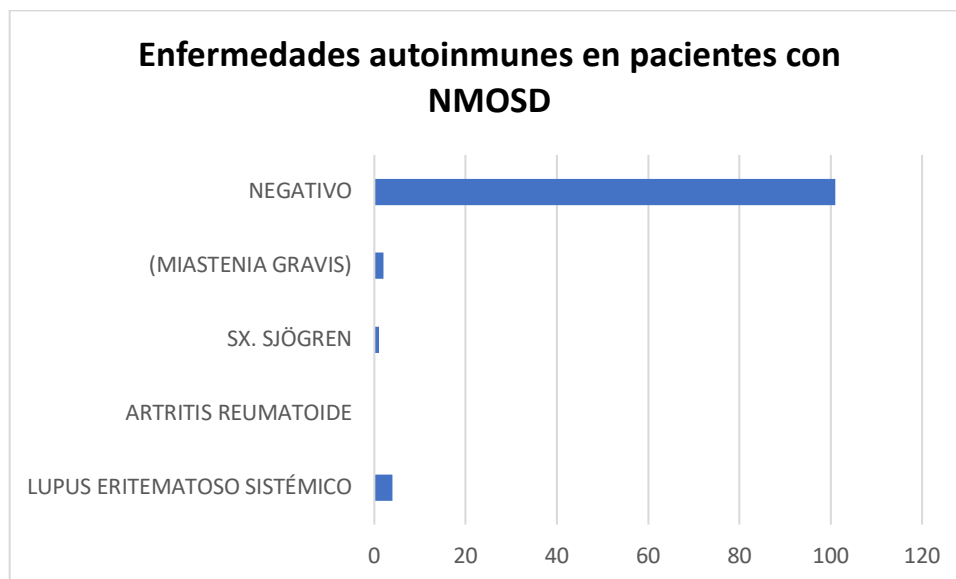


Gráfico 6. Se observa una proporción diminuta de pacientes con NMOSD en quienes se ha diagnosticado alguna enfermedad autoinmune concomitante.

35 pacientes tuvieron un curso monofásico de la enfermedad (32.4%) y 73 presentaron recurrencia (67.6%). (Gráfico 7).

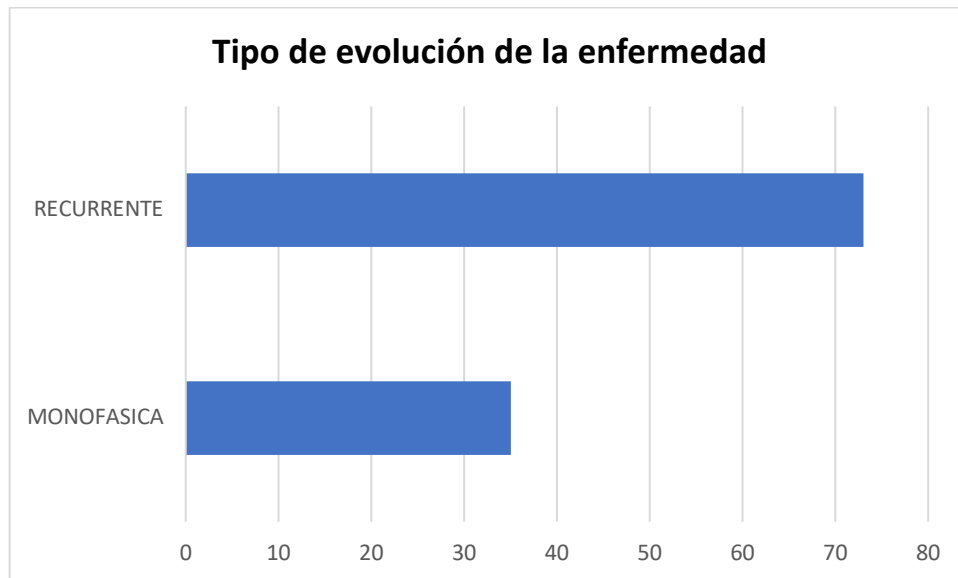


Gráfico 7. Se observa un claro predominio de evolución recurrente en nuestra población con NMOSD.

Tras el debut de la enfermedad, el tratamiento de sostén más utilizado fue rituximab en 51 pacientes (47.22%), seguido de micofenolato en 42 (38.88%), azatioprina en 10 (9.25%), esteroide en 4 (3.73%) y ciclofosfamida en 1 (0.92%). (Gráfico 8).

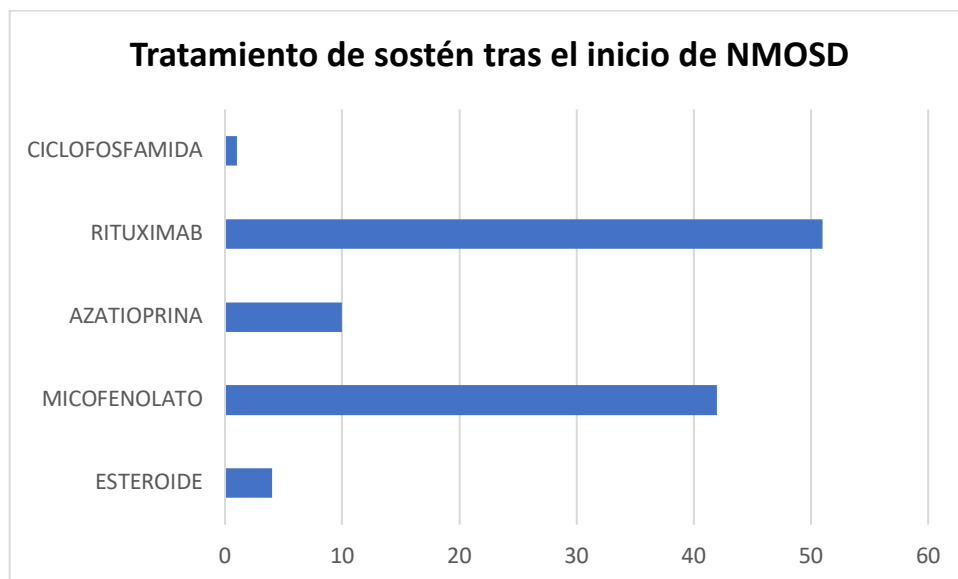


Gráfico 8. El tratamiento de sostén más utilizado en nuestra población es rituximab, seguido de micofenolato. Para el análisis de frecuencia y tiempo de recaída, únicamente se consideró el primer episodio de este tipo tras el inicio de la enfermedad. De este modo, la forma clínica de recaída más frecuente fue síndrome medular en 36 pacientes, de los cuales 33 correspondieron a mielitis longitudinal extensa por estudio de imagen (45.2%) y 3 a mielitis longitudinal no extensa (4.10%). Posteriormente siguió en frecuencia neuritis óptica en 31 pacientes, de los cuales 14 afectaron al lado derecho (19.17%), 10 al lado izquierdo (13.69%) y 7 a ambos lados (9.58%). Finalmente, 3 pacientes recurrieron con síndrome de tallo encefálico (4.10%), 2 con síndrome cerebral sintomático (2.8%) y 1 con síndrome del área postrema (1.36%). No se identificaron casos de síndrome diencefálico. (Gráfico 9).

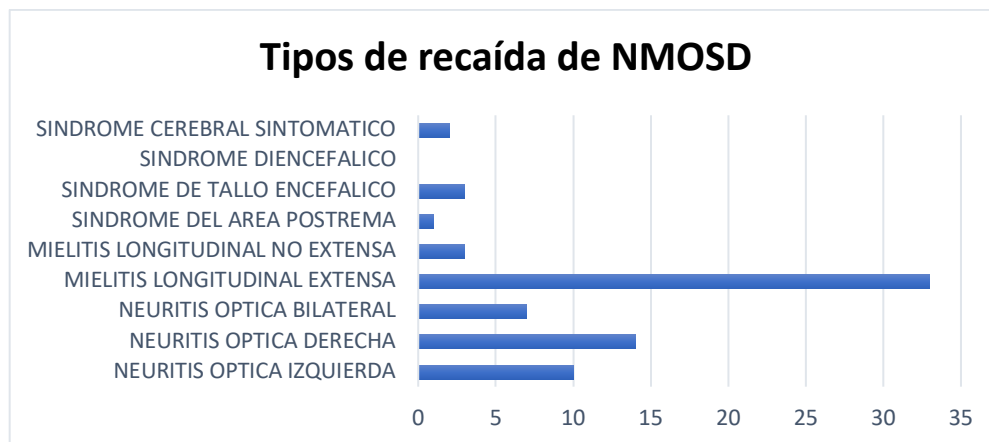


Gráfico 9. El tipo de recaída más común fue mielitis longitudinal extensa, seguido de neuritis óptica unilateral de predominio derecho.

La mayoría de las recaídas ocurrieron entre 1-3 años después del inicio de la enfermedad (36 pacientes, 49.31%), seguido de menos de 1 año (18, 24.65%), 4-6 años (10, 13.69%), 7-9 años (7, 9.58%), 10 años (2, 2.73%). El promedio de recaídas de nuestros pacientes fue de 1.79 a lo largo de 10 años de seguimiento. (Gráfico 10).

TIEMPO DE RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD

■ <1 AÑO ■ 1-3 AÑOS ■ 4-6 AÑOS ■ 7-9 AÑOS ■ 10 AÑOS

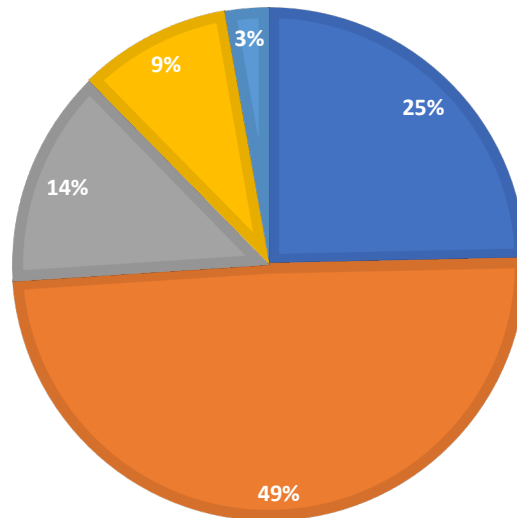
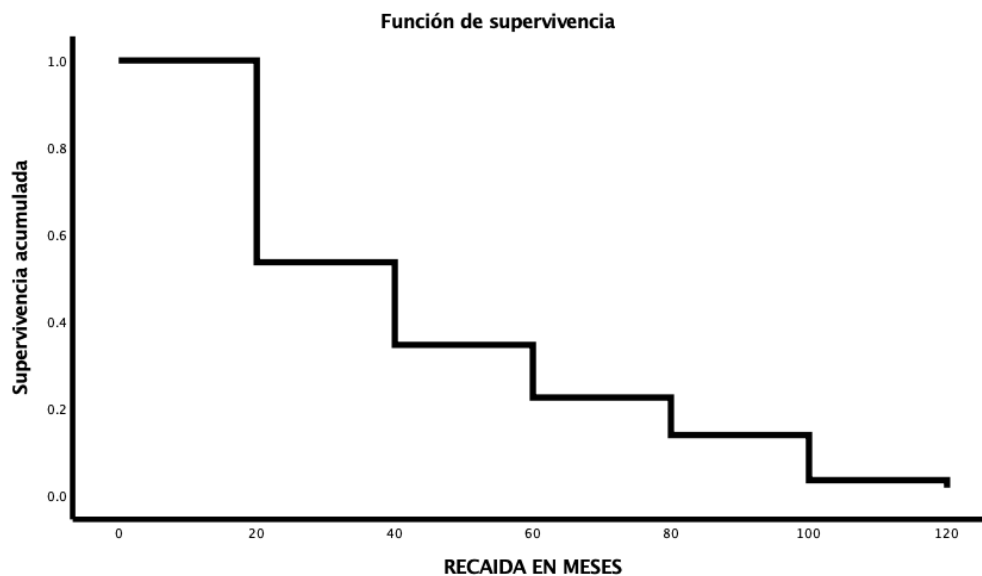


Gráfico 10. La mayoría de los pacientes recayó entre el primer y tercer año tras el inicio de la enfermedad.

Se realizó análisis estadístico de Kaplan-Meier y se encontró que la mayoría de los pacientes recaen antes de los primeros 20 meses del inicio de la enfermedad. (Gráfico 11, tabla 2).

Tiempo de recaída de los pacientes con NMOSD



Basal		0 meses	20 meses	40 meses	60 meses	80 meses	100 meses	120 meses
108	Recurrieron	42	11	7	5	6	1	1
	Quedan	66	55	48	43	37	36	35

Gráfico 11y tabla 2. La mayoría de los pacientes recayeron en los primeros 20 meses de la enfermedad.

30 casos iniciaron en los meses de enero a marzo, 29 entre los meses de julio y septiembre, 27 entre abril y junio y 22 entre octubre y diciembre. Por tanto, no se identificó alguna tendencia estacional de presentación de la enfermedad. (Gráfico 12).

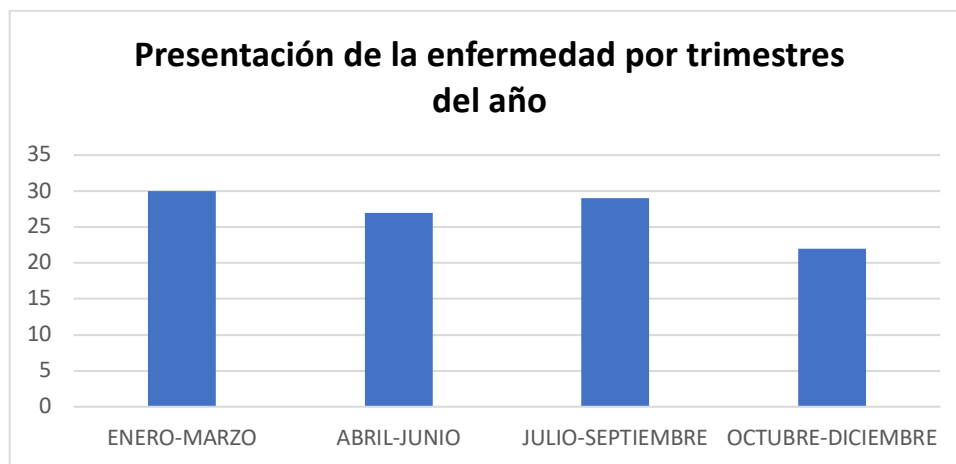


Gráfico 12. No se identifica un claro predominio estacional para la presentación de NMOSD en nuestra población.

21 casos recayeron en los meses de enero a marzo, al igual que los meses de julio a septiembre. 18 recayeron entre abril y junio, 13 de octubre a diciembre. Tampoco se identificó una clara tendencia estacional en cuanto a las recaídas de la enfermedad. (Gráfico13).

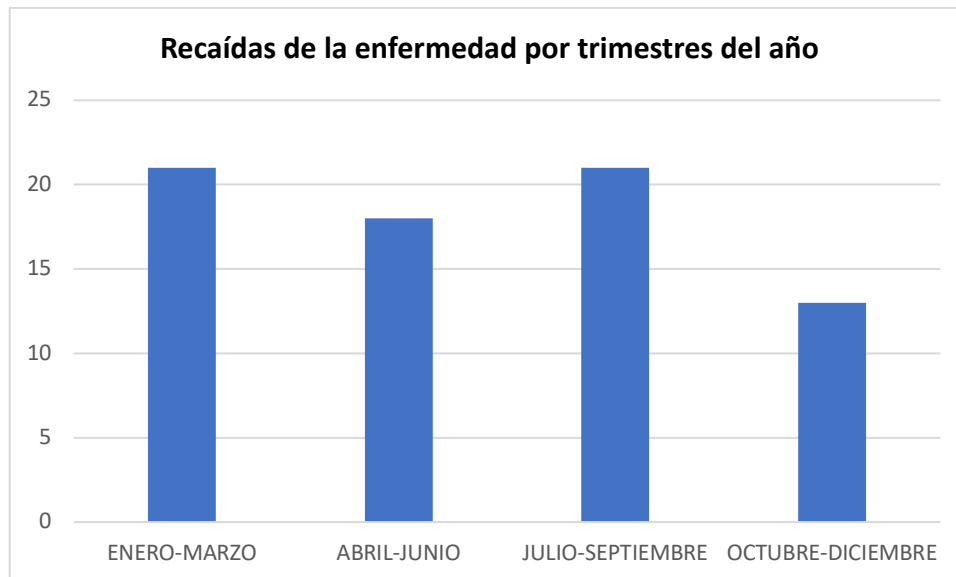


Gráfico 13. No se identifica un claro predominio estacional para las recaídas de NMOSD en nuestra población.

Análisis estadístico, prueba de Chi-cuadrada de Pearson y regresión múltiple

Para determinar los factores asociados a recurrencia, se realizó análisis inferencial bivariado mediante prueba de Chi-cuadrada y en aquellos casos que resultaron significativos ($p < 0.05$), se realizó análisis multivariado mediante prueba de regresión múltiple.

Sexo

De 73 pacientes que presentaron forma de evolución recurrente, 62 fueron del sexo femenino (84.93%) y 11 del sexo masculino (15.07%). De 35 pacientes que presentaron evolución monofásica, 29 fueron del sexo femenino (82.85%) y 6 del sexo masculino (17.15%). Al realizar la prueba de Chi-cuadrada, el valor que arrojó fue 0.77.

Comorbilidad de enfermedades autoinmunes

7 pacientes de nuestra población tuvieron comorbilidad con alguna enfermedad autoinmune, de los cuales 1 cursó de manera monofásica (14.3%) y 6 de manera recurrente (85.7%). De los 101 pacientes que no tuvieron comorbilidad con enfermedades autoinmunes, 34 cursaron de manera monofásica (33.7%) y 67 de

manera recurrente (66.3%). Al realizar prueba de Chi-cuadrada, se obtuvo un resultado de 0.289.

Edad

Para fines del análisis, se dividieron los pacientes en menores de 45 años y mayores de 45 años. De este modo, para los menores de 45 años tenemos 76 casos de los cuales 20 cursaron con evolución monofásica (26.3%), mientras que 56 lo hicieron de manera recurrente (73.7%). Para los mayores de 45 años, tenemos 32 casos de los cuales 15 cursaron de forma monofásica (46.9%) y 17 de forma recurrente (53.1%). Al realizar prueba de Chi-cuadrada, el valor que arrojó fue 0.037. Se realizó prueba de regresión múltiple, lo que arrojó una exposición de 2.47 para aquellos pacientes <45 años, con p 0.04 e IC 1.04-5.8.

Determinación de anticuerpos contra AQP4

Contamos con 39 casos con resultado positivo de anticuerpos anti acuaporina 4, de los cuales 7 cursaron de manera monofásica (17.9%) y 32 de manera recurrente (82.1%). De 24 casos con determinación negativa, 11 cursaron de manera monofásica (45.8%) y 13 de manera recurrente (54.2%). Al realizar la prueba de Chi-cuadrada, se obtuvo un valor de 0.017. Se realizó prueba de regresión múltiple, lo que arrojó una exposición de 3.86 para aquellos pacientes con determinación positiva de AQP4, con p 0.02 e IC 1.23-12.16.

Tratamiento de sostén

Se dividió a los pacientes en aquellos que recibieron rituximab y los que recibieron otro tipo de tratamiento inmunosupresor (micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida). 51 pacientes recibieron tratamiento de sostén con rituximab, de los cuales 28 cursaron de manera monofásica (54.9%) y 23 de manera recurrente (45.1%). 57 pacientes recibieron otro tipo de tratamiento inmunosupresor, de los cuales 7 cursaron de manera monofásica (12.3%) y 50 de manera recurrente (87.7%). Al realizar prueba de Chi-cuadrada, se encontró una significancia estadística de 0.0001.

Se realizó prueba de regresión múltiple, lo que arrojó una exposición de 0.115 para aquellos pacientes con uso de rituximab, con p 0.000 e IC 0.44-0.302. Para aquellos con uso de otro tratamiento inmunosupresor, arrojó una exposición de 8.017, con p 0.004 e IC 1.94-33.1.

Forma de presentación clínica de la enfermedad

Se dividió a los pacientes en aquellos que debutaron con neuritis óptica unilateral y aquellos que tuvieron alguna otra forma de presentación (neuritis óptica bilateral, mielitis aguda, síndrome del área postrema, síndrome de tallo encefálico, síndrome cerebral sintomático).

De 32 pacientes que presentaron neuritis óptica unilateral al inicio de la enfermedad, 3 cursaron de manera monofásica (9.4%) y 29 cursaron de manera recurrente (90.6%). De 76 pacientes que manifestaron otra forma de presentación, 32 cursaron de manera monofásica (42.1%) y 44 de manera recurrente (57.9%). Al realizar prueba de Chi-cuadrada, se encontró un valor de 0.001.

Se realizó prueba de regresión múltiple, lo que arrojó una exposición de 7.03 para aquellos pacientes que iniciaron la enfermedad con neuritis óptica bilateral, con p 0.003 e IC 1.96-25.1.

Análisis multivariado

Se realizó análisis multivariado en el que se incluyeron las variables con valores significativos en la prueba de regresión múltiple (edad, seropositividad de anticuerpos contra AQP4, tratamiento de sostén y forma de presentación clínica de la enfermedad). El resultado solo fue significativo para el uso de rituximab por exposición de 0.158, p 0.010, IC 0.039-0.637.

En la tabla 3 se presenta un resumen de los distintos factores de riesgo identificados y su significancia estadística tanto para el análisis univariado como para el análisis multivariado.

Variable	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo	0.858 (.28-2.54)	0.782	-	-
Edad (<45 años)	2.47 (1.04-5.84)	0.040	2.82 (0.74-10.64)	0.126
Anticuerpos anti AQP4 positivos	3.86 (1.23-12.16)	0.021	3.97 (0.96-16.45)	0.057
Tratamiento de sostén (uso de rituximab)	0.115 (0.04-0.302)	.0001	0.15 (0.03-0.63)	0.010
Forma de presentación de la enfermedad (Neuritis óptica unilateral)	7.03 (1.96-25.10)	0.003	2.12 (0.33-13.47)	0.423

Tabla 3. Factores de riesgo de recaída mediante análisis univariado y multivariado en 10 años de seguimiento. Tras el análisis multivariado, se observa valor significativo únicamente para el uso de rituximab como tratamiento de sostén.

DISCUSIÓN

En esta cohorte retrospectiva, estudiamos los factores de riesgo asociados con recurrencia en pacientes con NMOSD de nuestro centro médico de tercer nivel. Encontramos que los principales factores asociados con recurrencia de esta enfermedad en nuestra población son la edad menor de 45 años, la seropositividad de anticuerpos anti-AQP4, la forma de presentación clínica y el tratamiento de sostén.

Las características demográficas y clínicas de nuestros pacientes, en comparación con las cohortes de otros estudios en México y América Latina (28, 30-33), se resumen en la tabla 4.

Variable	Nosotros	Perú Castro-Suárez et al.	Ecuador Correa-Díaz et al.	CMNO Mireles-Ramírez et al.	INN Flores-Rivera et al.	Centroamérica y Caribe Gracia-Fernando et al.
Número de casos	108	58	59	67	34	186
Sexo	M	15.75%	14%	19%	25.4%	16%
	F	84.25%	86%	81%	74.6%	84%
Edad promedio al momento del estudio	49.7 años	-	44.6 años	-	-	42.5 años
Edad a la presentación	39.2 años	-	38.56 años	-	35 años evolución monofásica 31 años evolución recurrente	37.0 años
Forma clínica de presentación más común	MA (51.85%) NO (38.88%)	NO (40%)	NO (37%) NO + MLE (37%)	NO (49.3%) MA (23.9%)	MA + NO (41.17%) MA (35.29%) NO (23.52%)	MA + NO (42.5%) MA (25.3%) NO (16.7%)
Hallazgos en RM	MLE (57.4%) NO (24.98%)	MLE (52%)	MLE (91.5%)	MT (62.7%)	MLE (100%)	MLE (68%)
Determinación de AQP4	+	36.1%	39.6%	71.19%	55.2%	-
	-	22.22%	24.1%	16.95%	14.9%	-
	Ind	41.67%	36.3%	11.86%	29.9%	52.68% 35.50% 11.82%
EDSS	Inicio	5.05 (SD ± 1.59)	-	4.8 (SD ± 1.8)	-	-
	Final	4.65 (SD ± 1.94)	-	-	-	0-3.5 (57.2%) 4.0-6.5 (28%) >7.0 (14.5%)
Enfermedades autoinmunes	6.48%	17%	11.86%	-	0%	8.1%
Forma de evolución	Monofásica	32.4%	-	12%	7.5%	67.65%
	Recurrente	67.6%	-	88%	92.5%	32.35%
Tratamiento de sostén	Rituximab	47.22%	-	42.37%	76.1%	-
	Otros	52.78%	-	55.93%	23.9%	14.7%
	Ninguno	-	-	0.7%	-	-
Tiempo de recaída	38.88% en los primeros 20 meses	-	-	-	12.4 meses (MA + NO) 20 meses (otros casos)	-

Tabla 4. Comparación de las características demográficas y clínicas de nuestra cohorte con lo reportado en otros estudios de México y América Latina.

En nuestro estudio, observamos que el sexo no representa un factor de riesgo asociado con recurrencia. Esto coincide con lo reportado por Huang (34) y Kunchok (35), pero es contrario a lo señalado por Wingerchuk (36). Los factores que podrían explicar esta diferencia son varios, pero destaca la diferencia de origen étnico y grupos de población estudiados.

De acuerdo con otros reportes, los pacientes con NMOSD tienden a presentar una tasa mayor de comorbilidad con enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren, entre otras. En general, observamos una proporción baja de dicho acompañamiento en los estudios de América Latina, encontrando la cifra más bajas en uno de los reportes de nuestro país (28). Al análisis con prueba de Chi-cuadrada, encontramos que en nuestra cohorte esta comorbilidad no representa significancia estadística, lo que no coincide con el reporte de Zhang quien identificó la concomitancia de otros autoanticuerpos como factor de riesgo independiente para recaída de NMOSD (17). No obstante, esto es contrario a lo mencionado por Wingerchuck y Weinshencker (37) quienes apuntan que lo más probable es que la coexistencia de otros autoanticuerpos sea solamente un hallazgo, en lugar de un factor de riesgo independiente de recaída.

En nuestro estudio, en el análisis univariado encontramos que los pacientes menores de 45 años tenían un riesgo 2.4 veces mayor de recaer en comparación con los mayores de este grupo de edad. Esto coincide con el reporte de Kunchok quien señaló que los pacientes que debutaban clínicamente entre los 30 y 40 años, presentaban mayor tendencia a recaer (35). No obstante, al realizar el análisis multivariado en nuestro estudio, encontramos que la significancia estadística desapareció.

Tras el análisis univariado, los pacientes con anticuerpos positivos anti-AQP4 tuvieron un riesgo 3.8 veces mayor de recaída que los pacientes con determinación negativa. Esto es congruente con lo reportado por Stellmann (38),

Weinshencker (39) y Zhang (17). Sin embargo, al realizar el análisis multivariado no fue significativo.

En nuestra población, encontramos que los pacientes que presentaban neuritis óptica unilateral como primera manifestación de la enfermedad, tenían un riesgo 7 veces mayor que aquellos que debutaban con algún otro síndrome clínico. Aunque no encontramos un valor de OR específico para esta presentación en los reportes de otros autores, es conocido que las formas de presentación clínica más frecuentemente asociadas con recurrencia -quizás por la frecuencia de aparición- son neuritis óptica y mielitis transversa, esto de acuerdo con lo mencionado por Zhang, Cui y colaboradores (40). Sin embargo, no fue así tras el análisis multivariado en nuestro estudio.

En nuestro análisis, el tratamiento de sostén fue el factor más asociado con la forma de evolución de la enfermedad, de modo que aquellos pacientes en quienes se utilizó otro tratamiento distinto a rituximab presentaron 8 veces mayor riesgo de recaída, mientras que aquellos que utilizaron rituximab tuvieron un riesgo de recaída muy bajo. Al análisis multivariado, fue el único factor que conservó la significancia estadística.

Esto coincide con lo reportado por Jeong quien señaló que rituximab mostró la mejor eficacia para prevenir recaídas en comparación con azatioprina y micofenolato (41), además de lo reportado por Zhang quien concluyó que rituximab en dosis bajas fue más efectivo que azatioprina para prevenir recurrencia de la enfermedad (42). Por otro lado, Nikoo señaló que tanto azatioprina como rituximab fueron igualmente efectivos en la reducción de la tasa de recaída (43), mientras que Yang señaló que no existen diferencias significativas en comparación con aquellos pacientes que utilizan rituximab, azatioprina o micofenolato (44).

Llama la atención que las tasas de recaída más altas que se encontraron en los reportes latinoamericanos que hemos mencionado, provienen de Ecuador (32) y Jalisco (33) quienes también reportaron un alto porcentaje de uso de rituximab. No obstante, se debe recalcar que no se realizó en estos estudios alguna prueba estadística para determinar si existe asociación entre estas variables, además que se desconoce el esquema de dosificación empleado en estos centros y el momento en el que se administra.

En nuestro centro hospitalario, la dosis que se administra es 1000 mg en los días 0 y 14, repitiendo el esquema cada 24 semanas, además que suele iniciarse en la mayoría de los casos inmediatamente después del tratamiento agudo de la enfermedad.

Hasta el momento no se han reportado estudios en los que se indique inferioridad en eficacia comparado con otros inmunosupresores, particularmente azatioprina y micofenolato, además que el perfil de seguridad reportado en la literatura y lo observado en nuestros pacientes ha sido aceptable.

Limitaciones y fortalezas: La principal limitación de nuestro estudio es la baja tasa de determinación de anticuerpos anti-AQP4, producto de la falta de dicho recurso a nivel institucional. Las principales fortalezas son el número de pacientes que conforman la cohorte, además del seguimiento que se les ha brindado a lo largo de 10 años.

CONCLUSIONES

El tratamiento de sostén es el principal factor de riesgo asociado con recaída en nuestra población. El uso de rituximab se asocia con un riesgo muy bajo, mientras que otros factores como la forma de presentación clínica en forma de neuritis óptica unilateral se asocian con riesgo de recurrencia hasta 7 veces mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarenga MP, Schimidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017 Sep 25; 3(3):1-8. DOI: 10.1177/2055217317730098.
2. Pereira WL, Reiche EM, Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15;355(1-2):7-17. DOI: 10.1016/j.jns.2015.05.034.
3. Katz Sand I. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Jun; 22(3):864-96. DOI: 10.1212/CON.0000000000000337.
4. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019 Mar;19(2):169-76. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-2-169.
5. Asgari N. Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO). *Dan Med J*. 2013 Oct; 60(10):1-19.
6. Bennett JL. Optic Neuritis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Oct; 25(5):1236-64. DOI: 10.1212/CON.0000000000000768.
7. Costello F. Inflammatory optic neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014 Aug; 20(4 Neuro-ophthalmology):816-37. DOI: 10.1212/01.CON.0000453316.60013.52.
8. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM Júnior. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb; 38(1):169-93. DOI: 10.1148/rg.2018170141.
9. Li Y, Zhang J, Zhou Y, et al. Analysis of Predictive Risk Factors in Aquaporin-4-IgG Positive Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol*. 2021 Aug 26; 12:1-11. DOI: 10.3389/fneur.2021.731835.
10. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Kyvik KO. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark (1998-2008, 2007-2014). *Brain Behav*. 2019 Jul;9(7):1-8. DOI: 10.1002/brb3.1338.
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum

- disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14; 85(2):177-89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
12. Simon KC, Schmidt H, Loud S, Ascherio A. Risk factors for multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis. *Mult Scler*. 2014 Aug 12; 21(6): 703-9. DOI: 10.1177/1352458514551780.
 13. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*. 2015 Jun; 21(7): 845-53. DOI: 10.1177/1352458515572406.
 14. Eskandarieh S, Nedjat S, Abdollahpour I, Azimi AR, Moghadasi AN, Asgari N. Environmental risk factors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a case-control study. *Acta Neurol Belg*. 2018 Jun; 118(2): 277-87. DOI: 10.1007/s13760-018-0900-5.
 15. Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. Risk of relapse in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Recognition and preventive strategy. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov; 46: 1-14. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102522.
 16. 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 Jun 16; 11: 537. DOI: 10.3389/fneur.2020.00537.
 17. Zhang S, Qiao S, Li H, et al. Risk Factors and Nomogram for Predicting Relapse Risk in Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Immunol*. 2022 Feb 18;13:1-15. DOI: 10.3389/fimmu.2022.765839.
 18. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Int*. 2015 Feb 26; 2015: 1-8. DOI: 10.1155/2015/174720.
 19. Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, et al. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol*. 2013 Aug; 260(8): 2134-7. DOI: 10.1007/s00415-013-6926-y.
 20. Eskandarieh S, Nedjat S, Abdollahpour I, Moghadasi AN, Azimi AR, Sahraian MA. Comparing epidemiology and baseline characteristic of multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A case-control study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Feb; 12: 39-43. DOI: 10.1016/j.msard.2017.01.004.

21. Hor JY, Lim TT, Chia YK, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the multi-ethnic Penang Island, Malaysia, and a review of worldwide prevalence. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jan; 19: 20-4. DOI: 10.1016/j.msard.2017.10.015.
22. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 2016 May; 79(5): 775-83. DOI: 10.1002/ana.24617.
23. Zarei S, Eggert J, Franqui Dominguez L, et al. Comprehensive review of neuromyelitis optica and clinical characteristics of neuromyelitis optica patients in Puerto Rico. *Surg Neurol Int*. 2018 Dec 3; 9: 1-21. DOI: 10.4103/sni.sni_224_18.
24. Cabrera Gómez JA, Kurtzke JF, González Quevedo A, Lara Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol*. 2009 Jan; 256(1): 35-44. DOI: 10.1007/s00415-009-0009-0.
25. Vásquez Céspedes J. Epidemiología de la neuromielitis óptica en Costa Rica: un análisis multicéntrico. *Neurol Arg*. 2018 Oct-Dic; 10(4): 185-93. DOI: 10.1016/j.neuarg.2018.06.001
26. Gracia F, Benzadon A, Villarreal F, et al. Prevalencia estimada de la neuromielitis óptica en Panamá. 2014; 34(3): 8-11.
27. Papais Alvarenga RM, Miranda Santos CM, Puccioni Sohler M, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Oct; 73(4): 429-35. DOI: 10.1136/jnnp.73.4.429.
28. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona VT. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol*. 2008 May; 255(5): 710-5. DOI: 10.1007/s00415-008-0781-2.
29. Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Jun 7; 5(4): 1-4. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000468.
30. Castro-Suarez S, Guevara-Silva E, Osorio-Marcatinco V, et al. Clinical and paraclinical profile of neuromyelitis optic spectrum disorder in a peruvian cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Auf; 64:1-5. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103919.

31. Gracia F, Ramirez D, Parajeles-Vindas A, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Central America and the Caribbean: A Multinational Clinical Characterization Study. *Neurol Int.* 2022 Mar 17; 14(1):284-93. DOI: 10.3390/neurolint14010023.
32. Correa Díaz EP, Torres Herrán GH, Caiza Zambrano FJ. Clinical and radiological profile of neuromyelitis optica spectrum disorders in an Ecuadorian cohort. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep; 44:1-6. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102208.
33. Mireles-Ramírez MA, Cortes Enríquez F, Valdivia-Tangarife ER, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder in Western Mexico. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 May; 61:1-6. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103733.
34. Huang Y, Wang Y, Zhou Y, et al. Pregnancy in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter study from South China. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15; 372:152-6. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.054.
35. Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, et al. Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG+ neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Feb;38:1-24. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101868.
36. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weishenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 Sep 22; 53(5):1107-14. DOI: 10.1212/wnl.53.5.1107.
37. Wingerchuk DM, Weishenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology.* 2003 Mar 11; 60(5):848-53. DOI: 10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c.
38. Stellman JP, Krumbholz M, Friede T, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017. 2017 Aug; 88(8):639-47. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315603.
39. Weishenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* 2006 Mar; 59(3):556-9. DOI: 10.1002/ana.20770.

40. Zhang W, Cui L, Zhang Y, et al. Questioning the existence of monophasic neuromyelitis optica spectrum disorder by defining a novel long-term relapse-free form from a large Chinese population. *J Neurol*. 2020 Apr; 267(4):1197-1205. DOI: 10.1007/s00415-019-09685-3.
41. Jeong IH, Park B, Kim SH, et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler*. 2016 Mar; 22(3):329-39. DOI: 10.1177/135245851558775.
42. Zhang M, Zhang C, Bai P, Xue H, Wang G. Effectiveness of low dose of rituximab compared with azathioprine in Chinese patients with neuromyelitis optica: an over-2 year follow-up study. *Acta Neurol Belg*. 2017 Sep;117(3):695-702. DOI: 10.1007/s13760-017-0795-6. E
43. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017 Sep; 264(9):2003-9. DOI: 10.1007/s00415-017-8590-0.
44. Yang Y, Wang CJ, Wang BJ, Zeng ZL, Guo SG. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2018 Feb 15; 385:192-7. DOI: 10.1016/j.jns.2017.12.034.
45. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [citado 2023 Ene 16]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
46. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [citado 2023 Ene 16] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf

47. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [citado 2023 Ene 16]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS CON RECURRENCIA EN PACIENTES CON ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN EL HOSPITAL “ANTONIO FRAGA MOURET” CMN LA RAZA.”

FOLIO _____ SEXO: 1) MASCULINO. 2) FEMENINO

EDAD DE PRESENTACIÓN _____

GRUPO DE EDAD: 1) 16-19 años. 2) 20-29 años. 3) 30-39 años. 4) 40-49 años. 5) 50-59 años. 6) 60-69 años. 7) 70-79 años. 8) 80-89 años. 9) 90-99 años

AÑO/MES DE PRESENTACIÓN _____

FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA: 1) Neuritis óptica. 2) Mielitis aguda. 3) Síndrome del área postrema 4) Sx.tallo encefálico

1) Sx. diencefálico. 6) Sx. cerebral sintomático

FORMA DE PRESENTACIÓN POR IMAGEN:

- 1) Neuritis óptica unilateral
- 2) Neuritis óptica bilateral.
- 3) Inflamación del área postrema
- 4) Inflamación del tallo encefálico.
- 5) Inflamación del diencefalo.
- 6) Lesiones desmielinizantes en corteza cerebral
- 7) Mielitis menor a 3 segmentos vertebrales.
- 8) Mielitis longitudina extensa (>3 segmentos vertebrales)

EDSS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO: _____

EDSS POR CATEGORÍA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO: 1) 0-3 2) 3.5-5.5 3) 6.0-7.5 4) 8.0-10

DETERMINACIÓN DE AQP4: 1) POSITIVA. 2) NEGATIVA. 3) INDETERMINADA

¿CUMPLE CRITERIOS DE WINGRCHUCK 2015? 1) SI. 2) NO

LCR AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO: 1) SI 2) NO

PLEOCITOSIS EN LCR (>5 CÉLULAS): 1) SI 2) NO

HIPERPROTEINORRAQUIA (>45 MG/DL): 1) SI. 2) NO

BHC AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO: 1) SI. 2) NO

LEUCOCITOSIS EN BHC (>10 MIL/MICROLITRO): 1) SI. 2)NO

COMORBILIDAD CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

1) Lupus eritematoso sistémico 2) Artritis reumatoide 3) Sx. Sjögren 4) Otras

TRATAMIENTO EN AGUDO (PRIMER EPISODIO): 1) ESTEROIDE 2) INMUNOGLOBULINA. 3) PLASMAFERESIS. 4) RITUXIMAB

TRATAMIENTO DE SOSTEN: 1) ESTEROIDE. 2) MICOFENOLATO DE MOFETILO. 3) AZATIOPRINA. 4) RITUXIMAB 5) OTROS

TIPO DE EVOLUCIÓN EN 10 AÑOS: 1) MONOFASICA 2) RECURRENTE

EN CASO DE EVOLUCIÓN RECURRENTE:

AÑO DE RECAIDA _____ MES DE RECAIDA _____ SINTOMA DE RECAIDA _____

AÑO DE RECAIDA _____ MES DE RECAIDA _____ SINTOMA DE RECAIDA _____

<u>AÑO DE RECAIDA</u> _____	<u>MES DE RECAIDA</u> _____	<u>SINTOMA DE RECAIDA</u> _____
<u>AÑO DE RECAIDA</u> _____	<u>MES DE RECAIDA</u> _____	<u>SINTOMA DE RECAIDA</u> _____
<u>AÑO DE RECAIDA</u> _____	<u>MES DE RECAIDA</u> _____	<u>SINTOMA DE RECAIDA</u> _____
<u>AÑO DE RECAIDA</u> _____	<u>MES DE RECAIDA</u> _____	<u>SINTOMA DE RECAIDA</u> _____
<u>AÑO DE RECAIDA</u> _____	<u>MES DE RECAIDA</u> _____	<u>SINTOMA DE RECAIDA</u> _____
<u>AÑO DE RECAIDA</u> _____	<u>MES DE RECAIDA</u> _____	<u>SINTOMA DE RECAIDA</u> _____
<u>AÑO DE RECAIDA</u> _____	<u>MES DE RECAIDA</u> _____	<u>SINTOMA DE RECAIDA</u> _____
<u>AÑO DE RECAIDA</u> _____	<u>MES DE RECAIDA</u> _____	<u>SINTOMA DE RECAIDA</u> _____

NÚMERO DE RECAÍDAS DOCUMENTADAS POR AÑO:

2010: _____	2015: _____	2020: _____
2011: _____	2016: _____	
2012: _____	2017: _____	
2013: _____	2018: _____	
2014: _____	2019: _____	

EDSS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO: _____

EDSSPOR CATEGORÍA AL FINAL DEL DIAGNÓSTICO: 1) 0-3 2) 3.5-5.5 3) 6.0-7.5 4) 8.0-10

PACIENTE FALLECIDO ANTES DE COMPLETAR 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO: 1) SÍ 2) NO