



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ

EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DEL
ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA SEROPOSITIVOS AL
ANTICUERPO AQP4 EN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB QUE
ACUDEN AL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA

PRESENTA

Guillermo Noriega Morales

TUTOR DE TESIS

Dr. José de Jesús Flores Rivera

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES Y HERMANOS, POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL

A LUCÍA, POR SER MI IMPULSO VITAL

**A MI TUTOR, EL DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA, POR SU APOYO Y
CONSEJO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO Y DURANTE MI
FORMACIÓN COMO NEURÓLOGO**



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS/MATERIAL Y MÉTODOS	14
DEFINICIÓN DE VARIABLES	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXOS	27

RESUMEN

Los Trastornos del Espectro de Neuromielitis Óptica (NMO-SD) son un grupo de trastornos inflamatorios del sistema nervioso central (SNC) que se caracterizan por episodios de desmielinización y daño axonal inmunomediado, que afectan principalmente los nervios ópticos y la médula espinal, y usualmente se encuentran asociados a la presencia de anticuerpos séricos anti-aquaporina-4 del tipo IgG (AQP4-IgG)^{1,2}. La NMO-SD conserva una prevalencia similar en todo el mundo, pero es una enfermedad más frecuente en la población no caucásica, incluyéndose africanos, asiáticos no orientales y latinoamericanos. Esta enfermedad conlleva una alta morbilidad y discapacidad en personas jóvenes económicamente activas³.

El Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, este produce depleción de linfocitos B y ha mostrado reducción a largo plazo en los títulos de AQP4-IgG (elemento clave en la fisiopatología de la NMO-SD), y supresión de Linfocitos B CD19+.²

En México no existen estudios en pacientes con NMO-SD dirigidos a conocer la evolución posterior al inicio de tratamiento con rituximab, especialmente en el grupo de pacientes seropositivos a anti-AQP4. Por lo antes mencionado, este estudio cobra relevancia en la investigación de la enfermedad en nuestra población.

Este estudio reunirá información de los pacientes diagnosticados con NMO-SD seropositivos a AQP4-IgG y en tratamiento con rituximab en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, con la finalidad de describir las características de la evolución de esta población.

ANTECEDENTES

Los Trastornos del Espectro de Neuromielitis Óptica (NMO-SD) son un grupo de trastornos inflamatorios del sistema nervioso central (SNC) que se caracterizan por episodios de desmielinización y daño axonal inmunomediado, que afectan principalmente los nervios ópticos y la médula espinal, y usualmente se encuentran asociados a la presencia de anticuerpos séricos anti-aquaporina-4 del tipo IgG (AQP4-IgG)^{1,2}.

La coexistencia de neuritis óptica (NO) y mielitis había ya sido reconocida previamente, pero en 1894 el neurólogo francés Eugene Devic y su estudiante Fernand Gault publicaron un conjunto de casos de neuritis óptica con mielitis, describiendo las características clínicas de la neuromielitis óptica (NMO), lo que llevaría al reconocimiento de esta entidad como Enfermedad de Devic⁴. El descubrimiento y asociación a NMO de los autoanticuerpos AQP4-IgG en 2004 y el mayor conocimiento de las manifestaciones clínicas llevaron a ampliar el panorama de la enfermedad y a la descripción en 2006 por Wingerchuk de criterios diagnósticos para NMO^{5,6}.

El término Trastornos del Espectro de Neuromielitis Óptica (NMO-SD) fue introducido recientemente para expandir la definición de NMO e incluir un espectro de manifestaciones más amplio. En 2015 nuevos criterios clínicos fueron desarrollados por el Panel Internacional para el Diagnóstico de NMO (IPND), en ellos además de NMO-SD con AQP4-IgG se define un grupo de NMO-SD sin AQP4-IgG o con estado desconocido de AQP4-IgG. Estos criterios enfatizan la implicación clínica y la especificidad de AQP4-IgG y reflejan fenotipos más amplios de NMO-SD para facilitar el diagnóstico temprano y certero^{7,1}.

Epidemiología y presentación clínica

La NMO afecta principalmente adultos jóvenes con una edad promedio de 32.6 a 45.7 años, aunque la enfermedad puede ocurrir también en niños y ancianos. Las mujeres se ven afectadas más que los hombres (representan 68 a 88% de la población afectada; con predominio de mujeres en pacientes seropositivos de 9:1 a 10:1, y en seronegativos 2:1). La prevalencia de NMO en el mundo es baja y se estima en 0.3 a 4.4 casos por 100 000 habitantes, representando un porcentaje bajo de las enfermedades desmielinizantes en caucásicos (1-2%), pero una mayor proporción en asiáticos (20-48%). La NMO usualmente es esporádica, aunque algunos casos familiares se han reportado^{1,2}.

La presentación clásica de la NMO es la de NO aguda (bilateral o de rápida evolución) o mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE) (que afecta tres o más segmentos vertebrales contiguos). Aunque se ha mostrado que hasta 15% de los pacientes con NMO presentan encefalopatía, síntomas de tallo, disfunción hipotalámica y rara vez involucro muscular. La afección de tallo cerebral puede asociarse a diplopía, nistagmo y alteraciones en audición y balance. Otros síntomas

presentes en NMO son debilidad facial, narcolepsia, obesidad, hipotensión, bradicardia, hipotermia y neuralgia periférica¹.

La forma recurrente de la enfermedad es la forma de presentación más frecuente, representando aproximadamente 90% de los pacientes con NMO-SD (la forma monofásica corresponde al 5 al 10% de los casos). La forma monofásica se caracteriza usualmente por NO y MTLE simultáneas, en un brote agresivo con deterioro agudo y peor pronóstico de recuperación de no ser tratado; se asocia a menor edad de presentación, menor diferencia en la prevalencia entre mujeres y hombres y menor prevalencia de seropositividad a AQP4-IgG. En la forma recurrente los pacientes pueden tener su primera recaída en el primer año de evolución (60% de los pacientes), dentro de los primeros 3 años (90% de los pacientes) o años más tarde, y presentan un curso progresivo típico que conlleva al desarrollo de discapacidad persistente. El panel de la IPND recomienda un periodo de observación mínimo de 5 años antes de determinar un curso monofásico, particularmente en pacientes seropositivos a AQP4-IgG^{1,7}.

Los AQP4-IgG se encuentran positivos en 58% a 91% de los pacientes con NMO-SD y tienen una sensibilidad y especificidad del 73% y 91% respectivamente, incluso para casos atípicos^{1,8}. La presencia de anticuerpos anti-AQP4 se ha asociado a un riesgo incrementado de recaída temprana en pacientes con caso índice de NO y de MTLE (aproximadamente 60% de los pacientes dentro del primer año después del caso de MTLE)^{9,10}. Los títulos de los AQP4-IgG en sangre también tienen una correlación positiva fuerte con el nivel de la actividad de la enfermedad antes de las recaídas (no así como con la remisión). Hasta 89% de los pacientes con NMO-SD seropositivos a AQP4-IgG tienen lesiones cerebrales detectadas por IRM¹. Los pacientes seronegativos para AQP4-IgG son más jóvenes, menos frecuentemente son mujeres, y tienen menos probabilidad de recurrencias comparados con pacientes seropositivos a AQP4-IgG².

En estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con NMO se puede observar pleocitosis (>50 células/microlitro, con niveles altos de neutrófilos y eosinófilos), hiperproteíorraquia y usualmente negatividad de bandas oligoclonales (BOC). La elevación en LCR de la proteína GFAP se ha asociado recientemente a la presencia de recaídas y se correlaciona con la elevación de EDSS a 6 meses¹.

La presencia o ausencia de AQP4-IgG no parece influir en el resultado del tratamiento, según hallazgos de un estudio retrospectivo en pacientes con NMO-SD que se encontraban en tratamiento con rituximab (RTX) o mofetil micofenolato (MMF). En el estudio se observó que el estado de seropositividad (o seronegatividad) no se asociaba a una diferencia en la reducción de la tasa de recaídas anualizada (ARR) (0.32 y 0.12 en seropositivos y seronegativos respectivamente) o en la tasa de pacientes libres de recaídas producida por el tratamiento (64% en seropositivos y 84% en seronegativos)⁸.

Un estudio retrospectivo y multicéntrico realizado en 182 pacientes seropositivos a anti-AQP4 y con antecedente previo de evento de mielitis, encontró algunos factores

de riesgo en esta población para discapacidad: mayor edad de presentación, retraso en el diagnóstico o retraso en inicio de tratamiento inmunomodulador, longitud de mielitis por IRM y lesiones sintomáticas cerebrales o de tallo con el desarrollo de mayor discapacidad (incremento de 0.6 de EDSS por cada incremento de década de edad al inicio de presentación, 0.9 de EDSS por cada década de retraso en diagnóstico/inicio de tratamiento; 0.16 de EDSS por segmento medular adicionado en lesión medular más larga observada y 0.91 de EDSS por la presencia de lesiones sintomáticas cerebrales o de tallo)¹¹.

En población mexicana predominantemente mestiza, un estudio publicado en 2008 reportó una prevalencia estimada de NMO de 1.3 casos por 100,000 habitantes. En la población estudiada de NMO (34 pacientes) se halló una edad promedio de inicio y de diagnóstico de 34 y 36 años respectivamente, 71% eran mujeres y las principales formas de presentación inicial fueron NMO (41%), mielitis (29%) y NO (23%). Se observó un mayor número de casos monofásicos (67%) y no se encontró positividad de BOC en alguno de los pacientes, contra lo reportado previamente en otras series³.

En otro estudio realizado en pacientes con NMO en población mexicana publicado en 2017, en 100 pacientes con NMO se encontraron hallazgos similares: edad promedio de inicio de síntomas de 36 años, una predominancia de mujeres 5.7:1 (85% del total) y presencia de AQP4-IgG en el 71% de los pacientes. En este estudio observaron en seropositivos una media de EDSS en su última revisión mayor que en seronegativos (5.5 vs 4.0), una tasa de recaídas anualizada (ARR) 0.8 mayor en seropositivos que en seronegativos, así como una mayor afección visual y media de segmentos afectados en eventos de mielitis transversa¹².

Fisiopatología

La presencia de AQP4-IgG en la sangre es el factor patogénico principal en NMO-SD; estos anticuerpos (cuyo principal isotipo es IgG1) pueden penetrar en la barrera hematoencefálica (BHE) y reaccionan con la acuaporina 4 (AQP4) en los pies del astrocito, produciendo disfunción en el movimiento de agua, lesión de membranas astrocíticas y neuroexcitación, además de reclutar y activar complemento para producir citotoxicidad dependiente de complemento. Existe evidencia de que la estructura supramolecular de la AQP4 en CNS es distinta de la presente en músculo esquelético, potencialmente explicando la diferencia en la susceptibilidad de la NMO-SD en distintos tejidos que expresan la AQP4. La detección de AQP4-IgG es menos sensible en LCR que en suero, sugiriendo que una gran proporción del autoanticuerpo se origina en tejidos linfoides periféricos.

La sola presencia de AQP4-IgG no es suficiente para la disrupción de la BHE. Los linfocitos B juegan varios roles en la NMO, incluyendo la presentación de antígenos, producción de citosinas pro y antiinflamatorias, generación de inmunoglobulinas y la activación de linfocitos T específicos; la reacción inicial de los linfocitos B puede ocurrir en nódulos linfoides que drenan o no el SNC. La activación de linfocitos T

específicos para AQP4 se suma a la disrupción de la BHE y permite la entrada de AQP4-IgG y otros efectores inmunes.

El complemento activado y las citosinas derivadas de astrocitos atraen células inflamatorias, incluyendo eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, llevando a un mayor daño de la BHE e incrementando la entrada de AQP4-IgG al CNS. Adicionalmente células efectoras como linfocitos NK se activan e inducen citotoxicidad dependiente de anticuerpos, que produce mayor daño astrocitario. La degranulación de células inflamatorias y el daño astrocítico induce daño secundario de oligodendrocitos, resultando en pérdida acelerada de capas de mielina, daño axonal, y déficit neurológico asociado.

Se han encontrado también en pacientes con NMO seropositivos para AQP4-IgG disminución de niveles de linfocitos B reguladores e IL-10, así como niveles de CXCL12 (que promueve la remielinización) disminuidos, resultando en alteraciones en la remielinización y mala recuperación.

La NMO se caracteriza patológicamente con cambios como pérdida de AQP4 en astrocitos y en capas de mielina, daño axonal, depósitos perivascuales de AQP4-IgG y componentes de complemento activados, acumulación de macrófagos e infiltración por granulocitos².

Ciertos genes que codifican para los HLA, particularmente el de clase II (empleados en la presentación antigénica), se han asociado a distintas enfermedades desmielinizantes, y se ha observado que ciertos alelos asociados a NMO son distintos a los encontrados en pacientes con esclerosis múltiple. En un estudio en población mexicana, se encontró una mayor proporción de HLA-DR*03 y HLA-DR*10 en pacientes con NMO y seropositividad a AQP4-IgG comparados con una población mexicana control histórica¹³.

Papel del rituximab en la enfermedad

El Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, este consiste en un núcleo de IgG1 humano con región variable murina anti-CD20 y produce depleción de linfocitos B mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpo, citotoxicidad dependiente de complemento y fagocitosis por neutrófilos y macrófagos. El Rituximab ha mostrado reducción a largo plazo en los títulos de AQP4-IgG, y la supresión de Linfocitos B CD19+ inducida por Rituximab puede durar 5-6 meses y ejerce un efecto a largo plazo en la leucopenia concomitante².

La primera evidencia del uso de RTX en NMO data del estudio clínico realizado por Cree et al.¹⁴ en 2005, en el que administraron a 8 pacientes 4 dosis semanales de 375mg/m² y posteriormente dosis de 1gr en caso de resurgimiento de linfocitos CD19+, con seguimiento durante un año. En el estudio observaron una adecuada tolerabilidad y una reducción del EDSS de 7.5 a 5.5 y una reducción de la tasa anualizada de recaídas (ARR) de 2.6 a 0, siendo estos hallazgos estadísticamente

significativos. Esto llevó a la subsecuente publicación de múltiples estudios valorando el uso de RTX en esta entidad.

En dos meta-análisis que incluyeron 46 y 26 estudios (siendo todos menos uno, retrospectivos) sobre el tratamiento de pacientes con NMO-SD con RTX, los cuales incluyeron pacientes con y sin AQP4-IgG, así como con o sin tratamiento previo con algún otro inmunomodulador, se observaron los siguientes efectos del tratamiento: una reducción de la tasa de recaídas anualizada de -1.56 a -0.79, una reducción en EDSS de -1.16 a -0.64 y 62% de los pacientes alcanzaron un estado libre de recaídas posterior al tratamiento. Los meta-análisis mostraron adecuada tolerancia al fármaco, habiendo efectos adversos entre el 16 y 26% de los pacientes y en ambos estudios un análisis de meta-regresión no mostro correlación entre la eficacia (medida como cambio en ARR y EDSS) con el estado de seropositividad a anti-AQP4^{15,16}.

El único estudio clínico que ha explorado la eficacia de RTX comparada contra otro inmunomodulador fue el publicado en 2017 por Nikoo et al.¹⁷ En este estudio se comparó RTX contra azatioprina (AZA), encontrándose una mayor reducción de ARR después del tratamiento en el grupo de RTX (1.09 vs 0.42), una mayor reducción de EDSS (0.98 vs 0.44), así como una mayor tasa de pacientes libres de recaídas 78.8% y 54.3%. Sin una diferencia significativa en la presencia de efectos adversos.

La tolerabilidad y eficacia a largo plazo (>2 años) de RTX fue valorada recientemente en un estudio observacional prospectivo realizado en 44 pacientes con NMO-SD, siendo 31% seropositivos a anti-AQP4. En un tiempo de observación promedio de 31 meses observaron que 31% no experimentó algún efecto adverso; los efectos adversos más frecuentes fueron menores asociados a infusión, e infecciones que no requirieron de hospitalización; solo un paciente tuvo una reacción adversa que requirió cambio de tratamiento y no hubieron fallecimientos. En eficacia observaron una reducción del ARR y de EDSS de 0.26 a 0 y 4.1 a 3.1 respectivamente, llegando el 100% de pacientes a libertad de recaídas, todo esto con una diferencia significativa. Igual que en estudios previos no hubieron modificaciones de los hallazgos según seroestado de anti-AQP4¹⁸.

La NMO-SD es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante, usualmente recurrente y que produce discapacidad a largo plazo a través de recaídas. Los tratamientos inmunomoduladores tienen por función la reducción de la tasa de recaídas y de ser posible llegar a un punto de remisión de actividad. El RTX ha mostrado una buena eficacia y tolerabilidad, pero no contamos con estudios en población mexicana y particularmente en pacientes seropositivos a AQP4-IgG.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de NMO-SD en estudios alrededor del mundo oscila entre 0.3 a 4.4 por 100.000 habitantes, en México se estima en 1.3 por cada 100.000 habitantes. La incidencia de la NMO en las mujeres es hasta 10 veces mayor que en los hombres (predominando 9:1 a 10:1 sobre los hombres en seropositivos a AQP4-IgG). La NMO-SD puede ser monofásica en 5 a 10% de los pacientes, pero comúnmente es de tipo recurrente. La edad media de aparición es de 32 a 45 años, pero los casos se describen en los niños y adultos mayores.

La frecuencia de la NMO-SD puede ser mayor en poblaciones no caucásicas en todo el mundo, incluidos los africanos, asiáticos orientales y latinoamericanos, entre los cuales la esclerosis múltiple convencional es rara. La NMO-SD es una enfermedad que conlleva una alta morbilidad y discapacidad en personas jóvenes económicamente activas, por lo que su estudio en nuestro país es altamente relevante para este grupo de población.

Existen varios estudios realizados en el mundo que han valorado la evolución clínica en pacientes con NMO-SD con y sin anticuerpos anti-AQP4 en tratamiento con rituximab, sin embargo, no se cuenta con estudios en la población mexicana que analicen esta situación.

Con este estudio se conocerán las características en la evolución clínica de los pacientes con NMO-SD con anticuerpos anti-AQP4 y en tratamiento con rituximab, lo que puede dar una pauta para el tratamiento de estos pacientes y mejorar su calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN

A diferencia de la variabilidad de la prevalencia en la esclerosis múltiple, la NMO-SD conserva una prevalencia similar en todo el mundo, pero es una enfermedad más frecuente en la población no caucásica, incluyéndose africanos, asiáticos no orientales y latinoamericanos. Esta enfermedad conlleva una alta morbilidad y discapacidad en personas jóvenes económicamente activas. Según las estadísticas del INNN la NMO o los NMOSD son la segunda causa más frecuente de desmielinización primaria del SNC atendidas en la consulta externa, y es la primera enfermedad desmielinizante con mayor índice de hospitalización y por ende mayor costo en los servicios de salud.

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) es una institución de referencia a nivel nacional, siendo el centro idóneo para el estudio de las características clínicas de los pacientes con NMO-SD, con la capacidad de estratificarlos en función al estado serológico de los anticuerpos relacionados con la enfermedad y al tipo de tratamiento empleado, como rituximab. La institución cuenta con pruebas sensibles como inmunofluorescencia indirecta (IFI), observación visual de células con fluorescencia (CBA) o inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) que permiten estratificar serológicamente a los pacientes con NMO-SD.

En México no existen estudios en pacientes con NMO-SD dirigidos a conocer la evolución posterior al inicio de tratamiento con rituximab, especialmente en el grupo de pacientes seropositivos a anti-AQP4. Por lo antes mencionado, este estudio cobra relevancia en la investigación de la enfermedad en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evolución clínica en pacientes con trastornos del espectro de neuromielitis óptica seropositivos al anticuerpo AQP4 en tratamiento con rituximab que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

HIPÓTESIS DE TRABAJO

En pacientes con NMO-SD tratados con rituximab y con la presencia de anticuerpos contra AQP4, observaremos una reducción de la tasa anual de recaídas anualizada de -1.56 a -0.79; con 62% de los pacientes alcanzando un estado libre de recaídas.

HIPÓTESIS ALTERNAS:

- En pacientes con NMO-SD tratados con rituximab y con la presencia de anticuerpos contra AQP4, observaremos una reducción de la tasa anual de recaídas anualizada de -1.56 a -0.79.
- En pacientes con NMO-SD tratados con rituximab y con la presencia de anticuerpos contra AQP4, observaremos a un 62% de los pacientes alcanzando un estado libre de recaídas.

HIPÓTESIS NULAS:

- En pacientes con NMO-SD tratados con rituximab y con la presencia de anticuerpos contra AQP4, **NO** observaremos una reducción de la tasa anual de recaídas anualizada de -1.56 a -0.79.
- En pacientes con NMO-SD tratados con rituximab y con la presencia de anticuerpos contra AQP4, **NO** observaremos a un 62% de los pacientes alcanzando un estado libre de recaídas.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Conocer la evolución clínica en pacientes con trastornos del espectro de neuromielitis óptica seropositivos al anticuerpo AQP4 en tratamiento con rituximab que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar el efecto en la tasa anual de recaídas anualizada en pacientes en tratamiento con rituximab con trastornos del espectro de neuromielitis óptica seropositivos al anticuerpo AQP4 que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
- Evaluar el efecto en el estado libre de recaídas en pacientes en tratamiento con rituximab con trastornos del espectro de neuromielitis óptica seropositivos al anticuerpo AQP4 que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

Estudio observacional, retrospectivo y analítico.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Se revisarán los expedientes de todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico NMO-SD con anticuerpos anti-AQP4 presentes que acuden a la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, los cuales hayan cumplido tratamiento con rituximab por más de 2 años.

Población blanco: Pacientes de cualquier género y mayores de 18 años con diagnóstico de NMO-SD.

Población elegible: Pacientes de cualquier género y mayores de 18 años con diagnóstico de NMO-SD que acuden a la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Población participante: Pacientes de cualquier género y mayores de 18 años con diagnóstico de NMO-SD que acuden a la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que cumplan con los criterios de inclusión.

Tamaño de muestra: Se empleará el total de la población que cumpla con los criterios de inclusión por lo que no se realizará cálculo de tamaño de muestra.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía mayores de 18 años.
- Pacientes de cualquier género.
- Cumplir con criterios diagnósticos para NMO-SD propuestos en 2015 por el Panel Internacional de NMOSD.
- Seropositividad a anticuerpos anti-AQP4 en muestras séricas, por los métodos de inmunofluorescencia indirecta (IFI), observación visual de células con fluorescencia (CBA) o inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA).
- Pacientes que hayan cumplido tratamiento con rituximab por más de 2 años.
- Pacientes con al menos una valoración completa por neurólogo especialista en enfermedades desmielinizantes.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES

- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía menores de 18 años.
- NO cumplir con criterios diagnósticos para NMO-SD.
- Cumplir criterios diagnósticos para esclerosis múltiple.
- Seronegatividad a anticuerpos anti-AQP4.
- Pacientes que NO hayan cumplido tratamiento con rituximab por más de 2 años.
- Pacientes que NO cuentan con al menos una valoración completa por neurólogo especialista en enfermedades desmielinizantes.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DE PACIENTES

- Historia clínica incompleta.
- Ausencia de reporte de anticuerpos anti-AQP4.
- Ausencia de tratamiento con rituximab.
- Ausencia de evaluaciones por recaídas.

VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo de la variable	Forma de medir	Descripción	Código de la variable
Número de registro	Cualitativa nominal politómica	Número de registro consignado en la Hoja Frontal del expediente.	-Registro numérico que cuenta de 6 dígitos.	99-No registrado.
Sexo.	Cualitativa nominal dicotómica.	Sexo registrado en Hoja Frontal del expediente.	-Registro codificado que representa una de dos opciones: Hombre y mujer.	0-Hombre. 1-Mujer. 99-No registrado.
Edad al inicio de padecimiento.	Cuantitativa continua .	Calculada de la fecha de nacimiento a la fecha de inicio de padecimiento (fecha en la que presenta primer síntoma de primer manifestación de la enfermedad).	-Registrado en años.	99-No registrado.
Edad al diagnóstico clínico de NMO.	Cuantitativa continua .	Calculada de la fecha de nacimiento a la fecha de diagnóstico (fecha en la que por hallazgos clínicos se sospecha de NMO-SD).	-Registrado en años.	99-No registrado.
Edad al inicio de tratamiento con RTX (Rituximab).	Cuantitativa continua .	Calculada de la fecha de nacimiento a la fecha de inicio de tratamiento con RTX (fecha en la que se infunde primera dosis de RTX).	-Registrado en años.	99-No registrado.
Tiempo de evolución de la enfermedad.	Cuantitativa continua .	Calculada de la fecha de inicio de padecimiento a la fecha de última valoración (fecha de última cita de seguimiento en INNN que tenga menos de 6 meses de distancia de última aplicación de RTX).	-Registrado en años.	99-No registrado.
Tipo de manifestación.	Cualitativa nominal politómica.	Tipo de manifestaciones de NMO-SD que ha presentado el paciente en total de tiempo de evolución.	-Registrado como: Mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE); mielitis transversa de segmento corto (MTSC); mielitis transversa con afección de unión cráneo-cervical (MTUCC); mielitis transversa no especificada (MTNE); neuritis óptica unilateral (NOUni); neuritis óptica bilateral (NOBi); síndrome de área postrema (SxAP); síndrome de tallo (SxTall); síndrome diencefálico (SxDie); narcolepsia (Narc); síndrome cerebral (SxCer).	1-MTLE 2-MTSC 3-MTUCC 4-MTNE 5-NOUni 6-NOBi 7-SxAP 8-SxTall 9-SxDie 10-Narc 11-SxCer 99-No registrado.

Número de tratamientos previos.	Cuantitativa continua .	Número de tratamientos empleados previo al inicio de RTX.	-Se registrarán: corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, mofetil micofenolato, metotrexate, otro.	9-No registrado.
Tipo de tratamientos previos.	Cualitativa nominal politómica.	Tipo de tratamientos empleados previo al inicio de RTX.	-Se registrarán: corticoesteroides (CES), ciclofosfamida (CFM), azatioprina (AZA), mofetil micofenolato (MMF), metotrexate (MTX), otro (Otro).	1-CES 2-CFM 3-AZA 4-MMF 5-MTX 6-Otro.
Tiempo en tratamiento inmunomodulador previo.	Cuantitativa continua .	Tiempo de duración en tratamiento con inmunomoduladores previo a inicio de RTX.	-Se registrará en meses el tiempo de uso de los siguientes inmunomoduladores: ciclofosfamida, azatioprina, mofetil micofenolato, metotrexate, otro.	99-No registrado.
Número de brotes durante el tratamiento inmunomodulador previo.	Cuantitativa continua .	Número de brotes durante el tratamiento con distintos inmunomoduladores previo a inicio de RTX.	-Se registrará en número para cada uno de los siguientes inmunomoduladores: ciclofosfamida, azatioprina, mofetil micofenolato, metotrexate, otro.	99-No registrado.
Tiempo total en tratamiento con RTX.	Cuantitativa continua .	Tiempo de duración en tratamiento RTX (calculado de fecha de inicio de RTX a fecha de último seguimiento).	-Registrado en meses.	99-No registrado.
Número de dosis recibidas de RTX.	Cuantitativa continua .	Número de dosis de RTX recibidas.	-Registrado como número de dosis de RTX recibidas.	99-No registrado.
Tasa de recaídas anualizada antes de RTX.	Cuantitativa continua .	Tasa de recaídas anualizada antes de RTX calculada entre el periodo de fecha de inicio de padecimiento y fecha de inicio de RTX.	-Registrado como número de tasa de recaídas anualizada (número de brotes totales entre años de periodo de observación). -Recaída fue definida como: déficit neurológico nuevo o que empeora, de más de 24 horas de duración; en ausencia de infección, fiebre u otra condición metabólica.	99-No registrado.
Tasa de recaídas anualizada durante tratamiento con RTX.	Cuantitativa continua .	Tasa de recaídas anualizada durante tratamiento con RTX calculada entre el periodo de fecha de inicio de RTX y fecha de último seguimiento.	-Registrado como número de tasa de recaídas anualizada (número de brotes totales entre años de periodo de observación).	99-No registrado.
Diferencia en tasa de recaídas anualizada.	Cuantitativa continua .	Diferencia entre la tasa de recaídas anualizada antes de y durante el tratamiento con RTX.	-Registrado como número de tasa de recaídas anualizada (número de brotes entre años de periodo de observación).	99-No registrado.
Porcentaje de pacientes libres de actividad posterior a RTX.	Cuantitativa continua .	Porcentaje de pacientes que posterior a inicio de RTX permanecieron sin algún brote hasta la fecha de último seguimiento.	-Registrado como porcentaje de pacientes libres de actividad posterior a RTX.	99-No registrado.

Tiempo a segunda recaída antes de inicio de RTX.	Cuantitativa continua.	Tiempo desde fecha de inicio de padecimiento (manifestación índice) a fecha de primer recaída (más allá de 4 semanas de manifestación índice).	-Registrado en meses.	99-No registrado.
Tiempo a recaída posterior a inicio de RTX.	Cuantitativa continua.	Tiempo desde fecha de inicio de RTX a fecha de primer recaída posterior a esta.	-Registrado en meses.	99-No registrado.

ANÁLISIS

Se realizaron tablas descriptivas de las principales variables sociodemográficas, características clínicas, tratamientos y respuesta a tratamientos. Para el análisis de la diferencia de ARR antes y después del tratamiento con RTX se empleó la prueba *t* de Student para muestras independientes, para analizar diferencias en el tiempo de recaídas previo y posterior a inicio de rituximab se realizaron curvas de supervivencia y análisis de log Rank. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se revisó el expediente de 182 pacientes con posible diagnóstico de NMO-SD, de dos bases de datos que contienen pacientes que tuvieron valoración y seguimiento por la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del INNN. Del total de pacientes en las bases, se excluyeron 167 por no cumplir con criterios de inclusión; 15 pacientes cumplieron dichos criterios por lo que fueron incluidos para el análisis (ver Figura 1).

De los pacientes seleccionados el 100% fueron mujeres, 46% con escolaridad superior y 40% media superior. La edad promedio al inicio de la enfermedad y al diagnóstico fueron de 34 y 36 años respectivamente (con DE de 11 y 12 años); con un promedio de tiempo de evolución de 8.11 años y 7 brotes promedio durante el mismo periodo (el 100% de los pacientes estudiados tuvieron un tipo de evolución recurrente)(ver Tabla 1.).

Figura 1.

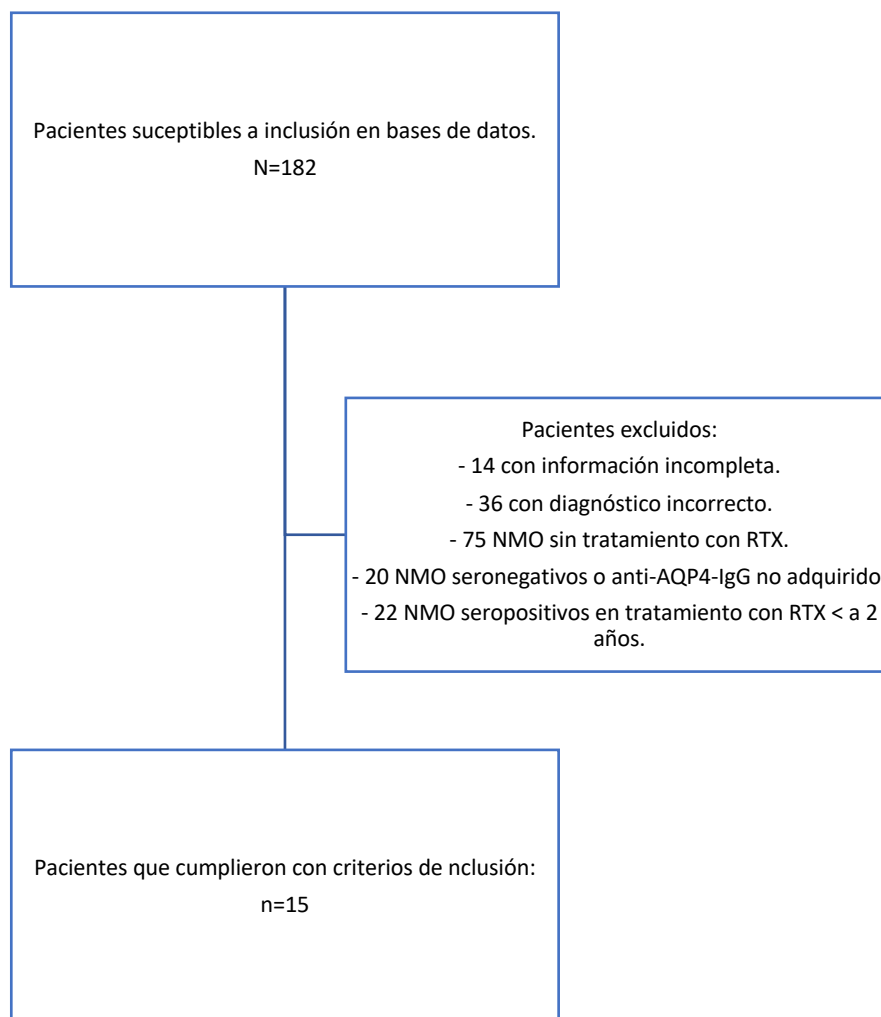


Tabla 1. Distribución de variables sociodemográficas y clínicas.

		N=15
Género	Hombre ^a	0 (0%)
	Mujer ^a	15 (100%)
Escolaridad	Analfabeta ^a	0 (0%)
	Básica	1 (6.7%)
	Media Superior ^a	6 (40%)
	Superior ^a	7 (46.7%)
	Posgrado ^a	0 (0%)
	Técnico	1 (6.7%)
Edad al inicio del padecimiento actual (años) ^b		34 (11)
Edad al diagnóstico (años) ^b		36 (12)
Tiempo de evolución total (años) ^b		8.11 (4.05)
Número de brotes en tiempo total de observación ^b		7 (5)
Cantidad de glucosa en LCR ^b		52 (12)
Cantidad de proteínas en LCR ^b		84 (120)
Cantidad de células en LCR ^b		12 (21)
Presencia de BOC	Presentes ^a	3 (20%)
	Ausentes ^a	4 (26.7%)
	No Adquirido ^a	8 (53.3%)

a- Número de pacientes (%).

b- Media (DE).

Las formas de presentación al inicio de la enfermedad fueron mielitis trasnversa 46% (7), neuritis óptica 26% (4), síndrome de tallo 13.3% (2), neuromielitis óptica 6.6% (1) y síndrome cerebral 6.6% (1). Durante el curso total de la enfermedad las manifestaciones más frecuentes fueron MTLE con 86.7% (13), NOUni con 66% (10) y SxTall 40% (6), sin algún caso con narcolepsia o síndrome diencefálico (ver Tabla 2).

En las pruebas en líquido cefalorraquídeo, se encontró un promedio de celularidad de 12 células, proteínas de 84 y glucosa de 52; 20% de los pacientes presentaron bandas oligoclonales (prueba no adquirida en el 53%).

Tabla 2. Manifestaciones presentadas durante el periodo de observación.^a

		N=15			N=15
MTLE	Presente	13 (86.7%)	SxAP	Presente	1 (6.7%)
	Ausente	2 (13.3%)		Ausente	14 (93.3%)
MTSC	Presente	3 (20%)	SxTall	Presente	6 (40%)
	Ausente	12 (80%)		Ausente	9 (60%)
MTUCC	Presente	1 (6.7%)	Narcolepsia	Presente	0 (0%)
	Ausente	14 (93.3%)		Ausente	15 (100%)
MTNE	Presente	1 (6.7%)	SxDie	Presente	0 (0%)
	Ausente	14 (93.3%)		Ausente	15 (100%)
NOUni	Presente	10 (66.7%)	SxCer	Presente	1 (6.7%)
	Ausente	5 (33.3%)		Ausente	14 (93.3%)
NOBil	Presente	4 (26.7%)			
	Ausente	11 (73.3%)			

a- Número de pacientes (%).

MTLE: Mielitis transversa longitudinalmente extensa; MTSC: Mielitis transversa de segmento corto;

MTUCC: Mielitis transversa de unión cráneo-cervical; MTNE: Mielitis transversa no especificada;

NOUni: Neuritis óptica unilateral; NOBil: Neuritis óptica bilateral; SxAP: Síndrome de área postrema;

SxTall: Síndrome de tallo; SxDie: Síndrome diencefálico; SxCer: Síndrome cerebral.

Todos los pacientes recibieron corticoesteroides durante las recaídas. En promedio los pacientes recibieron 1 fármaco inmunomodulador (AZA 40%, CFM 46%, MMF 6.7%, MTX 6.7%) antes del inicio de RTX; excepto 4 pacientes (26%) cuyo primer tratamiento además de corticoesteroides fue RTX. El tiempo promedio de los pacientes en AZA fue de 23 meses, en CFM de 12 meses, MMF 1 mes y MTX de 3 meses (ver Tabla 3.).

Tabla 3. Distribución de variables de tratamiento.

		N=15
Tratamiento previo con azatioprina	Presente ^a	6 (40%)
	Ausente ^a	9 (60%)
Tratamiento previo con ciclofosfamida	Presente ^a	7 (46.7%)
	Ausente ^a	8 (53.3%)
Tratamiento previo con mofetil micofenolato	Presente ^a	1 (6.7%)
	Ausente ^a	14 (93.3%)
Tratamiento previo con metotrexato	Presente ^a	1 (6.7%)
	Ausente ^a	14 (93.3%)
Edad al inicio de tratamiento con Rituximab (RTX) ^b		37 (12)
Tiempo de evolución antes de inicio de RTX en meses ^b		45 (34)
Tiempo de evolución posterior a inicio de RTX en meses ^b		52 (28)
Número de dosis de RTX ^b		10 (4)
Número de brotes antes de inicio de RTX ^b		5 (4)
Número de brotes después de inicio de RTX ^b		1 (3)

a- Número de pacientes (%).
b- Media (DE).

La edad promedio de inicio de tratamiento con RTX fue a los 37 años (DE 12), con un tiempo promedio de tratamiento de 52 meses (DE 28) y promedio de 10 dosis. El tiempo de evolución antes del inicio de RTX fue de 45 meses promedio. La tasa de recaídas anualizada promedio antes y después del tratamiento con RTX fue de 2.55 y 0.35 (habiendo tenido en promedio 5 y 1 recaídas antes y después del inicio del RTX); con una diferencia entre ellas de -2.20 ($p=0.006$)(ver Tabla 4.).

Tabla 4. Diferencia de Tasa de Recaídas Anualizada: Antes y Después de RTX						
		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig. (bilateral)
Tasa de recaídas anualizada	Paciente antes de RTX	15	2.55	2.57	0.66	0.004
	Pacientes después de RTX	15	0.35	0.74	0.19	0.006

*Análisis realizado mediante T de student para variables independientes.

Tabla 5. Distribución de variables de respuesta a tratamiento con Rituximab.

	N=15	
Tasa de recaídas anualizada antes de Rituximab (RTX) ^b	2.55 (2.57)	
Tasa de recaídas anualizada después de RTX ^b	0.35 (0.74)	
Diferencia de ARR antes y después de RTX ^b	-2.20 (2.64) (p=0.006)	
Pacientes que permanecieron libres de recurrencia	Sin Libertad de Recurrencia ^a	5 (33.3%)
	Libres de Recurrencia ^a	10 (66.7%)

a- Número de pacientes (%).

b- Media (DE).

Posterior al inicio de tratamiento con RTX 66.7% de los pacientes (10) permanecieron con libertad de recurrencia durante el periodo de observación. Antes del inicio de RTX, el tiempo promedio del evento clínico índice (al inicio de la enfermedad) a la siguiente recaída fue de 14 meses; posterior al inicio de RTX el tiempo promedio a la primera recaída fue de 8 meses. Se realizó un análisis de supervivencia (tiempo a primer recaída antes y después de inicio de RTX) mediante el método de log Rank, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p=0.458)(ver Gráfica 1.).

Gráfica 1. Curva de supervivencia de tiempo en meses a primer recaída

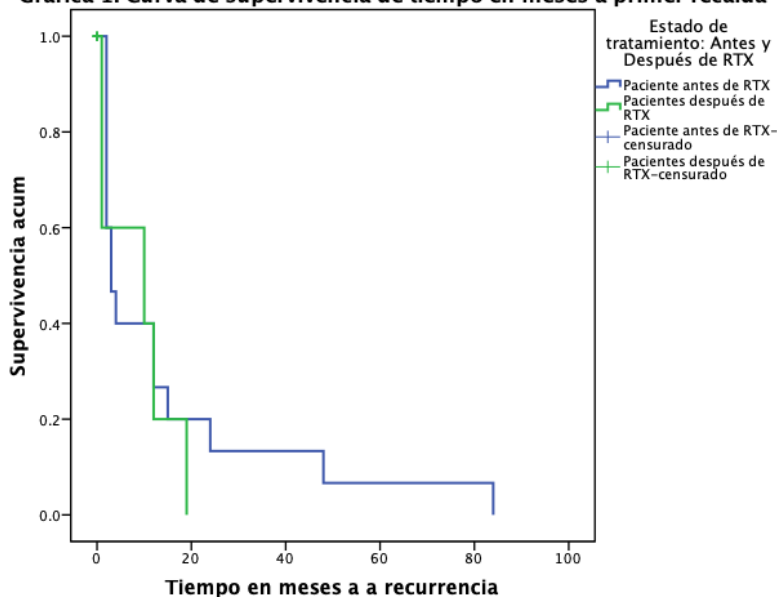


Tabla 6. Análisis de curvas de supervivencia de tiempo en meses a primera recaída.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.552	1	.458

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Estado de tratamiento: Antes y Después de RTX.

DISCUSIÓN

En este estudio se analizó la evolución de pacientes mexicanos con diagnóstico de enfermedad de NMO-SD seropositivos a AQP4-IgG, antes y después del inicio de rituximab.

Como era esperado el género predominante fue el femenino, y aunque se conoce que en pacientes seropositivos a AQP4-IgG hay una mayor proporción de mujeres (que en seronegativos), en nuestra muestra el total fue de este género. La edad promedio de nuestra muestra de 34 años se encontró en el rango ya observado en estudios previos (32 a 45 años). El 100% de nuestra población tenía una forma recurrente, y aunque se sabe que la presencia de AQP4-IgG se asocia a mayor riesgo de recurrencia, creemos que esto representa también un sesgo de selección debido a los objetivos del estudio^{1,2}.

La mayoría de los pacientes tuvieron mielitis transversa o neuritis óptica (46 y 26% respectivamente) como su forma de presentación; durante su evolución la MTLE, la neuritis óptica unilateral y el síndrome de tallo fueron las formas más frecuentes de recaídas. Estos hallazgos en las formas de presentación y recaídas son concordantes con lo expuesto previamente en otros estudios. Igualmente se encontraron pocos casos de síndrome de área postrema y síndrome cerebral, aunque en nuestra muestra no se presentaron casos de narcolepsia o síndromes diencefálicos o trastornos hipotalámicos^{1,2}.

Se reportaron BOC en el 20% de los pacientes (contra el 25% descrito), y niveles de proteínas en 84, glucosa en 52 y celularidad de 12. Los hallazgos en estudios de LCR en nuestros pacientes también se correlacionaron con lo ya descrito previamente¹⁹.

Los tratamientos inmunomoduladores usados por los pacientes antes del rituximab son algunos de los ya descritos en estudios previos como efectivos en la reducción de ARR, y todos los pacientes utilizaron corticoides como se encuentra indicado durante los eventos de recaída. El tiempo y la proporción de pacientes con cada uno de los tratamientos inmunomoduladores fue bajo, por lo que no se pudo realizar un análisis comparando cada uno de estos o en conjunto contra rituximab. En uno de los meta-análisis reportados, 13% de los pacientes estudiados tuvieron a RTX como su primer tratamiento inmunomodulador, algo similar al 26% de nuestros pacientes¹⁶.

Observamos en nuestros pacientes una ARR antes del inicio de RTX de 2.55 (5 recaídas promedio) y posterior a RTX de 0.35 (1 recaída promedio); con una reducción de -2.20 en la ARR. Estos hallazgos son muy similares a los encontrados en el primer reporte de uso de rituximab (reducción de -2.60)¹⁴, y una reducción mayor al encontrado en ambos meta-análisis -1.56 a -0.79 y al estudio clínico de AZA vs RTX en el que RTX produjo una reducción de -1.09 y AZA de -0.42^{15,16,17}. Esta diferencia en la reducción de la ARR puede estar relacionada a dos situaciones: al diseño de este estudio que pretende valorar el efecto en pacientes seropositivos a AQP4-IgG (aunque en el estudio de Mealy et al. de 2018 ya se había sugerido que la presencia de AQP4-IgG no modifica la respuesta a tratamiento)⁸; y a la mayor proporción de pacientes en nuestro estudio que no habían tenido un tratamiento inmunomodulador previamente o se habían encontrado con tiempos cortos de tratamiento con los mismos.

En nuestro estudio no se obtuvieron suficientes mediciones de EDSS, particularmente en el periodo previo al inicio de RTX, por lo que no se pudo realizar un análisis de la modificación del mismo.

Durante el tiempo observado, los pacientes en tratamiento con RTX alcanzaron una tasa de libertad de recurrencia de 66.7%, lo cual es similar a lo reportado previamente en meta-análisis (62%) y en el estudio clínico que comparó AZA vs RTX (78 vs 54% de libertad de recaídas para AZA y RTX respectivamente^{16,17}.

En nuestro estudio realizamos un análisis de supervivencia mediante log-Rank, para valorar el tiempo de primer recaída antes y después del inicio de RTX. Los datos muestran un tiempo menor para primer recaída en RTX, lo que aproxima inicialmente ambas curvas de supervivencia, para luego distanciarse gracias a la cantidad de pacientes que lograron libertad de recaídas en RTX. Aún con esta tendencia observada nuestro análisis no mostró una diferencia significativa, probablemente debido al tamaño de la población estudiada.

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo muestra ciertas limitaciones: debido a el tipo de población que se esperaba estudiar, los criterios de selección produjeron una muestra pequeña, que pudo haber afectado el resultado y la falta de significancia en el análisis de supervivencia; no contamos con información suficiente para valorar otros parámetros del tratamiento que hubiesen sido relevantes, como cambio en EDSS y comparaciones directas de RTX con cada uno de los inmunomoduladores. Sin embargo, esta es la primera evidencia en nuestra población del efecto de rituximab en pacientes con NMO-SD seropositivos a AQP4-IgG y aporta información relevante en parámetros de eficacia, lo que beneficiará el manejo de estos pacientes.

Los hallazgos en este estudio muestran una reducción estadísticamente significativa de la tasa anualizada de recaídas en los pacientes con NMO-SD y seropositivos a AQP4-IgG posterior al inicio de rituximab, así como un incremento en la tasa de pacientes libres de recaídas. El beneficio parece mantenerse sin importar el tiempo de evolución de la enfermedad, ni el tratamiento previo. Esta información se suma a la encontrada en estudios internacionales en otro tipo de poblaciones y apoya al uso de rituximab en nuestra población, y sugiere de forma indirecta que el uso temprano de rituximab modificaría el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):195-200. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.001
2. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27(July 2018):412-418. doi:10.1016/j.msard.2018.12.002
3. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona V T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol.* 2008;255(5):710-715. doi:10.1007/s00415-008-0781-2
4. Wingerchuk DM, Lennon V a, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6(September):805-815. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=17706564>.
5. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364:2106-2112.
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;(66):1485-1489. doi:10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74
7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
8. Mealy MA, Kim SH, Schmidt F, et al. Aquaporin-4 serostatus does not predict response to immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J.* 2018;24(13):1737-1742. doi:10.1177/1352458517730131
9. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* 2006;59(3):566-569. doi:10.1002/ana.20770
10. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology.* 2008;70(23):2197-2200. doi:10.1212/01.wnl.0000303817.82134.da
11. Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28(December 2018):64-68. doi:10.1016/j.msard.2018.12.011
12. Antonio-Luna E, Acosta-Castillo GI, Ortiz-Maldonado JF, Estrada-Galindo Á, Corona T, Flores Rivera J. Comparación de los espectros de neuromielitis óptica según el seroestado del anticuerpo AQP4 en un centro de referencia Mexicano. *Rev Neurol.* 2017;65(7):311-321.
13. Alonso VR, de Jesus Flores Rivera J, Garci YR, et al. Neuromyelitis Optica

- (NMO IgG+) and Genetic Susceptibility, Potential Ethnic Influences. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2018;18(1):4-7. doi:10.2174/1871524916666160229115047
14. Cree BAC, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64(7):1270-1272. doi:10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5
 15. Gao F, Chai B, Gu C, et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: A meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019;19(1):1-7. doi:10.1186/s12883-019-1261-2
 16. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1342-1348. doi:10.1001/jamaneurol.2016.1637
 17. 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;264(9):2003-2009. doi:10.1007/s00415-017-8590-0
 18. Shaygannejad V, Fayyazi E, Badihian S, et al. Long-term tolerability, safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective study. *J Neurol*. 2019;266(3):642-650. doi:10.1007/s00415-019-09180-9
 19. Sand IK. Neuromyelitis optica spectrum disorders spectrum disorders. 2016;22(3):864-896.

ANEXOS

Cronograma de actividades:

1-Primera fase: 1/05/19 – 05/05/19

Nombre y objetivo del protocolo; aceptación por el comité científico de la institución.

2-Segunda fase: 6/05/19 – 24/05/19

Selección de pacientes, determinación de variables; recolección de datos.

3-Tercera fase: 27/05/19 – 10/06/19

Análisis de datos; presentación de resultados; escritura del manuscrito.

4-Cuarta fase:

Trabajo final.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Los datos de los pacientes se codificarán, no se emplearán nombres, las bases de datos serán revisadas únicamente por los investigadores y la información se eliminará al final del estudio.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

1. Recursos humanos:
 - a. Investigador: Guillermo Noriega Morales: Actividad asignada: elaboración de protocolo, recopilación y análisis de información, concluyendo con divulgación de resultados.
 - b. Investigador: Dr. José de Jesús Flores Rivera. Actividad: Asesoría en la formulación del protocolo, selección de pacientes, análisis estadístico.
2. No involucra ningún recurso económico agregado a los ya empleados para su atención.