



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESIS:

*“EFECTO DEL RITUXIMAB SOBRE LA TASA ANUAL DE RECAIDA EN
PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”*

R-2014-3601-147

TESIS QUE PRESENTA:

DR. CARLOS EDUARDO MARTÍNEZ CORTÉS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

ASESORES:

DRA. BRENDA BERTADO CORTÉS

DR. JOSE GUERRERO CANTERA

DR. RAUL CARRERA PINEDA



México, D.F.

Febrero 2015



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.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **20/06/2014**

DRA. BRENDA BERTADO CORTES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EFFECTO DEL RITUXIMAB SOBRE LA TASA ANUAL DE RECAIDA EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-147

ATENTAMENTE

DR.(A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Álvaro y Maura, quienes a lo largo de toda mi vida, siempre me han brindado todo su amor, cariño, apoyo y comprensión de forma incondicional, y a quienes simplemente les debo todo lo que soy ahora.

A mis hermanos, quienes sembraron en mí ese deseo intenso de superación y de responsabilidad, y me brindaron siempre el amor y la calidez de una familia.

A todos mis amigos que he conocido durante mi carrera profesional, quienes con su confianza, visión y optimismo me ayudaron a ser una mejor persona, y quienes a pesar de las diversas circunstancias, siempre me ofrecieron su apoyo sincero.

A todos mis maestros, quienes me enseñaron, aconsejaron e instruyeron en este noble arte de la medicina. Me siento muy orgulloso de haber sido su alumno, espero nunca defraudarlos y que mi esfuerzo sea digno de lo que ustedes hicieron por mí.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Universidad Nacional Autónoma de México, quienes han sido mis sedes formadoras y de las cuales orgullosamente soy egresado.

Datos de alumno	Datos del alumno
Apellido paterno	Martínez
Apellido materno	Cortés
Nombre	Carlos Eduardo
Teléfono	(55) 31 28 52 12
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad en Neurología
Número de Cuenta	511228379
Datos de los asesores	Datos de los asesores
Apellido paterno	Bertado
Apellido materno	Cortés
Nombre	Brenda
	Guerrero
	Cantera
	José
	Carrera
	Pineda
	Raúl
Datos de la tesis	Datos de la tesis
Título	Efecto del Rituximab sobre la tasa anual de recaída en pacientes con neuromielitis óptica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI
Numero de paginas	52 p
Año	2014
Número de registro	R- 2014-3601-147

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
HIPÓTESIS	24
OBJETIVO	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXOS	51

RESUMEN

“EFECTO DE RITUXIMAB SOBRE LA TASA ANUAL DE RECAIDA EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

AUTORES: MARTINEZ-CORTES CARLOS E (1), GUERRERO-CANTERA JOSE (2), CARRERA-PINEDA RAUL (3), BERTADO-CORTES BRENDA (4)

(1) RESIDENTE DE NEUROLOGIA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI (HE CMN SXXI).

(2) NEUROLOGO ADSCRITO HGZ 71 IMSS. UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN ENFERMEDADES NEUROLOGICAS HE CMN SXXI.

(3) JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA. HE CMN SXXI.

(4) NEUROLOGA ADSCRITA AL SERVICIO DE NEUROLOGIA. COORDINADORA DE LA CLINICA DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES. HE CMN SXXI.

Introducción: La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la selectiva afectación del nervio óptico y médula espinal en forma recurrente, conduciendo generalmente a una grave discapacidad durante su curso clínico. Se presenta más frecuentemente en la edad media de la vida y en mujeres respecto a hombres (9:1). En su patogénesis se ha implicado fundamentalmente la inmunidad de tipo humoral, habiéndose identificado específicamente la presencia de anticuerpos anti-AQP4. Actualmente el tratamiento a largo plazo para prevenir las recaídas se ha basado en el uso de fármacos inmunosupresores como azatioprina y micofenolato principalmente, sin embargo, el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico antiCD20, ha demostrado tener efectividad en la disminución de la tasa anual de recaídas (TAR) en algunas series de casos y estudios retrospectivos.

Objetivos: Evaluar la respuesta terapéutica con el uso de rituximab sobre la tasa anual de recaída en pacientes con neuromielitis óptica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal. Se obtuvo la información de expedientes clínicos de pacientes con NMO que recibieron tratamiento con rituximab, 2 gr administrados en intervalos de 2 semanas cada 6 meses durante al menos un año durante el periodo comprendido de enero 2010 a marzo 2014. Se documentaron las recaídas previas y posteriores a la aplicación del rituximab. Se utilizó estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos y se comparó la mediana de las tasas anuales de recaída con la prueba de rangos de Wilcoxon.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes, 19 mujeres (95%) y 1 hombre (5%). Con edad media de inicio de la enfermedad de 39.5 años (DE 12.1). Tiempo medio del diagnóstico de 3.85 años (DE 2.7). Duración media de la enfermedad de 7.25 años (DE 3.35). El síndrome clínico de presentación fue mielitis transversa en 25%, neuritis óptica en 60% y ambos síndromes en 15%. Durante el tratamiento con rituximab 60% de los pacientes permanecieron libres de recaídas, 30% tuvieron una recaída y 10% más de una recaída. La mediana de la TAR pre tratamiento fue de 1.4 (rango: 0.28-4) y pos tratamiento de 0.2 (rango: 0-1) con una diferencia estadística significativa ($p < 0.001$).

Conclusiones: El rituximab disminuye de forma significativa la tasa anual de recaídas con pacientes con NMO.

I. INTRODUCCIÓN

A. DEFINICIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) o Enfermedad de Devic es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica del sistema nervioso central caracterizada por la selectiva afección de nervio óptico y médula espinal, generalmente de curso recurrente ^(1,2).

Inicialmente descrita desde el siglo XIX y considerada por largo tiempo como una variante clínica de esclerosis múltiple (EM) ⁽³⁾. En 1984, Devic y su discípulo Gault fueron los primeros en utilizar el término de “*neuro myélite optique*” en pacientes que presentaban la asociación de mielitis aguda y neuritis óptica ya sea de forma simultánea o en diversas semanas, resultando finalmente en paraplejía y ceguera ⁽¹⁾.

B. EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios de prevalencia e incidencia de NMO son difíciles de interpretar debido a la naturaleza cambiante de los criterios diagnósticos y reciente disponibilidad de forma ampliada de la IRM de alta calidad (1990), así como de los anticuerpos IgG – NMO, los cuales han sido disponibles desde 2005 ⁽⁴⁾.

La frecuencia de NMO en relación a esclerosis múltiple es probablemente cercana a 1 – 2:100 en los países occidentales, con base en estimaciones de series de casos basados en la clínica. Un estudio Danés de una población casi enteramente blanca utilizó los criterios de 2006 (Wingerchuck et al) y se encontró una incidencia de 0.4 (0.3 – 0.54) por 100,000 habitantes y una prevalencia de 4.4 (3.1 – 5.7) por 100,000 habitantes ⁽⁵⁾. Estos valores son más altos que en otros estudios basados en la población de las Antillas Francesas (población afro – caribeña; incidencia de 0.1 por 100,000 y prevalencia de 2.5 por 100,000 habitantes) y Cuba (origen racial mixto, la incidencia de 0.053 por 100,000 y la prevalencia del 0.52 por 100,000) posiblemente debido a los métodos de determinación, incluida la

utilización de IgG – NMO ^(6,7). En una clínica de EM en Italia, 1.5% de pacientes presentaba un trastorno del espectro de NMO ⁽⁸⁾. Un estudio en Brazil reveló que 15% de los pacientes con enfermedad inflamatoria desmielinizante tenían NMO usando los criterios diagnósticos de Wingerchuk et al (1999). En Asia, incluyendo Hong Kong y la India, la NMO constituye entre el 35 – 50% de los casos de enfermedad desmielinizante del SNC ⁽⁹⁾. En África, la frecuencia es en gran parte desconocida, aunque en una literatura más antigua se ha sugerido que la NMO constituye la gran mayoría de enfermedad desmielinizante del SNC ⁽¹⁰⁾.

La NMO universalmente ha sido reconocida por tener una fuerte predilección por el sexo femenino. La frecuencia relativa de mujer a hombre es de 9:1 (comparada con sólo 2:1 en EM), siendo dicha relación presente en la variante recurrente respecto a la variante monofásica en la cual la relación suele ser de 1:1. La edad de inicio media es de 39 años, lo cual es aproximadamente 10 años más tarde que en EM, sin embargo, casos de inicio en niños y ancianos han sido reportados ⁽¹¹⁾. En la mayoría de las diversas poblaciones de los países occidentales, la población de los caucásicos representa la gran mayoría. Un exceso de casos de NMO en relación a EM son vistos en población japonesa, afro – brasileña y caribeña ⁽⁸⁾.

Se han reportado casos familiares, aunque raramente y no de características multigeneracionales. Esto sugiere que los factores hereditarios que contribuyen a la susceptibilidad son múltiples o se refieren a alelos genómicos de efecto relativamente pequeño o de baja penetrancia ⁽¹²⁾.

En un 10 – 40% de los pacientes con NMO se asocian a otras enfermedades, principalmente con LES y síndrome de Sjögren, miastenia gravis, enfermedad Celíaca, sarcoidosis y púrpura trombocitopénica trombótica ⁽¹¹⁾. Existen algunos reportes sobre la influencia del embarazo sobre la NMO, en los cuales se reportan un aumento en la tasa de recaídas en los primeros 3 – 6 meses después del parto ⁽¹³⁾.

C. FISIOPATOLOGÍA

El rol patogénico de IgG – NMO no ha sido completamente dilucidado. La acuaporina 4 (AQP4) es la proteína del canal de agua más abundante en el SNC y expresada principalmente en los astrocitos de la barrera hematoencefálica (BHE), en las sinapsis y nodos de Ranvier. Además los estudios de la localización de AQP4 dentro del parénquima cerebral han revelado que son ampliamente distribuidos en regiones que son raramente afectadas en el curso de la enfermedad como la capa granular del cerebelo, corteza cerebral, hipocampo, globo pálido, y núcleo septal y habenular ⁽¹⁾. En los últimos años, se han logrado determinar algunas funciones efectoras del anticuerpo anti – AQP4 ⁽¹⁴⁾. En modelos *in vitro*, IgG – NMO se enlaza específicamente con astrocitos humanos induciendo una internalización reversible de AQP4; esto es consistente con datos patológicos que demuestran pérdida de AQP4 aún en la ausencia de cambios morfológicos de los astrocitos, desmielinización o destrucción de tejidos ⁽¹⁵⁾. Una vez unido a AQP4, IgG – NMO puede alterar el transporte de glutamato sodio dependiente y activar la cascada de complemento que conlleva a la lesión de la membrana, aumento la permeabilidad de la BHE y reclutamiento de células inflamatorias a los sitios de la lesión. Finalmente, mientras los estudios patológicos revelan una prevalente disposición de IgM sobre lesiones de NMO, IgM – NMO en suero es encontrada en sólo 10% de pacientes, lo cual podría ser explicado por la difícil detección de anticuerpos en LCR, menor afinidad de respuesta de IgM en suero y su relativa vida media más corta ⁽¹⁶⁾.

Recientes estudios han reportado distintos hallazgos que permiten el diagnóstico patológico específico cuando una adecuada muestra de tejido inflamatorio activo es examinada. Diversos grupos han descrito necrosis central en lesiones de la médula espinal, afectando sustancia gris como blanca, con infiltración de macrófagos y resultando finalmente en lesiones atróficas, glióticas y cavitarias en algunos casos ⁽¹⁷⁾. La única característica patológica específica que se había identificado hasta hace poco era la

hipertrofia prominente, hialinización y la hiperplasia de microvasos, la inmunopatología no se había estudiado. Sin embargo, recientemente se ha descrito un patrón característico e invariable de la tinción de inmunoglobulina en una distribución perivascular con un patrón característico "en roseta". La deposición de inmunoglobulinas fue acompañada por la evidencia de la activación del complemento lítico terminal (C9). Sobre la base de estos hallazgos, se ha especulado que NMO es un "trastorno vasculocéntrico" y que prominente inflamación perivascular y la activación del complemento puede conducir a la hialinización de microvasos y quizás opsonización de los leucocitos polimorfonucleares; se observó prominente infiltración de neutrófilos y eosinófilos en las lesiones de la médula en NMO, que se diferencia de la EM ⁽¹⁸⁾. Aunque la biopsia raramente está indicada para el diagnóstico de NMO, en algunas lesiones cerebrales que causaron confusión de diagnóstico dada la superposición de inmunopatología con lesiones de la EM, la pérdida de inmunorreactividad de AQP4 llevó a pruebas para IgG – NMO y, posteriormente, un diagnóstico de NMO ⁽¹⁹⁾. Algunas lesiones supraespinales pueden tener características que se asemejan a las lesiones de la EM en términos de distribución del complemento y en los indicadores de apoptosis de oligodendrocitos, pero todavía se manifiestan las características distintivas de NMO, en particular, la pérdida selectiva de inmunorreactividad a AQP4, y la presencia de procesos distróficos de los astrocitos ⁽²⁰⁾.

D. CLÍNICA

La NMO se caracteriza por la presencia de mielitis y neuritis óptica, ya sea en un curso monofásico o recurrente. En el primer caso (10%), los episodios típicamente se presentan en cuestión de días respecto uno del otro sin recurrencia después del primer ataque. En la forma recurrente (90%), múltiples y repetidos episodios de neuritis óptica y/o mielitis están separados por meses o años. La recaída se produce dentro de 1 año en el 60% de los pacientes y dentro de 3 años en un 90% ⁽²¹⁾.

NMO debe ser considerada en pacientes con un severo primer ataque o eventos recurrentes clínicamente aislados de neuritis óptica, sobre todo si la RM cerebral no logra revelar placas desmielinizantes típicas de la EM. El sexo femenino, déficits visuales graves y permanentes, NO bilateral simultánea o NO secuencial en una sucesión rápida, aumenta la probabilidad de que la NO es una primera manifestación de NMO más que el prototipo de EM ⁽²²⁾. Mientras que las recaídas en NMO suelen ser más graves que las típicas de EM, otras características clínicas de la NO como dolor retroocular, patrón de déficit en el campo visual y la ocurrencia de fenómenos visuales positivos, no son diferentes ⁽¹¹⁾.

Una mielitis severa hace sospechar el diagnóstico de NMO, especialmente cuando se produce una afección motora simétrica bilateral y disfunción de la vía sensorial, y cuando la IRM demuestra una lesión extensa longitudinalmente a través de tres o más segmentos vertebrales. En contraste a las lesiones de la médula en EM, las cuales suelen ser más pequeñas, típicamente de dos o menos segmentos espinales y tienden a ser unilaterales y periféricas, lo que resulta en más leves síndromes clínicos ⁽²³⁾. Otros datos característicos incluyen la presencia del fenómeno de Lhermitte y espasmos tónicos paroxísticos, que ocurren hasta el 35 % de los ataques de mielitis en NMO ⁽¹¹⁾. El dolor radicular, un síntoma poco común en la EM, se produce en el 33 % de los ataques de mielitis de NMO y puede llegar a ser muy incapacitante para el paciente ⁽²⁴⁾. Otros dos eventos clínicos típicos relacionados con la mielitis de NMO son la aparición de hipo o insuficiencia respiratoria. El hipo se asocia generalmente a la presencia de una lesión que implica la región periacueductal de la médula, afectando presumiblemente el área postrema y medial y porciones laterales del núcleo del tracto solitario. Las lesiones de mielitis que se extienden hacia el tallo cerebral también interrumpen centros medulares que participan en el control neuromuscular de la respiración hasta en un tercio de los pacientes, normalmente en el curso temprano de NMO ⁽¹¹⁾.

Una evolución clínica secundaria progresiva, común en EM, puede estar presente, pero es rara en la NMO, aunque una discapacidad neurológica progresiva suele ser difícil de diferenciar en pacientes con severos déficits relacionados a un ataque ⁽²⁵⁾.

E. DIAGNÓSTICO

Una historia clínica detallada es esencial. El examen neurológico y físico debe centrarse no sólo en los síntomas primarios, sino también en los indicadores de enfermedades que podrían sugerir diagnósticos alternativos o trastornos autoinmunes concomitantes, que son a menudo presentes en pacientes con NMO. De igual forma se deberán realizar diversas pruebas serológicas que permitan la exclusión de diagnósticos diferenciales o la confirmación de enfermedades asociadas a NMO ⁽³⁾.

LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La examinación del líquido cefalorraquídeo (LCR) a menudo revela moderada pleocitosis (predominio mononuclear) que es mayor que en EM pero menor que en mielitis infecciosa. Sin embargo, hasta en 40% de los casos no existe pleocitosis. Los neutrófilos (en ocasiones los eosinófilos) son los granulocitos más frecuentemente detectados y, especialmente si están presentes con niveles elevados de lactato, puede llevar al incorrecto diagnóstico de mielitis infecciosa en algunos pacientes. La presencia de bandas oligoclonales (BOC) se han reportado hasta en el 30% de los casos de NMO ⁽²⁶⁾. Recientemente, la concentración de IL-6 y del receptor soluble de IL-6 fue encontrada en mayor proporción en pacientes con NMO respecto a EM y ello puede servir como un útil marcador para diferenciarla de otras enfermedades desmielinizantes ⁽²⁷⁾. Otros marcadores como la proteína ácida fibrilar glial, una proteína del astrocito, puede estar marcadamente elevada, aunque sólo transitoriamente, durante un ataque agudo de NMO, y de esta forma ayudar a distinguir de otras causas de mielitis transversa ⁽²⁸⁾.

IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética es la más importante técnica de imagen en el diagnóstico diferencial de NMO. La imagen de todo el neuroeje (IRM de encéfalo y medula espinal) debería ser siempre realizada. La presencia de lesiones de medula espinal longitudinales y de predominio central, abarcando tres o más segmentos vertebrales son típicas de NMO, las cuales a menudo (no siempre) muestran una captación parcheada y heterogénea del medio de contraste. De igual forma, lesiones extensas de necrosis y cavitación localizadas centralmente han sido reportadas ⁽²⁹⁾. Sin embargo, el tratamiento puede inducir una marcada mejoría y en algunas ocasiones recuperación completa. Otras secuelas de la mielitis por NMO son extensos segmentos de atrofia y de mielomalacia residual. Adicionalmente la presencia de lesiones cerebrales en el T2/FLAIR no descarta el diagnóstico de NMO, las cuales están presentes hasta en el 60% de casos y a menudo clínicamente silentes ⁽³⁰⁾. Las lesiones son generalmente localizadas en regiones periventriculares, en el diencéfalo, hipotálamo y hemisferios cerebrales, lo cual refleja las áreas con alta expresión de la proteína AQP4 en el cerebro ⁽³⁾. Más recientemente se ha sido reportado un síndrome clínico y radiológico similar al síndrome de encefalopatía posterior reversible en algunos pacientes con NMO ⁽³¹⁾.

ELECTROFISIOLOGÍA

Potenciales evocados visuales, potenciales evocados somatosensoriales y potenciales evocados motores deberían ser realizados. Los potenciales evocados visuales son frecuentemente alterados en NMO. Recientes estudios encontraron prolongación de las latencias P100 en alrededor de un 40% y reducción de amplitudes o pérdida de potenciales en alrededor de 25% de los pacientes ⁽³²⁾.

F. TRATAMIENTO

Un tratamiento curativo para NMO no existe hasta la fecha. Los principales objetivos del tratamiento son la remisión y mejoría de los síntomas asociados a recurrencia, estabilización a largo plazo del curso de la enfermedad mediante la prevención de recaídas y el tratamiento sintomático de los síntomas residuales.

La mayoría de las recomendaciones terapéuticas para NMO son en general basadas en reporte de casos, serie de casos retrospectivos y algunos escasos estudios prospectivos, de los cuales se encuentran en un nivel de evidencia III – IV. Así mismo, estudios recientes demuestran que los pacientes que corresponden al llamado trastorno del espectro de NMO, deberían ser tratados como pacientes con NMO, debido a que tales pacientes tiene un alto riesgo de recaída y conversión a típica NMO ⁽³³⁾.

TRATAMIENTO DE ATAQUES AGUDOS

Después de una examinación neurológica completa y la exclusión de infección, se iniciará metilprednisolona (MP) a dosis de 1 gr por día durante cinco días consecutivos en combinación con un inhibidor de la bomba de protones. Dependiendo de la severidad del ataque, una dosis oral de esteroide en descenso puede ser considerada ⁽³⁴⁾.

Si la condición del paciente no mejora suficientemente o los síntomas neurológicos empeoran, la plasmaféresis (PMF) puede ser utilizada (cinco a siete recambios). La iniciación temprana de la PMF se ha asociado con mejores resultados clínicos ⁽³⁵⁾. En algunos casos si existe contraindicación para el uso de PMF, un segundo curso de esteroides puede ser aplicado en dosis de hasta 2 gr de MP por día ⁽³⁶⁾.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Como la NMO toma un curso remitente en la mayoría de los casos, con una frecuente recuperación incompleta y rápida acumulación de déficits neurológicos, la terapia

inmunosupresiva a largo plazo debe iniciarse una vez que el diagnóstico de NMO ha sido confirmado. Esto también aplica para pacientes con anti-APQ4 negativos con un ataque severo y remisión incompleta.

Datos del tratamiento a largo plazo (>5 años) de NMO son escasos, todos retrospectivos y principalmente para Azatioprina (AZT) y Rituximab (RTX). No estudios comparativos de la eficacia de estas dos terapias han sido publicados.

Azatioprina

Diversos estudios han demostrado que la azatioprina reduce el índice anual de recaída y disminuye la discapacidad neurológica en pacientes con NMO. La dosis empleada es de 2 – 3 mg/kg/día, con la monitorización de los parámetros hematológicos y enzimas hepáticas ⁽³⁾. Mandler et al., describieron una serie de casos de 7 pacientes en los cuales, a dosis menores, se mantuvieron libres de recaídas y con una mejoría funcional a los 18 meses ⁽³⁷⁾. Costanzi et al., en una revisión retrospectiva de 99 pacientes con NMO tratados con azatioprina, encontró una menor tasa de recaídas durante el tratamiento que con pretratamiento a los 24 meses ⁽³⁸⁾. La cuenta de linfocitos debe disminuir entre 600 a 1000/ μ l y el volumen eritrocitario debe incrementar en 5% sobre su línea basal. Dado que la respuesta terapéutica es completa hasta los 6 – 8 meses del tratamiento con azatioprina, se debe iniciar el tratamiento combinado con esteroide oral (1 mg/kg/día), el cual ha mostrado suprimir la actividad de la enfermedad en NMO ⁽³⁾. Se puede determinar la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa antes del inicio de la terapia con AZT (si está disponible) dado que pacientes con baja actividad tiene mayor riesgo de efectos adversos severos ⁽³⁹⁾.

Micofenolato de Mofetilo

Jacob et al., en un estudio retrospectivo de 24 pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en dosis entre 750 – 3000 mg, reportaron una reducción en la frecuencia de recaídas y reducción de la escala de discapacidad en pacientes con TENMO ⁽⁴⁰⁾. El efecto terapéutico ocurre más rápidamente para MMF respecto a AZT, por lo cual debería ser usado como tratamiento alternativo en caso de mala tolerancia o efectos secundarios con el uso de azatioprina. Casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva no han sido reportados con el uso de micofenolato de mofetilo en pacientes con NMO, pero si se han encontrado algunos casos en pacientes postransplantados ⁽⁴¹⁾.

Mitoxantrona

Kim et al., reportaron una reducción del 75% en el índice de recaída anual, y 50% permanecieron libres de recaídas durante el tratamiento con mitoxantrona en pacientes con NMO (tratamiento por 41 meses). La dosis empleada fue de 12 mg/m² de superficie corporal administrada en forma intravenosa mensualmente por 3 – 6 meses, seguido por una infusión de 6 – 12 mg/m² cada 3 meses. La máxima dosis de mitoxantrona utilizada fue de 100 – 120 mg/m² ⁽⁴²⁾. Debido a los diversos efectos secundarios (cardiotoxicidad, leucemia aguda) y la limitada duración de la terapia, la mitoxantrona es actualmente considerada como medicamento de segunda línea.

Inmunoglobulina humana

Magraner et al., reportaron en una de serie de casos de 8 pacientes con NMO, resultados positivos usando bimensualmente el tratamiento con IVIG (dosis de 0.7 g/kg/día por 3 días) durante 2.5 años de seguimiento, encontrando una reducción del índice de recaída de 1.8 pre tratamiento a 0.006 durante el tratamiento ⁽⁴³⁾. Así, el tratamiento con

IVIG ha sido sugerido como tratamiento alternativo para pacientes con contraindicación para uno de los otros tratamientos, particularmente, en niños.

Ciclofosfamida

Un estudio retrospectivo de siete pacientes con NMO pulsados con ciclos de ciclofosfamida IV falló en demostrar efectividad. En otro estudio tres de cuatro pacientes tratados con pulsos IV de ciclofosfamida tuvieron que ser cambiados a metrotexate por falla terapéutica ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁴⁵⁾. Por lo anterior, la ciclofosfamida se ha recomendado cuando otros inmunosupresores han fallado o no están disponibles. El tratamiento puede ser aplicado en dosis de 2000 mg/día por 4 días o a dosis de 600 mg/m² por administración. La dosis deberá ajustarse a la cuenta leucocitaria y bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso ⁽³⁾.

Metrotexate

En un estudio retrospectivo de 14 pacientes con NMO tratados con metrotexate (prescrita como fármaco de segunda línea) se observó un decremento significativo en el índice anual de recaída y relativa buena tolerancia. Después de la exclusión de recaídas dentro de los primeros tres meses de tratamiento o en dosis subterapéuticas, la proporción de pacientes libres de recaída fue de 64%. La discapacidad se estabilizó o mejoró en un 79%. En 13 de 14 casos, sin embargo, tratamiento inmunosupresor concomitante con prednisona oral (11), rituximab (1) o tacrolimus (1) fue utilizado y el impacto de esto permanece incierto ⁽⁴⁶⁾. Tratamiento con metrotexate y prednisona también resultó en estabilización de la discapacidad en una pequeña y bien documentada serie de casos ($n=7$), y en un paciente pediátrico en monoterapia con metrotexate ⁽⁴⁷⁾.

Corticoesteroides orales

Mientras diversos agentes inmunosupresores son los más comúnmente utilizados para mantener remisiones a largo plazo en NMO, dosis bajas de esteroide oral han sido utilizados como monoterapia para mantener la misma remisión a largo plazo, como un tratamiento adjunto de puenteo mientras otro inmunosupresor iniciado alcanza su efectividad completa o como terapia adjunta si otro agente inmunosupresor sólo es inefectivo ⁽⁴⁸⁾.

En un estudio retrospectivo de Watanabe et al., de 27 pacientes japoneses tratados con dosis bajas de esteroide oral como monoterapia, se encontró que el índice anual de recaída disminuyó de 1.48 recaídas/año pre tratamiento a 0.49 recaídas/año durante el tratamiento con dosis bajas de esteroide oral (seguimiento de 19 meses). Las recaídas fueron más frecuentes a dosis bajas de menos de 10 mg/día. No se observaron efectos secundarios importantes en este estudio ⁽⁴⁹⁾.

RITUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano dirigido contra el antígeno de superficie CD20, un epítotope expresado en el linaje de las células B, desde células pre B hasta células maduras B, pero ausente en células plasmáticas. Inicialmente aprobado por la FDA para su uso en linfoma no Hodgkin de células B, actualmente ha sido utilizado para tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide refractaria, poliarteritis microscópica nodosa, granulomatosis de Wegener, esclerosis múltiple y neuromielitis óptica ⁽⁵⁰⁾.

El rituximab causa la lisis de linfocitos B por tres mecanismos principales, citotoxicidad dependiente de complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpo y estimulación de apoptosis. En general, el rituximab induce la depleción de las células B de la circulación

periférica un mes después de su administración, con reaparición de las mismas en la sangre periférica después de 6 – 8 meses ⁽⁵¹⁾.

En general, el Rituximab es bien tolerado aunque, diversas reacciones pueden ser observadas. Así, durante la infusión del Rituximab se pueden desarrollar dos tipos de reacciones: *el síndrome de liberación de citocinas (SLC) o una reacción de hipersensibilidad*. El SLC es un cuadro sistémico caracterizado por la aparición de artralgias con mialgias, fiebre, cefalea, afectación respiratoria, hipo o hipertensión, náuseas, vómitos, rash cutáneo con descamación y prurito, sudoración y taquicardia. La reacción de hipersensibilidad es un cuadro sistémico caracterizado por disnea, broncoespasmo, fiebre, hipo o hipertensión arterial, edema/angioedema y manifestaciones dermatológicas que van desde el rash cutáneo a la reacción urticarial grave ⁽⁵²⁾. Dichas reacciones se pueden observar hasta en un 10% de los casos en la primera infusión. El síndrome de distrés respiratorio agudo, arritmias cardíacas y síndromes coronarios también han sido descritos con la primera dosis ⁽⁵¹⁾.

Dado que rituximab causa cierto grado de inmunodeficiencia, las complicaciones infecciosas, por tanto, no son poco comunes. En un análisis de 356 pacientes, el 30% de los pacientes tuvieron eventos infecciosos: 19% con infecciones bacterianas, 10% con infecciones virales, y un 1% con las infecciones fúngicas ⁽⁵³⁾. El desarrollo de sepsis urinaria, en pacientes tratados con Rituximab, es una complicación importante. Un problema a parte lo constituye la posibilidad de reactivación de una tuberculosis latente o de hepatitis B fulminante. La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) del virus JC es una rara pero devastadora complicación que se ha observado en los pacientes que recibieron rituximab para condiciones autoinmunes (LES) o malignidades (linfomas) y en asociación con otros agentes inmunosupresores. No hay casos reportados de LMP en pacientes con NMO tratados con rituximab. Otros efectos más raramente reportados son el riesgo de

perforación intestinal, reacciones mucocutáneas tales como el síndrome de Stevens-Johnson, púrpura trombocitopénica autoinmunes y toxicidad renal ⁽⁵¹⁾.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab se deben tener en cuenta el antecedente de terapia inmunosupresora previa, historia previa de infecciones con especial atención a las infecciones de la familia herpes virus, así como al estado inmunológico respecto al virus de la hepatitis B y C; historia de tumores, y posibles alteraciones inmunológicas previas como tiroiditis. De forma general se recomienda realizar un test de Mantoux, serología para el virus B y C, un estudio de las poblaciones linfocitarias (CD4 y CD8), así como una analítica completa ⁽⁵²⁾.

Cree et al., realizaron el primer reporte de uso de Rituximab en pacientes con NMO. Realizó un estudio prospectivo abierto con ocho pacientes con NMO severa y refractaria a una gran variedad de terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras previas. Rituximab fue administrado en cuatro infusiones semanales de 375 mg/m², seguido por dos infusiones bimensuales de 1000 mg como retratamiento una vez que se detectaban nuevamente CD19+ en la circulación periférica. Seis de ocho pacientes permanecieron libres de recaídas en un seguimiento de 12 meses. El índice anual de recaída declinó de 2.6 ataques/pacientes/año a cero con rituximab. De igual forma se reportó mejoría en la escala de discapacidad de EDSS (aunque algunos pacientes se reevaluaron después del tratamiento con esteroides en un ataque agudo). Este estudio inspiró investigaciones futuras de Rituximab en NMO ⁽⁵⁴⁾.

Una revisión retrospectiva de 25 pacientes con NMO tratados con Rituximab, reportó experiencia con dos esquemas de administración: 375 mgs/m² semanalmente por 4 semanas, como es recomendado para linfoma (18 pacientes) y 1000 mgs en dos infusiones con dos semanas entre dosis, como es recomendado para enfermedades autoinmunes (4 pacientes) y con reaplicación cada 6 a 12 meses, o en caso de que se detectaran nuevamente células B CD19+. Se observó que el índice anual de recaída pre tratamiento

disminuyó de 1.7 a cero postratamiento en un seguimiento medio de 19 meses. El EDSS se estabilizó o mejoró en un 80% de los pacientes ⁽⁵⁵⁾.

Bedi et al., reportaron resultados favorables en una revisión retrospectiva de 23 pacientes con NMO tratados con Rituximab, utilizando en los primeros cuatro participantes cuatro dosis intravenosas semanalmente de 375 mgs/m² seguido por dos más infusiones de la misma dosis bisemanalmente cada 12 meses, en el resto de los 19 participantes se empleó una dosis de 1000 mgs bisemanalmente cada 6 meses. En este estudio retrospectivo, el índice medio de recaída declinó de 1.87 recaídas/paciente/año a cero durante una media de seguimiento de 23.5 meses. La media del EDSS declinó de 7.0 antes del tratamiento a 5.5 después del tratamiento. Permanecieron libres de remisión 17 pacientes durante el periodo de observación y de los restantes seis pacientes, sólo presentaron en promedio una recaída ⁽⁵⁶⁾. Una revisión por McKeon et al (2008) de 8 pacientes pediátricos con NMO, encontró que siete de los pacientes tratados con Rituximab, permanecieron libres de recaídas a una media de doce meses de seguimiento ⁽⁵⁷⁾.

En un estudio prospectivo abierto a dos años de Kim et al., en el cual se trataron 30 pacientes con Rituximab (quienes habían tenido falla a otras terapias inmunosupresoras), con esquemas tanto de 375 mg/m² por semana por 4 semanas o 1000 mg en infusión bisemanal y redosificados una vez que se presentara la reconstitución de células B de memoria CD27+, se observó que 28 de los 30 tuvieron reducción en el índice de recaída; la media del IAR declinó de 2.4 a 0.3 sobre 24 meses; 70% estuvieron libre de recaídas durante el tratamiento. El EDSS declinó en todos los pacientes. Los niveles de anticuerpos anti-AQP4 también disminuyeron. En contraste a estudios previos, el retratamiento con Rituximab fue dado una vez que reaparecieron las células B de memoria CD27+ más que células CD19+ ⁽⁵⁸⁾.

II. JUSTIFICACIÓN

La neuromielitis óptica es una severa enfermedad desmielinizante que conlleva a una importante discapacidad neurológica y con importantes repercusiones socioeconómicas para el paciente y su entorno familiar. La evidencia acumulada ha implicado principalmente a la inmunidad humoral dentro de su patogénesis, específicamente con la presencia de anticuerpos antiAQP – 4, lo cual ha llevado al uso de rituximab un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno de superficie CD20 presente en los linfocitos B. La gran mayoría de los pacientes con neuromielitis óptica presenta una evolución recurrente, con una acumulación progresiva de discapacidad física entre cada recaída. Es por ello, que la prevención de las recaídas ha sido el foco central en el manejo de esta enfermedad.

Existen actualmente múltiples tratamientos disponibles para prevenir las recurrencias a largo plazo en la neuromielitis óptica, sin embargo, el Rituximab ha demostrado una mayor efectividad en la disminución de la tasa de recaída anual y mejoría en la escala de discapacidad neurológica en algunos reportes de casos clínicos y estudios retrospectivos y prospectivos pequeños.

En México, no existen estudios acerca del impacto terapéutico del uso de Rituximab en pacientes con neuromielitis óptica.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado el mecanismo de acción del Rituximab, se esperaría que en los pacientes a los que se les administre el fármaco, presenten una disminución de la actividad inflamatoria a nivel de la medula espinal y nervio óptico con lo cual se disminuiría la tasa de recaída anual y mejorando de esta forma la discapacidad neurológica. Por lo anterior, se plantea la siguiente pregunta:

¿Qué efecto tiene el tratamiento con Rituximab sobre la tasa anual de recaída en pacientes con neuromielitis óptica del HE CMN SXXI?

IV. HIPÓTESIS

El tratamiento con Rituximab producirá una disminución sobre la tasa anual de recaída en pacientes con neuromielitis óptica del HE CMN SXXI.

V. OBJETIVO

Evaluar la respuesta terapéutica con el uso de Rituximab sobre la tasa anual de recaída en pacientes con neuromielitis óptica del HE CMN SXXI.

VI. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

1) DISEÑO DEL ESTUDIO

- a. Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	
Por el control de la maniobra por el investigador	Observacional
Por la medición en el tiempo	Longitudinal
Por la dirección de la investigación	Retrospectivo
Por la recolección de la información	Retrolectivo
Por la asignación de la maniobra	Aleatorizado
Por el número de grupos	No comparativo
Por el cegamiento en la evaluación	Abierto

2) UNIVERSO DE TRABAJO

- a. Pacientes con neuromielitis óptica en control por la clínica de enfermedades desmielinizantes del Hospital de Especialidades del CMNSXXI.
- b. Periodo de realización del estudio: enero de 2010 a marzo de 2014.

3) SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- a. **Tamaño de la muestra:** Dado que es un estudio exploratorio no se establece tamaño de muestra y se incluyeron todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en el periodo señalado.

b. Criterios de Selección:

A. Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de cualquier género.
2. Edad mayor de 18 años.
3. Diagnóstico de neuromielitis óptica por criterios de Wingerchuk 2006.
4. Variedad clínica recurrente.
5. En tratamiento con al menos un ciclo completo de Rituximab.

6. Seguimiento de al menos un año posterior a la aplicación de la primera dosis

B. Criterios de No Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple u otra enfermedad desmielinizante.
2. Historia de hepatopatía grave; púrpura trombocitopénica autoinmune; datos de nefropatía en estadio terminal; estado de inmunosupresión moderada a severa.
3. Mantener tratamiento inmunosupresor tras la aplicación del rituximab.
4. Infecciones latentes por micobacterium tuberculosis o virus de hepatitis B o C.
5. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
6. Estar con algún otro tratamiento inmunosupresor en los últimos tres meses.
7. Historia de abuso de alcohol y/o drogas.

C. Criterios de Exclusión o de Eliminación:

1. Pacientes que presenten reacciones adversas graves.
2. Cuando el paciente así lo solicite.
3. Mujeres que a pesar del uso de anticoncepción queden embarazadas.

4) DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente: administración de Rituximab.

Variable dependiente: tasa de recaída anual.

Variables confusoras: tratamientos inmunosupresores previos, tiempo de evolución de la enfermedad.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS
Administración de Rituximab	Es la administración del Rituximab con esquema convencional para enfermedades autoinmunes por al menos 6 meses.	Infusión de 2 gr de Rituximab dividida en infusiones de 1 gr separadas por dos semanas cada 6 – 8 meses.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL	Administración: Si o No
Tasa de recaída anual	Numero de recaídas que presenta el paciente por año desde su diagnóstico al ingreso del estudio.	Numero de recaídas por año del paciente reportado en el expediente clínico.	DEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	Numero de recaídas por año
Tiempo de evolución	Tiempo desde el diagnóstico establecido y el ingreso al estudio	Número de años desde que se estableció el diagnóstico confirmado y el momento de ingreso al estudio	CONFUSIÓN	CUANTITATIVA CONTINUA	Años
Tratamiento inmunosupresores previos	Tratamiento con fármacos inmunosupresores previos al inicio del tratamiento con Rituximab	Tipo de fármaco inmunosupresor previamente utilizado y reportado en el expediente clínico	CONFUSIÓN	CUALITATIVA NOMINAL	Azatioprina Micofenolato de mofetilo Metrotexate Mitoxantrona Inmunoglobulina humana Prednisona

5) PROCEDIMIENTOS

- a. **Captación de pacientes.** Se incluyeron pacientes provenientes de consulta externa y hospitalización de la clínica de enfermedades desmielinizantes que cumplieran con los criterios de inclusión.
- b. **Obtención de la información.** Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes para la recolección de los diversos datos e información requerida.
- c. **Administración de medicamento:** A todos los pacientes se les administró el régimen de rituximab de 1 gr infundido dos veces, con un intervalo de dos semanas entre la infusión, con posterior reinfusión del medicamento cada 6 meses. Treinta a sesenta minutos previos a la infusión se les administró loratadina 10 mg, paracetamol 500 mg y difenhidramina 100 mg ó metilprednisolona 125 mg en dosis única, con el fin de disminuir la presencia de reacciones adversas relacionadas con la infusión del medicamento.
- d. **Evaluación neurológica.** Previo a cada infusión de rituximab se llevó a cabo una evaluación clínica neurológica completa por personal capacitado del hospital.

- e. **Medición de pruebas bioquímicas.** Previo a la administración de cada infusión de rituximab se realizó medición de niveles de glucemia, pruebas de funcionamiento hepático y renal, electrolitos séricos y estudio de biometría hemática con cifra de eritrocitos, niveles de hemoglobina, cuenta de leucocitos y de plaquetas.
- f. **Evento adverso:** Se define como cualquier evento desagradable nocivo no intencional que presenta el paciente sujeto a la administración de un producto farmacéutico, que no necesariamente tiene una relación causal ha dicho tratamiento. En esta definición se incluye también: 1) a los eventos que resulten del abuso, retiro o sobre-dosificación del fármaco y 2) síntomas notificados por el paciente, signos detectados por el o los investigadores y desviaciones de la normalidad médicamente importantes en los resultados de los estudios paraclínicos auxiliares. La intensidad de los EA se refiere a la intensidad máxima con que el paciente y/o el investigador califican a los EA que sufre el enfermo.
1. Leve: Se presentan las alteraciones, pero se toleran fácilmente.
 2. Moderado: las alteraciones sufridas son suficientes para provocar interferencia con actividades normales.
 3. Severo: Las alteraciones incapacitan al paciente para hacer las actividades normales.
 4. Serio.- Es cualquier evento adverso que a cualquier dosis:
 - a) Dé como resultado la muerte.
 - b) Ponga en peligro la vida
 - c) Requiera de la hospitalización del paciente o prolongue la estancia del paciente que ya se encuentra en el hospital.
 - d) Origine discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
 - e) Origine una anomalía congénita o cáncer.
 - f) Que requiera intervención médica o quirúrgica para prevenir secuelas

permanentes.

g) Desarrollo de dependencia o abuso del medicamento.

6) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables cualitativas. Para los datos cuantitativos se analizó la distribución con prueba de Shapiro Wilk, y si la distribución fue semejante a la normal se resumió con media y desviación estándar en caso contrario con mediana y rangos intercuartiles. Para determinar la eficacia se comparó la mediana de las tasas anuales de recaída con la prueba de Wilcoxon-Mann Whitney. Los eventos adversos y las alteraciones de laboratorio se cuantificaron, clasificaron y presentaron en frecuencia, número de eventos y severidad de los mismos.

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

Apego a normativas y tratados. El presente proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

Consentimiento informado. Dado que solo se realizó obtención de la información de expedientes clínicos no se requirió consentimiento informado. Para la administración del fármaco de forma rutinaria se solicita consentimiento como norma de atención clínica en el servicio de Neurología.

Potenciales beneficios. Los pacientes no obtuvieron beneficios directos de esta investigación.

Potenciales riesgos. No se expuso a los pacientes a mayor riesgo ya que solo se analizó la información de una intervención que ya fue realizada.

Confidencialidad de la información. Se le asignó a cada paciente un número, el cual se utilizó para la identificación del sujeto en todo el desarrollo del estudio, los datos personales se mantienen en una base de datos a la que solo tienen acceso los investigadores principales, con lo cual se garantiza la confidencialidad de la información.

Selección de los potenciales participantes. Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes de acuerdo a los criterios de selección ya comentados.

VIII. RESULTADOS

De los 28 pacientes con neuromielitis óptica con los que cuenta la clínica de enfermedades desmielinizantes, se incluyeron en el estudio un total de 20 pacientes, de los cuales 19 fueron mujeres (95%) y solo un hombre (5%); con una edad media al inicio de la enfermedad de 39.5 años (DE 12.1) (figura 1). Con una media del seguimiento con el tratamiento a base de rituximab de 28.5 meses (DE 14.9).

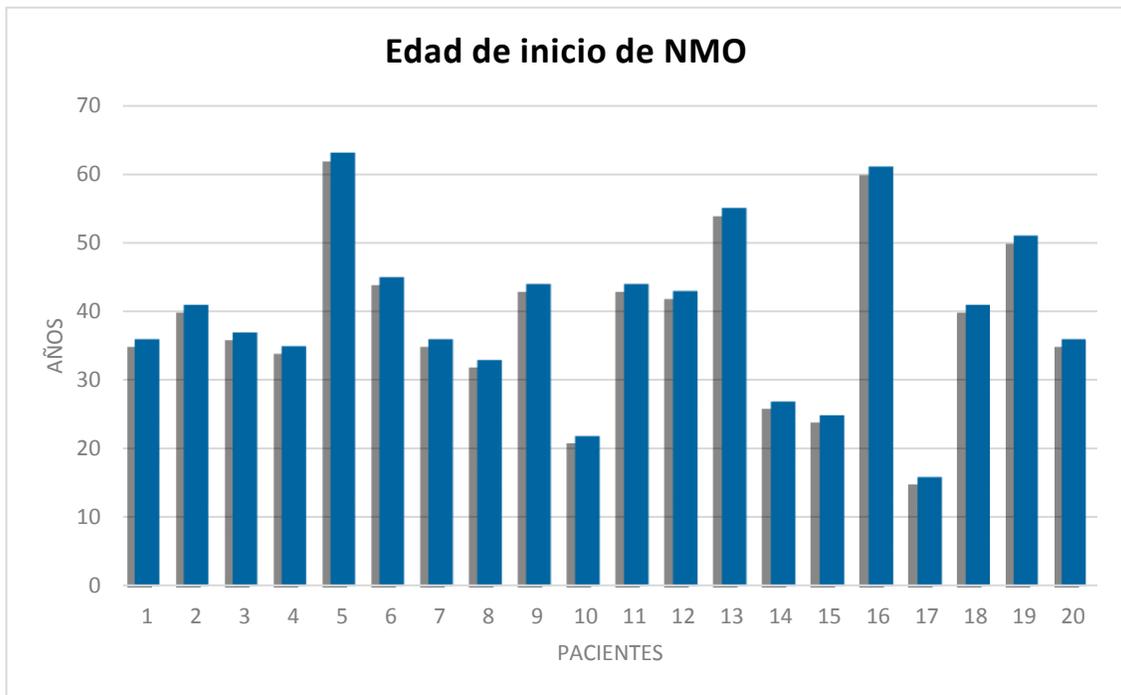


Figura 1. Distribución por edad de inicio de la neuromielitis óptica.

El tiempo medio del diagnóstico de la NMO desde el inicio de los síntomas fue de 3.85 años (DE 2.7), y la duración media total de la enfermedad fue de 7.25 años (DE 3.35) (figura 2).

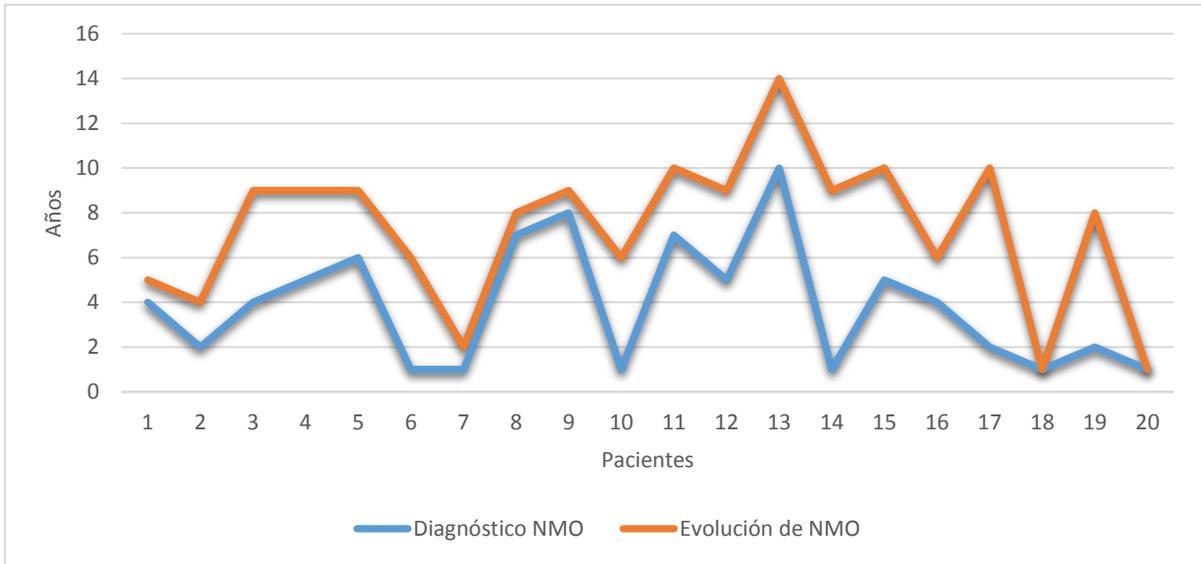


Figura 2. Distribución por años de evolución y del diagnóstico de neuromielitis óptica desde el inicio de sintomatología.

Con respecto al nivel educativo en nuestros pacientes se encontró la siguiente distribución: el 30% había cursado el nivel de secundaria, 45% el nivel de bachillerato y 25% el nivel de licenciatura o superior (figura 3).

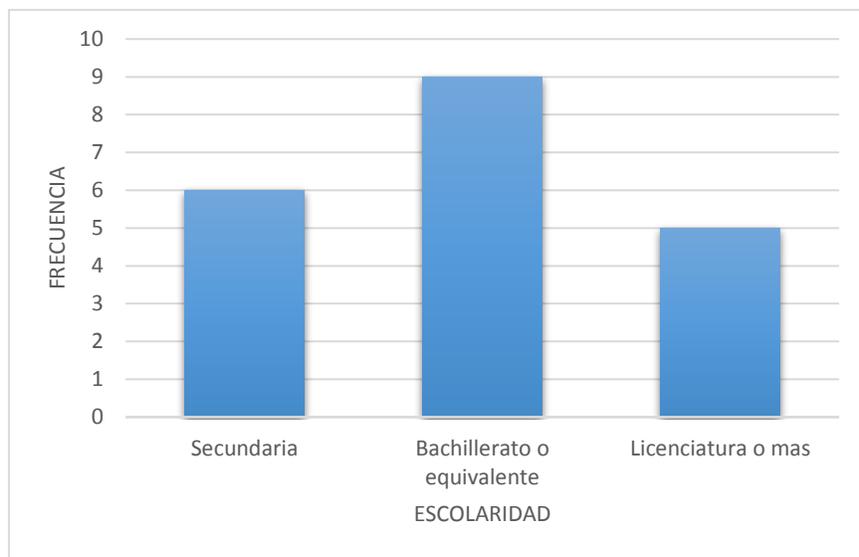


Figura 3. Distribución de pacientes con neuromielitis óptica de acuerdo a su nivel de escolaridad.

A pesar de que más del 70% de los pacientes tenían el antecedente familiar de enfermedades neurológicas (epilepsia, migraña, enfermedad cerebrovascular o tumor cerebral), ninguno de ellos, tuvo el antecedente familiar de alguna enfermedad de tipo inflamatorio – desmielinizante.

La razón más común para el cambio a rituximab en nuestros pacientes fue la falla terapéutica al tratamiento previo o su mala tolerancia. De esta forma, en nuestro estudio 15 de 20 pacientes previamente habían recibido algún tipo de tratamiento modificador de la enfermedad, 13 de ellos (65%) habían recibido terapia inmunosupresora y 2 (10%) terapia inmunomoduladora. Todos estos agentes modificadores del curso de la enfermedad fueron suspendidos previos al inicio del tratamiento con rituximab.

La presentación clínica de inicio de la NMO fue de mielitis transversa en 5 pacientes (25%), neuritis óptica en 12 pacientes (60%) y sólo 3 pacientes (15%) debutaron con ambos síndromes clínicos (figura 5).

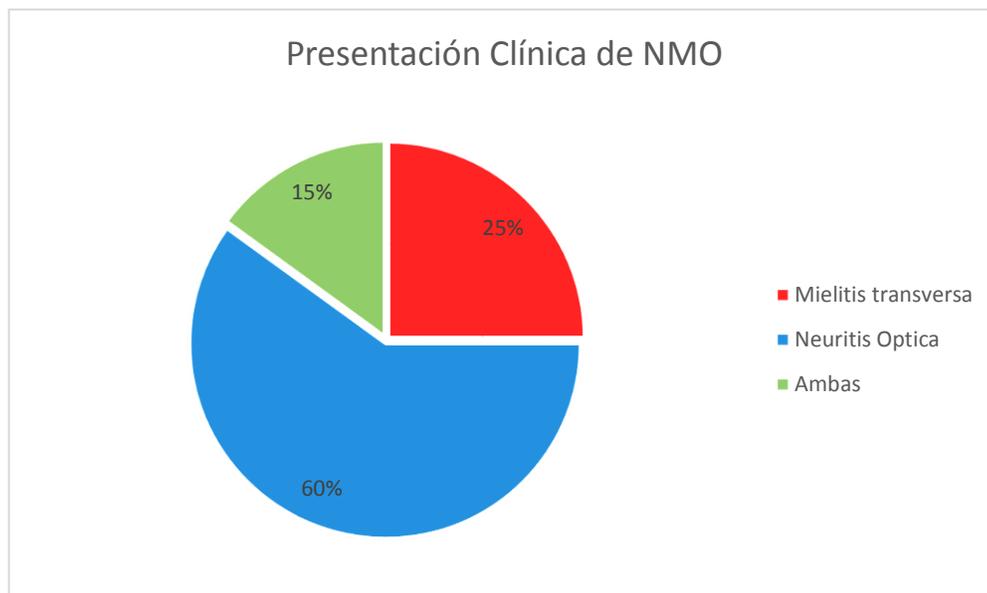


Figura 4. Porcentajes de los síndromes clínicos como presentación inicial en la neuromielitis óptica.

Se observó una mejoría significativa en la disminución de la tasa anual de recaída (TAR) en los pacientes de nuestro estudio. La mediana de la tasa de recaída anual pretratamiento fue de 1.4 (*rango 0.28 - 4*) y la mediana del índice de recaída anual postratamiento fue de 0.2 (*rango 0-1*), los cuales fueron estadísticamente diferentes ($p < 0.001$, prueba de rangos de Wilcoxon).

De los 20 pacientes, 12 (60%) permanecieron libres de recaídas durante todo el tratamiento con rituximab, 6 (30%) presentaron sólo una recaída y 2 pacientes (10%) mostraron más de una recaída (figura 5). De estos 8 pacientes que presentaron recaídas, un paciente (5%) tuvo recaída de tipo mielitis transversa, 5 pacientes (25%) de neuritis óptica y 2 pacientes (10%) una combinación de ambas (figura 6). Cinco de los pacientes con recaídas habían sido refractarios a tratamientos previos y 3 pacientes no habían recibido tratamientos previos. Las recaídas que se presentaron posterior al inicio del tratamiento con rituximab al parecer fueron menos severas que con respecto a las recaídas previas al tratamiento. Al parecer estas recaídas se asociaron a la prolongación no predecible de aplicación del medicamento o a la interrupción del mismo.

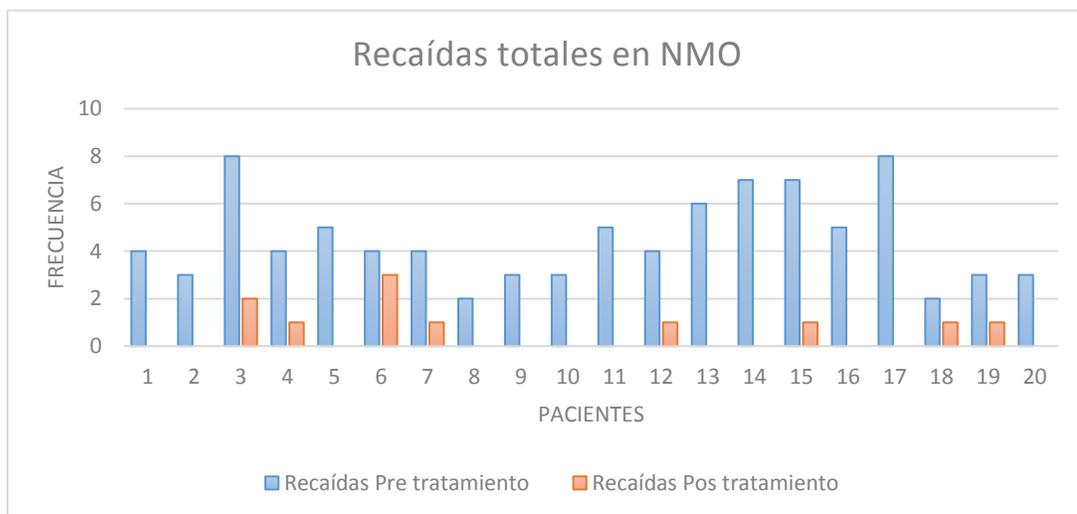


Figura 5. Frecuencia de las recaídas pre y postratamiento con el uso de rituximab en pacientes con NMO.

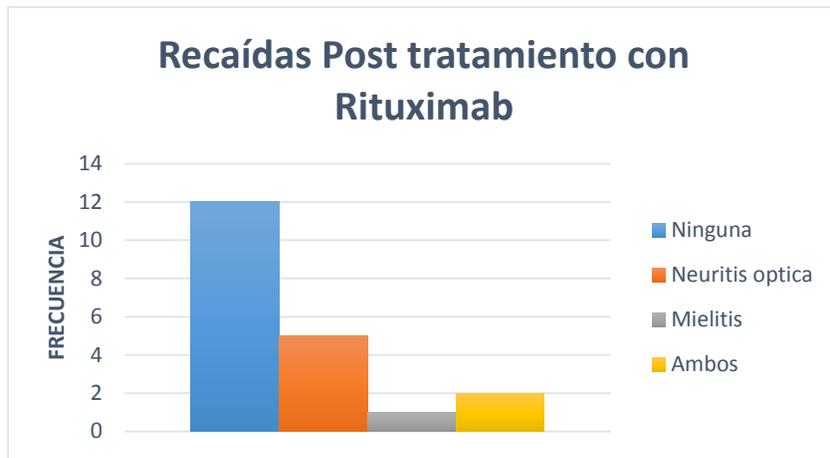


Figura 6. Tipo de recaída postratamiento con rituximab en pacientes con NMO.

La evolución clínica de los pacientes y datos del seguimiento con la escala EDSS estuvieron disponibles en 19 de 20 pacientes, por lo cual, el análisis estadístico es basado sólo en estos pacientes. De esta forma, la escala EDSS mejoró en 17 pacientes y se mantuvo estable en 3 pacientes. La mediana del EDSS pretratamiento con rituximab fue de 6 (rango, 3-6) y postratamiento fue de 4 (rango, 2-9), los cuales fueron significativamente diferentes ($p < 0.001$, prueba de rangos de Wilcoxon) (figura 7).

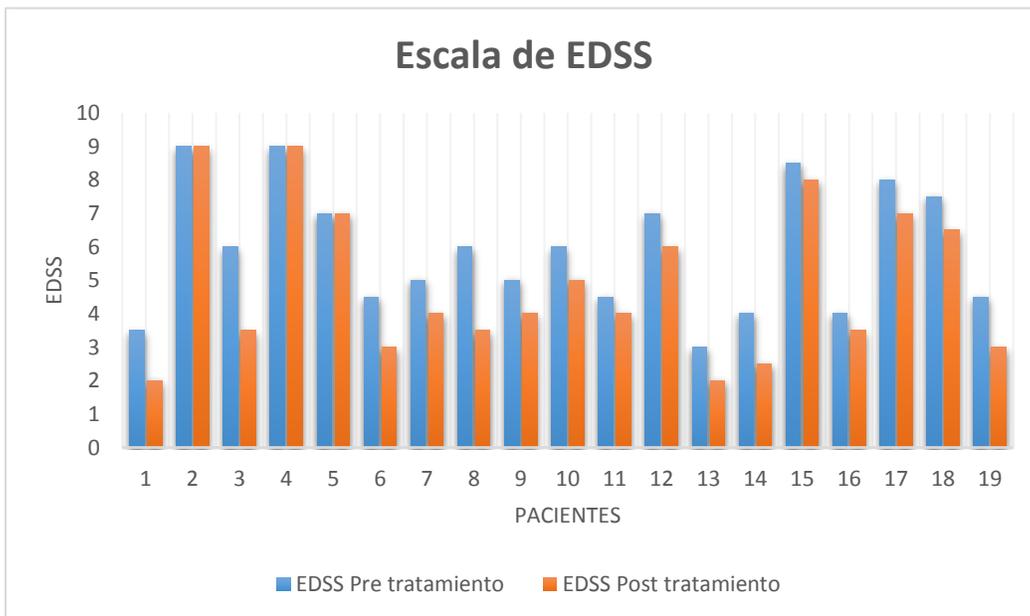


Figura 7. Escala de EDSS previo y posterior al tratamiento con rituximab en pacientes con NMO.

Un cambio en la discapacidad de > 1 en el EDSS fue considerado significativo para los pacientes individuales. De esta forma, 13 pacientes (65%) redujeron su EDSS mientras que 6 pacientes (30%) presentaron estabilidad de su basal. Un incremento en la discapacidad medida por la escala EDSS no ocurrió en ningún paciente. Esto fue cierto incluso para pacientes que recayeron durante el uso de rituximab.

El rituximab en general fue bien tolerado en la mayoría de nuestros pacientes, ocurriendo efectos adversos en 9 de ellos (45%). Dentro de los efectos adversos no asociados a la infusión de rituximab, la infección de vías urinarias fue la principal complicación, presentándose en 6 pacientes (67%). Las anomalías de laboratorio incluyeron la presencia de leucopenia en 2 pacientes (22%) y elevación de enzimas hepáticas en un solo paciente (11%) (Figura 8). Un paciente desarrolló hepatitis viral tipo A previo al inicio del rituximab, por lo cual se difirió la aplicación del mismo por un tiempo de dos meses, sin posteriores complicaciones. Respecto a los efectos adversos relacionados con la infusión del rituximab, dos pacientes presentaron náuseas con vómitos y un solo paciente desarrolló un cuadro de rash leve en tronco y extremidades, sin posteriores complicaciones. Cabe mencionar que estas reacciones se presentaron durante la primera infusión del rituximab, sin volverse a presentar en las posteriores infusiones.

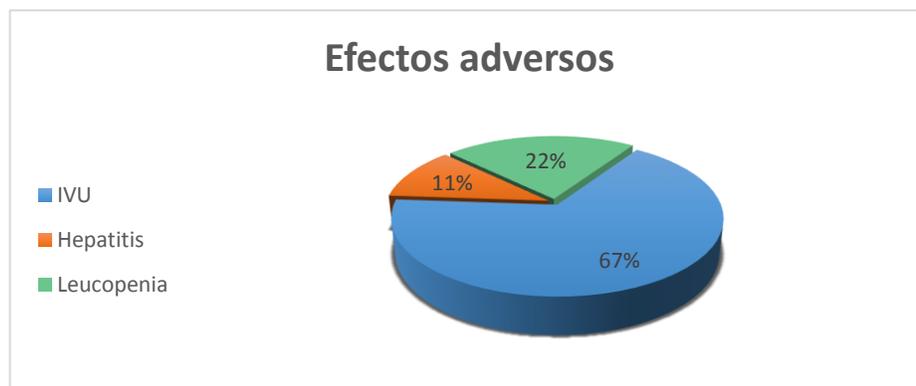


Figura 8. Efectos adversos relacionados al uso de rutiximab en pacientes con NMO.

La detección de anticuerpos IgG anti-NMO estuvo disponibles en 17 pacientes de nuestro estudio (85%) siendo dicho resultado positivo en todos ellos.

Al momento de este reporte, 4 pacientes de nuestro estudio (20%) suspendieron el tratamiento con rituximab debido a la presencia de cuadros de infecciones urinarias recurrentes.

IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La neuromielitis óptica es una enfermedad inflamatoria crónica desmielinizante del SNC con un curso recurrente en la mayoría de los casos, con una acumulación de discapacidad asociada a las recaídas y con un incremento en el índice de mortalidad entre quienes la padecen. Clásicamente se han empleado fármacos inmunosupresores (azatioprina, micofenolato, esteroides) como parte del tratamiento a largo plazo para la prevención de recaídas, sin embargo, con resultados muy variables de efectividad. Desde el primer reporte acerca del uso de rituximab en la NMO ⁽⁵⁴⁾, se han realizado otras descripciones de series de casos y algunos pequeños estudios retrospectivos que informan acerca de la efectividad del rituximab en la disminución de la tasa de recaída anual. Así pues, en nuestro estudio de 20 pacientes, logramos demostrar una eficacia terapéutica con el uso repetido del rituximab en los pacientes con NMO, observándose una mejoría significativa sobre la TAR de 1.4 pretratamiento a 0.2 postratamiento ($p < 0.001$), lo cual es muy concordante a lo ya descrito por otros estudios en los cuales la TAR pre tratamiento llegó a documentarse inclusive de cero. ^(54,55) De cualquier forma, hacen falta realizar estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo sobre el uso del rituximab en la NMO, así mismo, no existen en la actualidad ensayos clínicos comparados con placebo en pacientes con NMO dado que por la condición misma de la enfermedad, serían poco probables su realización.

A pesar de la efectividad importante sobre la disminución de la TAR observada con la terapia a base de rituximab, las recaídas en nuestros pacientes con NMO ocurrieron. Lo anterior se explica muy probablemente debido a que la mayoría de los pacientes con recaídas (75%) tenían el antecedente de resistencia a diversos tratamientos inmunosupresores previos y marcada discapacidad, lo cual supone la actividad inflamatoria importante en ellos, así mismo, 2 pacientes con recaídas (25%), retrasaron su esquema de

aplicación de rituximab más de 6 meses debido a la presencia de infección de vías urinarias en un caso y a omisión en la asistencia para aplicación del medicamento en el otro, lo cual también parece explicar la presencia de recaída. Contrario a lo reportado en otro estudio ⁽⁵²⁾, en el cual las recaídas postratamiento con rituximab fueron principalmente la mielitis transversa, en nuestro estudio logramos documentar que la neuritis óptica fue el principal síndrome clínico que se presentó en la mayoría de pacientes que tuvieron recaída postratamiento.

El rituximab induce la depleción de las células B de la circulación periférica y en líquido cefalorraquídeo un mes después de su administración, sin tener afección por las células plasmáticas, con reaparición de la cifra de linfocitos B en la sangre periférica después de 6 – 8 meses ⁽⁵¹⁾. Por lo anterior, se administra la infusión de rituximab en un intervalo de tiempo de cada 6 a 8 meses dependiendo del conteo de células B CD19+. En nuestro estudio, no se les realizó a nuestros pacientes conteo de linfocitos B CD19+, ante lo cual se decidió estandarizar la aplicación del rituximab a cada 6 meses en forma general.

Desde la primera publicación en relación al uso de rituximab en pacientes con NMO ⁽⁵⁴⁾, se ha descrito una mejoría aparente en la escala de discapacidad neurológica (medida por escala de EDSS) en estos pacientes y con una significancia estadística. Así pues, en nuestro estudio también se observó una mejoría significativa en la escala de discapacidad neurológica de más de un punto del EDSS entre los intervalos de pre y post aplicación del medicamento, sin embargo, la recuperación observada podría reflejar la historia natural de recuperación de la recaída en lugar de respuesta al tratamiento. Sin un estudio controlado con placebo adecuado, no es posible determinar los cambios en la función neurológica asociados al tratamiento. Cabe mencionar que en un paciente no se logró determinar la escala de EDSS debido a que no se contaba con dicha información en el expediente clínico.

En general se ha descrito un buen perfil de seguridad y tolerancia en relación al uso de rituximab como parte del tratamiento en diversas patologías ^(51,52). En nuestro estudio en

general se observó una adecuada tolerancia del medicamento para la mayoría de los pacientes. Dentro de los efectos relacionados a la infusión, un paciente desarrolló rash y 2 presentaron náuseas con vómitos; y dentro de los efectos no relacionados a la infusión se documentaron las infecciones como la principal complicación, siendo la infección de vías urinaria la más prevalente y siendo la responsable de la suspensión del rituximab en 4 pacientes de nuestro estudio al momento de éste reporte. La presencia de leucopenia, sólo se documentó en 2 pacientes dentro de los primeros meses de aplicación, uno de ellos, previo al inicio del rituximab había sido tratado con terapia inmunosupresora (azatioprina), por lo cual es posible que dicho tratamiento haya contribuido a la leucopenia desarrollada. En un sólo paciente se documentó la elevación de las enzimas hepáticas posterior a la primera aplicación del rituximab, mismas que remitieron una vez que se difirió la aplicación del mismo por un mes, sin volverse a presentar en las aplicaciones posteriores. La presencia de la leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a la infección por el poliomavirus JC, no se ha descrito por el momento con el uso de rituximab en pacientes con NMO, siendo dicha enfermedad reportada en 2 pacientes con LES, un paciente con vasculitis sistémica y 23 pacientes con linfoma tratados con rituximab ⁽⁵⁰⁾. La LMP ha sido también asociada con el uso azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida y micofenolato. No se presentaron casos de LMP en los pacientes de nuestro estudio.

En un estudio retrospectivo ⁽⁵⁵⁾, se encontró una proporción de pacientes con resultados de IgG anti-NMO positivos vs negativos de 3:1, sin documentarse diferencias en cuanto a la forma de presentación y evolución clínica de la enfermedad, así como en la TAR pre y postratamiento con el uso de rituximab. En el caso de nuestro estudio, sólo se contó con el resultado de IgG antiNMO en el 85% de nuestros pacientes, siendo positivo en todos ellos. No se documentó ningún paciente seronegativo.

Reconocemos que en nuestro estudio hubo algunas limitaciones como: a) la obtención de información de los expedientes clínicos, en algunos casos fue insuficiente o

incompleta; b) el antecedente del uso previo de inmunosupresores en algunos pacientes que pudieron influir en los resultados, dado que durante el inicio de la administración de rituximab, pudo haber influencia residual de la terapéutica inmunosupresora previa; c) variación en la aplicación del rituximab en algunos pacientes debido a omisión o contraindicación para el momento de la infusión; d) la falta de determinación de los linfocitos B CD19+ como parámetro de eficacia y de retratamiento para las infusiones posteriores.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones en el estudio, creemos que nuestros resultados respecto a la efectividad del uso de rituximab en la NMO son muy representativos a lo reportado por otros autores en la literatura mundial, sólo que en nuestro caso aplicándose a una población mexicana, sobre la cual no existe ninguna publicación previa al respecto.

Por todo lo anterior, actualmente puede considerarse al rituximab como un medicamento de primera línea en el tratamiento a largo plazo de la NMO dado que supone una opción segura y eficaz.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Matá S, Lolli F. Neuromyelitis optica: An update. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;303:13–21.
2. Bichuetti D, Lobato de Oliveira E, Oliveira D, Amorin de Souza N, Gabbai A. *Arch Neurol* 2010;67(9):1131-1136.
3. Trebst C, Jarius Sven, Berthele A, Paul F, Schippling Wildemann B et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261:1–16.
4. Wingerchuk D, Weinshenker B. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Handbook of Clinical Neurology* 2014;122:581 – 599.
5. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP et al. A population based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 2011;76:1589–1595.
6. Cabre P, Heinzlef O, Merle H. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001;56:507–514.
7. Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A. An epidemiological study of neuromyelitis óptica in Cuba. *J Neurol* 2009;256:34–44.

8. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 2009;256:1891–1898.
9. Lau K, Wong L, Li L. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. *Hong Kong Med J* 2002;8:77–80.
10. Osuntokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa Experience at Ibadan, Nigeria. *J Neurol Sci* 1971;12: 417–442.
11. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;22:1107–1114.
12. Matiello M, Schaefer-Klein J, Sun D. Aquaporin – expression and tissue susceptibility to neuromyelitis optica. *JAMA Neurol* 2013;70:1118–1125.
13. Kim W, Kim SH, Nakashima I, Takai Y, Fujihara K, Leite MI, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2012;78:1264.
14. Cayrol R, Saikali P, Vincent T. Effector functions of antiaquaporin-4 autoantibodies in neuromyelitis optica. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:478–486.
15. Vincent T, Saikali P, Cayrol R, Roth AD, Bar-On A, Prat A, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on bloodbrain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J Immunol* 2008;181:5730–5737.

16. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wildemann B, Wandinger KP. Immunoglobulin M antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:659–663.
17. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993;34:162–168.
18. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125:1450–1461.
19. Lee DH, Metz I, Berthele A. Supraspinal demyelinating lesions in neuromyelitis optica display a typical astrocyte pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2010;36:685–687.
20. Brück W, Popescu B, Lucchinetti C. Neuromyelitis optica lesions may inform multiple sclerosis heterogeneity debate. *Ann Neurol* 2012;72:385–394.
21. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:382–387.
22. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485–1489.
23. Bot JC, Barkhof F, Polman CH. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004;62:226–233.

24. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology* 2011;77:652–658.
25. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al. A secondary progressive course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:603–605.
26. Jarius S, Paul F, Franciotta D et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 2011;306:82–90.
27. Wang H, Wang K, Zhong X, Dai Y, Qiu W, Wu A, Hu X. Notable increased cerebrospinal fluid levels of soluble interleukin-6 receptors in neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation* 2012;19:304–308.
28. Takano R, Misu T, Takahashi T et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: A clinical CSF biomarker study. *Neurology* 2010;20(75): 208–216.
29. Ringelstein M, Kleiter I, Ayzenberg I et al (2013) Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders. *Mult Scler* 2014;20:617-620.
30. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci* 2004; 25(S4):S371–S373.

31. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 2013;80:1330–1337.
32. Magana SM, Matiello M, Pittock SJ et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2009;72:712–717.
33. Kitley J, Leite MI, Nakashima I et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012;135:1834–1849.
34. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:55–66.
35. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143–146.
36. Llufríu S, Castillo J, Blanco Y et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949–953.
37. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219–1220.
38. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF et al. Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011;77:659–666.

39. Higgs JE, Payne K, Roberts C, Newman WG. Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? *Pharmacogenomics* 2010;11:177–188.
40. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG et al. (2009). Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009;66:1128–1133.
41. Neff RT, Hurst FP, Falta EM et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 86:1474–1478.
42. Kim S-H, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2011;68:473–479.
43. Magraner MJ, Coret F, Casanova B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurología* 2012; 28:65–72.
44. Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I et al. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Intern Med* 2013;52:969–972.

45. Bichuetti DB, Oliveira EML, Boulos F de C, Gabbai AA. Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. *Arch Neurol* 2012;69:938–939.
46. Kitley J, Elson L, George J et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:918–921.
47. Minagar A, Sheremara W. Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Int J MS Care* 2000;2:39–43.
48. Kimbrough D, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2012;1(4):180–187.
49. Watanabe S, Misu T, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007;13(8):968–974.
50. Kosmidis M, Dalakas M. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3(2):93-105.
51. Maloney D. Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 2012; 366:2008-2016.
52. Estruch B. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales. *Neurología* 2013; 28(3):169—178.

53. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.
54. Cree BA, Lamb S, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64(7):1270–1272.
55. Jacob A, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1443–1448.
56. Bedi GS, Brown AD, et al. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2011;17(10):1225–1230.
57. McKeon A, Lennon VA, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008;71(2): 93–100.
58. Kim SH, Kim W, et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol*. 2011;68(11):1412–1420.

XI. ANEXOS

ANEXO 1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA NEUROMIELITIS ÓPTICA (2006)
CRITERIOS ABSOLUTOS
<ol style="list-style-type: none">1. Neuritis óptica.2. Mielitis aguda.
CRITERIOS DE APOYO
<ol style="list-style-type: none">1. RM cerebral que no cumple criterios para esclerosis múltiple.2. RM medular con una lesión que se extiende tres o más segmentos medulares.3. Seropositividad para anti-AQP4 (NMO-IgG).

Wingerchuk et. al.

ANEXO 2

ESCALA EXPANDIDA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS)

