



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



No de folio: 274.2022

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y RADIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE.

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OPTENER EL TÍTULO
DE: ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA LUCÍA AQUINO RAMOS

ASESORES DE TESIS

**DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
DR. SERGIO SAURI
SUÁREZ**

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN.

Introducción: La neuromielitis óptica (NMO) es un trastorno autoinmune, inflamatorio y desmielinizante del sistema nervioso central con predilección por los nervios ópticos y médula espinal. Anteriormente, la NMO se clasificaba como una variante de esclerosis múltiple (EM) hasta que un autoanticuerpo IgG circulante contra la proteína del canal de agua acuaporina-4 (AQP4) expresado por astrocitos llamados AQP4-IgG (NMO-IgG) se detectó en pacientes con NMO pero no en pacientes con EM. La enfermedad cursa con desmielinización y necrosis en el nervio óptico y médula espinal, los cuales van progresando, aumentando la incapacidad funcional. A pesar del tratamiento, la recuperación de los ataques suele ser incompleta y rara vez se produce la remisión de la enfermedad. Los pacientes sin terapia inmunosupresora a largo plazo tienen un peor pronóstico con una mayor tasa de mortalidad. El inicio de la enfermedad oscila entre los 4 y los 88 años con una edad media de inicio de 39 años. Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia; en pacientes seropositivos para AQP4, la proporción de mujeres a hombres puede alcanzar hasta 10:1.

Objetivo: caracterización epidemiológica, clínica y radiológica de los pacientes con Neuromielitis óptica.

Método: un estudio de cohorte histórica de 51 pacientes con NMO y su tratamiento desde el 1º de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2021. Se determinará las características demográficas clínicas basales, así como la recurrencia de brotes, cambios en la escala de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*) y el comportamiento y topografía de las lesiones por resonancia magnética (IRM). La información se recopiló y se analizó en SPSS versión 22 (IBM Statistics), utilizando estadística descriptiva.

Resultados: Fueron incluidos 51 pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos para Neuromielitis óptica desde enero de 2016 hasta diciembre de 2021. La edad media al inicio de la enfermedad fue de 43 años, con predominio del sexo femenino (78.4 %). El EDSS basal medio fue de 2.5. en cuanto a la manifestación clínica inicial, la neuritis óptica unilateral representó la mayor parte, con un 29.4%, seguida de las manifestaciones con cuadro de brote motor y sensitivo (21.6%) y el brote únicamente motor (19.6%). El tratamiento con micofenolato de mofetilo predominó por encima del rituximab y finalmente la ciclofosfamida, como manejos de elección en los pacientes.

Conclusiones: La NMO es una patología inflamatoria mediada por anticuerpos, con preferencia por pacientes del sexo femenino con edades superiores a los 40 años y cuyo mayor compromiso se manifiesta en el nervio óptico y el cordón medular. La seropositividad del Ac-AQP4 en pacientes con esta patología parece relacionarse con características clínicas, imagenológicas y de laboratorio particulares, que deben ser estudiadas de manera más detallada en poblaciones más amplias.

Palabras clave: espectro de neuromielitis óptica, antiaquaporina 4, Enfermedad de Devic.

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. ANTECEDENTES.....	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
IV. JUSTIFICACIÓN.....	10
V. HIPÓTESIS.....	11
VI. OBJETIVO GENERAL	11
VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
VIII. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.....	11
IX. ASPECTOS ÉTICOS	13
X. RESULTADOS.....	14
XI. DISCUSIÓN.....	16
XII. CONCLUSIONES	17
XIII. RECOMENDACIONES	17
XIV. REFERENCIAS	18
XV. ANEXOS.....	20

AGRADECIMIENTOS

A las personas que hicieron posible el presente trabajo:

A mi familia, por su apoyo incondicional y su presencia, siempre.

A la Dra. Lilia Núñez Orozco, por ser la guía en este camino de tres años de formación.

Al Dr. Sergio Sauri Suárez, por facilitarme el inicio del proyecto de tesis y su apoyo para su conclusión.

¡Muchas gracias!

I. INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO, o síndrome de Devic) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por afectar severamente la médula espinal y a los nervios ópticos de forma monofásica o en brotes y remisiones, siendo una causa de discapacidad en jóvenes y adultos. [1].

Anteriormente, NMO se clasificaba como una variante de esclerosis múltiple (EM) hasta que después del descubrimiento de la AQP4, específica de NMO, se detectó en pacientes con NMO pero no en pacientes con EM [2]. Se ha aclarado que la NMO tiene efectos clínicos, de resonancia magnética, de laboratorio y características inmunopatológicas distintas de la esclerosis múltiple [2,3].

La NMO es causada por un anticuerpo IgG sérico patógeno contra la AQP4 en la mayoría de los pacientes, el cual se une a los canales de dicha proteína en los astrocitos, desencadenando la activación de la cascada clásica del complemento, provocando la infiltración de granulocitos, eosinófilos y linfocitos, que culmina en la lesión primero de los astrocitos, luego de los oligodendrocitos, seguida de desmielinización y pérdida neuronal. [4].

En más del 90% de los pacientes, la NMO es una enfermedad recidivante con ataques de NO, mielitis o ambos, que ocurren de forma impredecible. Un curso monofásico representa el 10% restante y se asocia más a menudo con neuritis óptica y mielitis simultáneas, mientras que un curso progresivo parece ser extremadamente infrecuente. Los ataques de NO y mielitis a menudo son más incapacitantes y, si no se tratan, la remisión es más pobre que en la EM, lo que conduce a una acumulación más rápida de discapacidad neurológica irreversible. [5].

Las anomalías en la resonancia magnética cerebral en pacientes seropositivos para el anticuerpo anti-acuaporina-4 son comunes y algunas pueden ser relativamente únicas en virtud de la localización y la configuración. La resonancia magnética tiene un papel importante en el diagnóstico diferencial de NMO y su espectro de trastornos, particularmente de la esclerosis múltiple. La identificación de las características de resonancia magnética sugestivas de NMOSD tiene implicaciones de diagnóstico y pronóstico. [6].

El tratamiento del NMOSD se divide en dos objetivos: la supresión de la recaída inflamatoria aguda y la prevención de futuras recaídas. Los objetivos del tratamiento agudo son suprimir el ataque inflamatorio agudo, minimizar el daño del SNC y mejorar la función neurológica a largo plazo. [7,8].

El tratamiento de los ataques agudos se basa principalmente en el uso de corticosteroides

intravenosos y/o plasmaféresis, los que deben ser utilizados agresiva y precozmente, de tal manera de reducir la incapacidad residual. La plasmaféresis, en tanto, está recomendada como tratamiento de segunda línea frente al fracaso con el uso de corticoides en las crisis agudas. [9,10].

Para el tratamiento de remisión, las tres principales terapias que se usan son micofenolato de mofetilo (CellCept), rituximab (Rituxan) y azatioprina (Imuran). [11].

Los inmunosupresores a menudo se combinan con corticosteroides orales, en particular durante la reducción gradual y en pacientes que no responden a la monoterapia. Se ha informado que la terapia adyuvante de AZA, MMF, MTX, ciclosporina A y tacrolimus con corticosteroides orales es (parcialmente) efectivo y seguro en NMO [12, 14].

En la enfermedad irruptiva, la TPE intermitente podría agregarse al tratamiento inmunosupresor, pero por lo general es preferible escalar a un tratamiento biológico. [19].

Nuevas moléculas: Eculizumab, Tocilizumab, Satralizumab son buenas opciones de tratamiento. Fármacos como la Azatioprina y el Micofenolato son efectivos, pero con una peor relación riesgo-beneficio, por lo que son alternativas útiles en lugares que no tienen acceso a anticuerpos monoclonales. [20].

Los predictores de un peor pronóstico incluyen la cantidad de recaídas en los primeros dos años, la gravedad del primer ataque, la edad avanzada al inicio de la enfermedad y una asociación con otros trastornos autoinmunitarios, incluido el estado de autoanticuerpos. [21, 22]. Las tasas de mortalidad son altas en NMO, con mayor frecuencia secundarias a insuficiencia respiratoria neurogénica, que ocurre con la extensión de lesiones cervicales al tronco encefálico o por lesiones primarias del tronco encefálico. [23]. Aunque no está probado, es probable que el tratamiento agudo y preventivo con inmunoterapias haya mejorado los resultados a largo plazo del NMO. [24].

En Latinoamérica y en México, principalmente, hay pocos estudios reportados o representan poblaciones pequeñas. [26].

El CMN 20 de Noviembre es pionero en terapias innovadoras, sobretodo en enfermedades desmielinizantes como la NMO, y cuenta con un número considerable de pacientes con NMO en tratamiento con las tres terapias aprobadas por la FDA en los Estados Unidos de América, con ello equiparando el manejo de estos pacientes con el de poblaciones de países desarrollados.

II. ANTECEDENTES.

La neuromielitis óptica (NMO, o síndrome de Devic) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por afectar severamente la médula espinal y a los nervios ópticos de forma monofásica o en brotes y remisiones, siendo una causa de discapacidad en jóvenes y adultos. [3]. Esta enfermedad causa principalmente neuritis óptica y mielitis transversa, sin embargo, también puede presentarse con síndromes cerebrales. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes con NMOSD tienen anticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4), sin embargo, el espectro de NMOSD se ha ampliado con la identificación de nuevos autoanticuerpos, incluidos aquellos contra la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG). [8].

Epidemiología: de acuerdo a los estudios basados en la población durante las últimas dos décadas, se ha informado la prevalencia y la incidencia de NMOSD en diferentes poblaciones en todo el mundo. Un hallazgo relevante es la prevalencia variable observada en diferentes grupos raciales. Consistentemente, la prevalencia de NMOSD entre los blancos es $\sim 1/100\ 000$ habitantes, con una incidencia anual de $< 1/\text{millón}$ de habitantes. Entre los asiáticos orientales, la prevalencia es mayor, $\sim 3,5/100\ 000$ habitantes, mientras que la prevalencia en los negros puede ser de hasta $10/100\ 000$ habitantes. Las tasas de incidencia especificadas por sexo fueron más altas en mujeres que en hombres, aunque la diferencia fue menos notable o desapareció en los extremos de edad. Las mayores tasas de incidencia en ambos sexos se encontraron en el grupo de edad de 40 a 59 años. Los estudios de incidencia mostraron que entre el 20 % y el 28 % de las cohortes de incidencia tenían un NMOSD de inicio tardío (edad ≥ 60 años). [12, 13].

Anteriormente, NMO se clasificaba como una variante de esclerosis múltiple (EM) hasta que después del descubrimiento de la AQP4, específica de NMO, la cual se detectó en pacientes con NMO pero no en pacientes con EM [2]. Se ha aclarado que la NMO tiene efectos clínicos, de resonancia magnética, de laboratorio y características inmunopatológicas distintas de la esclerosis múltiple [1].

Fisiopatología: La NMO es causada por un anticuerpo IgG sérico patógeno contra la AQP4 en la mayoría de los pacientes, el cual se une a los canales de dicha proteína en

los astrocitos, desencadenando la activación de la cascada clásica del complemento, provocando la infiltración de granulocitos, eosinófilos y linfocitos, que culmina en la lesión primero de los astrocitos, luego de los oligodendrocitos, seguida de desmielinización y pérdida neuronal. [4]. Estudios inmunohistológicos recientes revelaron la pérdida de AQP4 y proteína ácida fibrilar glial con proteína básica de mielina relativamente preservada en las lesiones activas de NMO [3,4]. Aunque estas observaciones sugieren que el daño astrocítico mediado por NMO-IgG puede ser un evento patógeno fundamental en NMO, no se ha demostrado la evidencia de la patogenicidad. [15].

Cuadro clínico: En más del 90% de los pacientes, la NMO es una enfermedad recidivante con ataques de ON, mielitis o ambos, que ocurren de forma impredecible. Un curso monofásico representa el 10% restante y se asocia más a menudo con neuritis óptica y mielitis simultáneas, mientras que un curso progresivo parece ser extremadamente infrecuente. Los ataques de NO y mielitis a menudo son más incapacitantes y, si no se tratan, la remisión es más pobre que en la EM, lo que conduce a una acumulación más rápida de discapacidad neurológica irreversible. [5].

Diagnóstico: Las anomalías en la resonancia magnética cerebral en pacientes seropositivos para el anticuerpo anti-acuaporina-4 son comunes y algunas pueden ser relativamente únicas en virtud de la localización y la configuración. La resonancia magnética tiene un papel importante en el diagnóstico diferencial de NMO y su espectro de trastornos (NMOSD), particularmente de la esclerosis múltiple. La identificación de las características de resonancia magnética sugestivas de NMOSD tiene implicaciones de diagnóstico y pronóstico. [6].

Tratamiento: El tratamiento del NMOSD se divide en dos objetivos: la supresión de la recaída inflamatoria aguda y la prevención de futuras recaídas. Los objetivos del tratamiento agudo son suprimir el ataque inflamatorio agudo, minimizar el daño del SNC y mejorar la función neurológica a largo plazo. [7].

A diferencia de la esclerosis múltiple (EM), el deterioro funcional y la discapacidad permanente en el NMOSD se ven afectados principalmente por recaídas clínicas graves, a menudo potencialmente mortales. Por lo tanto, la estrategia de tratamiento para pacientes diagnosticados con NMOSD consiste en un manejo agresivo de las recaídas

agudas seguido de terapias inmunosupresoras preventivas a largo plazo. [8]. Al igual que en la esclerosis múltiple, la metilprednisolona intravenosa en dosis altas (1 g/día durante cinco días) es el tratamiento estándar aceptado. [9]. Las terapias inmunosupresoras tradicionales y las terapias de reducción de células B se han recomendado como tratamiento para la prevención de futuras recaídas. [10].

Las tres principales terapias aprobadas que se usan en los EE. UU. son micofenolato de mofetilo (CellCept), rituximab (Rituxan) y azatioprina (Imuran). [21, 23].

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria del Sistema Nervioso Central (SNC) caracterizada por ataques de neuritis óptica (NO) y mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE) (1,2). Se considera una patología de origen autoinmune (1) que compromete principalmente dos estructuras del SNC, el nervio óptico y el cordón espinal. La NMO inicialmente fue considerada como un subtipo de esclerosis múltiple (EM), sin embargo, en los últimos años, gracias al conocimiento de la fisiopatología, se considera como una entidad independiente (3,6).

El descubrimiento del biomarcador diagnóstico anticuerpo anti-acuaporina-4 (AQP4) y los hallazgos imagenológicos en Resonancia Magnética (RM) cerebral, han permitido el reconocimiento de un fenotipo clínico más amplio y detallado que se ha denominado espectro de neuromielitis óptica (NMOSD)(3–5). Las principales manifestaciones clínicas descritas para el espectro NMOSD incluyen hipo, vómito y trastornos hipotalámicos tales como síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), hipotermia, hipotensión, bradicardia, narcolepsia, anorexia (3,12). Otros síntomas de tronco encefálico incluyen vértigo, pérdida auditiva, parálisis facial, neuralgia de trigémino, diplopía, ptosis y nistagmos (20).

La evidencia disponible sobre la NMO está basada principalmente en estudios en población caucásica de tipo reportes y series de caso. Las estimaciones de prevalencia, morbilidad y mortalidad (1–3,8) parecen ser insuficientes y en el caso particular de la población mexicana se desconoce el comportamiento de estos indicadores. Así mismo, en México. Se considera de gran valor identificar las características demográficas, clínicas y el curso de la enfermedad, para establecer si es similar a la información previamente documentada.

Por lo anterior, se propone responder a la pregunta ¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas y radiológicas de los pacientes diagnosticados con neuromielitis óptica (NMO) atendidos en un centro de atención de tercer nivel entre un tiempo comprendido entre enero 2016 a diciembre 2021?

IV. JUSTIFICACIÓN.

La NMO es una enfermedad inflamatoria desmielinizante, con un componente inmunológico importante (1); así como otras enfermedades con componente autoinmune, la NMO afecta más frecuentemente al sexo femenino (8). La mayoría de la evidencia científica disponible sobre esta enfermedad ha sido obtenida a través de estudios desarrollados en países asiáticos y en poblaciones de ascendencia caucásica, en donde otros tipos de enfermedad desmielinizante, como la EM, tiene mayor prevalencia (2,3,8,9).

A nivel mundial la prevalencia de NMO varía entre 0,1 y 10/100.000 habitantes, según los resultados de diferentes estudios disponibles. Se presume que para la población latinoamericana la NMO tiene mayor prevalencia que la EM, sin embargo, no se encuentra evidencia disponible suficiente para confirmar este supuesto; en el caso de México no se encuentran estudios de prevalencia (1). Al ser dos enfermedades desmielinizantes independientes, la EM y la NMO tienen una fisiopatología inmunológica diferente, sin embargo, las presentaciones clínicas y los hallazgos imagenológicos tienen una gran similitud, que requieren guías y criterios diagnósticos claros para evitar un diagnóstico erróneo por parte del clínico (4,6–8,10).

La definición de nuevos criterios diagnósticos y guías de práctica clínica, con el apoyo de estudios imagenológicos y biomarcadores, se convierte en una prioridad para diferenciar la NMO y la EM, particularmente en etapas iniciales, donde un diagnóstico equivocado y por tanto la prescripción de un tratamiento inadecuado, puede complicar aún más la condición clínica del paciente con NMO (10).

Conocer mayor información sobre características demográficas, clínicas y radiológicas de los pacientes con NMO, permitirá ampliar la información sobre esta población, identificar hallazgos adicionales que pueden ser de interés clínico y cerrar en alguna medida la brecha de información disponible sobre población latinoamericana.

V. HIPÓTESIS

No aplica

VI. OBJETIVO GENERAL

Describir las características demográficas, clínicas y radiológicas de los pacientes con diagnóstico de con Neuromielitis óptica en pacientes atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar las características demográficas de los pacientes
- Identificar las características clínicas de los pacientes
- Comportamiento de lesiones en IRM
- Identificar la tasa anualizada de brotes
- Identificar los cambios en la EDSS
- Identificar los efectos adversos secundarios a los fármacos utilizados en los pacientes con NMO.
- Vincular la presencia de otras comorbilidades autoinmunes con NMO

VIII. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Diseño y tipo de estudio

Transversal

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre desde el 01 de enero de 2016 al 31 de octubre de 2021.

Universo de trabajo

Pacientes con EM atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

Tiempo de ejecución.

7 meses

Definición del grupo control.

Autocontroles

Definición del grupo a intervenir.

Pacientes con NMO del CMN 20 de Noviembre atendidos desde el 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2021

Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años.
- Hombres y mujeres
- Pacientes que cuenten con el diagnóstico de NMOSD de acuerdo a los criterios unificados de 2015.

Criterios de exclusión

Datos incompletos en los expedientes

Criterios de eliminación.

Datos incompletos en los expedientes

Tipo de muestreo.

Por conveniencia de acuerdo a los criterios de selección.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se cuenta en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre con 51 pacientes con con el diagnóstico de neuromielitis óptica por lo que se incluiría a toda la población.

Descripción operacional de las variables (Ver anexo)**Técnicas y procedimientos empleados.**

Posterior a la autorización del protocolo por los comités institucionales, del registro SIAH se seleccionaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de selección y del expediente clínico físico y electrónico, así como del registro de infusiones del servicio de Neurología se registrará las variables indicadas previamente.

Procesamiento y análisis estadístico.

La información se recopiló y se analizó en SPSS versión 22 (IBM Statistics). Se utilizó estadística descriptiva con desviación estándar, medianas, porcentajes y rangos intercuantiles.

Prueba piloto

No se requiere.

IX. ASPECTOS ÉTICOS

La información se recopiló y se analizó en SPSS versión 22 (IBM Statistics). Se utilizó estadística descriptiva con desviación estándar, medianas, porcentajes y rangos dependiendo de la distribución. Se mantuvo la observancia a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: “Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”.

Conflicto de intereses.

Ninguno. Los autores del presente estudio declaramos no tener conflicto de interés alguno y expresamente con la industria farmacéutica.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Los datos se obtuvieron del expediente electrónico y registro de infusiones. No conllevó riesgos para el paciente, los operadores ni el medio ambiente. El estudio se ajustó a las normas de la comisión de seguridad y salvaguardas dentro del CMN 20 de Noviembre y las guías de práctica clínica correspondiente.

X. RESULTADOS:

Tabla 1. Características epidemiológicas, clínicas y radiológicas de los pacientes con Neuromielitis Óptica

		n (%), □ [DE]
Sexo	Hombre	11 (21.6)
	Mujer	40 (78.4)
Edad		48 [13]
Edad de inicio		43 [13]
Manifestación clínica	Neuritis óptica	20 (39.2)
	- No bilateral	5 (9.8)
	- No unilateral	15 (29.4)
	Motor	10 (19.6)
	Motor y sensitivo	11 (21.6)
	Motor, sensitivo y esfínteres	8 (15.7)
	Ninguna	2 (3.9)
*EDSS		2.5 [3.1]
AQP4	Positivo	25 (49)
	Negativo	16 (31.4)
	Desconocido	10 (19.6)
Enf. Autoinmune	Ausente	46 (90.2)
	LES	3 (5.6)
	SAF	1 (2)
	Hipotiroidismo autoinmune	1 (2)
Recurrencia	Si	44 (86.3)
	No	7 (13.7)
Manifestación clínica de recurrencia	Motor y sensitivo	20 (39.2)
	Neuritis óptica	12 (23.5)
	Motor	8 (15.7)
	Motor, sensitivo y esfínteres	4 (7.8)
*Número de brotes		3 [1]
Lesiones cerebrales	Nervio óptico	12 (23.5)
	Quiasma óptico	4 (7.8)
	Ninguna	35 (68.8)
Lesiones en cordón medular	Ausente	20 (39.2)
	Cervical	16 (31.4)
	Cervical y toracica	13 (25.5)
	Toracica	2 (3.9)

Numero de cuerpos vertebrales en MRI		4 [3]
Tratamiento previo	Micofenolato	9 (17.6)
	Azatioprina	4 (7.8)
	Ciclofosfamida	5 (9.8)
Tratamiento	Rituximab	22 (43.1)
	Micofenolato	25 (49)
	Ciclofosfamida	4 (7.8)

EDSS: Escala ampliada del grado de discapacidad. AQP'4: Acuaporina 4. IRM: Imagen por resonancia magnética
*Mediana [Rango Intercuartil]

Fueron incluidos 51 pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos para Neuromielitis óptica desde enero de 2016 hasta diciembre de 2021. La edad media al inicio de la enfermedad fue de 43 años, con predominio del sexo femenino (78.4 %). El EDSS basal medio fue de 2.5. en cuanto a la manifestación clínica inicial, la neuritis óptica unilateral representó la mayor parte, con un 29.4%, seguida de las manifestaciones con cuadro de brote motor y sensitivo (21.6%) y el brote únicamente motor (19.6%).

En cuanto a la positividad de los anticuerpos antiacuaporina 4 (AQP-4), de los 51 pacientes, 25 de ellos fueron positivos (49%), seguido de los negativos (31.4%), y con desconocido título de los mismos en 10 pacientes (19.6%).

En lo que respecta a enfermedades autoinmunes coexistentes, se encontró ausente la relación con NMO en 46 pacientes (90.2%), pero sí hubo nexo con LES en 3 pacientes (5.6%) y SAF, además de hipotiroidismo autoinmune en un paciente por cada entidad. La tasa de recurrencia fue de un 86.3%; la manifestación de los brotes subsecuentes fue de brote motor y sensitivo (39.2%), representado en 20 pacientes, y en 4 de ellos sólo fue brote motor, sensitivo y con afección de esfínteres (7.8%)-

Al comparar los pacientes según la positividad en AQP'4, no se encontró diferencia en el puntaje de discapacidad en los pacientes con AQP'4 positivo (media: 2.27 DE: 1.76, p: 0.061), pero si mayor tasa de recurrencia de la enfermedad (n: 24 (96%), p: 0.005.

Radiológicamente, las lesiones cerebrales estaban dadas por afección a nervio óptico en 12 de los 51 pacientes (23.5%), no encontrándose ninguna otra lesión cerebral en un porcentaje nada despreciable de 68.8%; sin embargo a nivel medular, la ausencia de lesiones se vio en 20 pacientes (39.2%), la región cervical en 31.4%, seguida de lesiones

tanto cervicales y torácicas (25.5%) y sólo 2 pacientes con lesiones confinadas únicamente en médula torácica.

Finalmente el tratamiento con micofenolato de mofetilo es el más utilizado (49%), seguido de rituximab (43.1%) y ciclofosfamida (7.8).

XI. DISCUSIÓN:

Este estudio en población mexicana integró una cohorte de 51 pacientes con neuromielitis óptica en 5 años de seguimiento, identificándose similitudes del comportamiento de los sujetos estudiados de acuerdo a la literatura mundial.

En un estudio de prevalencia de Asgari y cols [12], se encontró que la mediana de edad de inicio fue de 30.5 años en Cuba, 39.5 años en el sureste de Gales, 30 años en Dinamarca, y 55.2 años en Austria. Estas diferencias pueden reflejar variaciones en la determinación de casos y los criterios de diagnóstico, el acceso a la atención médica y/o el origen étnico. La edad media al inicio de la enfermedad fue de 43 años, lo cual podría situar a los pacientes estudiados en nuestra cohorte en los intervalos de edad reportados en dicho estudio. La mayoría de los estudios informaron afección importante en mujeres y un curso recurrente, particularmente en pacientes con anticuerpos anti-acuaporina 4 (anti AQP4-IgG). Los predictores de un peor pronóstico incluyen la cantidad de recaídas en los primeros dos años, la gravedad del primer ataque, la edad avanzada al inicio de la enfermedad y una asociación con otros trastornos autoinmunitarios, incluido el estado de autoanticuerpos. [21, 22]. En nuestro trabajo, se encontró una mayor tasa de recurrencia de la enfermedad (n: 24 (96%), significativamente estadística (p: 0.005), además de la correlación de mayor discapacidad en aquellos pacientes con autoinmunidad. Radiológicamente, se ha reportado, la neuritis óptica bilateral y la mielitis longitudinalmente extensa [18], que son las lesiones más típicas; aunque también se ha reportado mielitis longitudinalmente corta (menos de 3 segmentos medulares afectados) que en este estudio se reportó en

Limitaciones:

Se trata de un estudio observacional, con limitaciones propias del tipo de análisis.

XII. CONCLUSIONES:

La NMO es una patología inflamatoria mediada por anticuerpos, con preferencia por pacientes del sexo femenino con edades superiores a los 40 años y cuyo mayor compromiso se manifiesta en el nervio óptico y el cordón medular. La seropositividad del Ac-AQP4 en pacientes con esta patología parece relacionarse con características clínicas, imagenológicas y de laboratorio particulares, que deben ser estudiadas de manera más detallada en poblaciones más amplias.

XIII. RECOMENDACIONES:

Continuar el seguimiento de los pacientes de esta cohorte que aún continúan su tratamiento.

Vigilancia estricta del riesgo de recaída.

Cálculo de la escala de discapacidad de los pacientes y correlación con pronóstico a mediano plazo.

XIV. REFERENCIAS

1. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):385-394.
2. Review: Recent advances in the understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica spectrum disorder.
3. Carnero Contentti, E., Correale, J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation* 18, 208 (2021).
4. Arias-González NP, Valencia-Paredes D. Neuromielitis óptica, anticuerpos anti-acuaporina 4. *Rev Med MD*. 2014;5.6(1):58-61.
5. Jarius, S et al. "Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment." *Clinical and experimental immunology* vol. 176,2 (2014): 149-64. doi:10.1111/cei.12271
6. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015 Mar 17;84(11):1165-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25695963; PMCID: PMC4371410.
7. Kessler, RA, Mealy, MA y Levy, M. (2016). Tratamiento del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica: agudo, preventivo y sintomático. *Opciones de tratamiento actuales en neurología* , 18 (1), 2.
8. Tugizova M, Vlahovic L, Tomczak A, Wetzel NS, Han MH. Nuevo panorama terapéutico en neuromielitis óptica. *Curr Tratamiento Opciones Neurol* . 2021;23(4):13. doi:10.1007/s11940-021-00667-3
9. Held F, Klein AK, Berthele A. Tratamiento farmacológico de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica: ¿Fuera lo viejo, lo nuevo?. *Inmunobjetivos Ther* . 2021;10:87-101
<https://doi.org/10.2147/ITT.S287652>
10. Laura Clarke, Wajih Bukhari, Response to treatment in NMOSD: the Australasian experience.
11. Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 58
12. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, Kleiter I, Chitnis T; GJCF International Clinical Consortium & Biorepository for Neuromyelitis Optica. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*. 2015 Jun;21(7):845-53. doi: 10.1177/1352458515572406.
13. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiología del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica y su prevalencia e incidencia en todo el mundo. *Neurol*. 2020;11:501. Publicado el 26 de junio de 2020. doi:10.3389/fneur.2020.00501
14. Viktoria Papp, Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optic A Systematic Review *Neurology* Jan2021, 96 (2) 5977; DOI: 10.1212/WNL.0000000000011153
15. Fujihara, K. (2017). Pathogenesis of NMOSD. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 6. doi:10.1016/j.jns.2017.08.043

- 16.** Kinoshita, Makotoa; Nakatsuji, Yujia; Moriya, Masayukia; Okuno, Tatsusadab; Kumanogoh, Atsushib; Nakano, Misac; Takahashi, Toshiyukid; Fujihara, Kazuo; Tanaka, Keikof; Sakoda, Saburoa Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum, *NeuroReport*: March 25, 2009 - Volume 20 - Issue 5 - p 508-512 doi: 10.1097/WNR.0b013e32832776f4
- 17.** Lawrence J. Cook Collaborative International Research in Clinical and Longitudinal Experience Study in NMOSD *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* Sep 2019, 6 (5) e583; DOI: 10.1212/NXI.0000000000000583
- 18.** Dutra et al Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosi *RadioGraphics* 2018; 38:169–193 <https://doi.org/10.1148/rg.201817014>
- 19.** Claudio Meza, Alejandro Henríquez C.b , Andrés Jara Q.b y Pilar Canales F.1. Clinical aspects in neuromyelitis optica spectrum disorders: literature review *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2016; 54 (3): 228-238
- 20.** Kleiter, I., Gold, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics* 13, 70–83 (2016).
- 21.** Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, Garcia-Cifuentes E, Muñoz O. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102869. doi: 10.1016/j.msard.2021.102869.
- 22.** Author: Christopher C Glisson, DO, MS, FAAN. Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Treatment and prognosis
- 23.** Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60:848.
- 24.** Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004; 251:47.
- 25.** Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, et al. Estimación actualizada del estado serológico de AQP4-IgG y resultado de discapacidad en la neuromielitis óptica. *Neurología* 2013; 81:1197.
- 26.** Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1019–32. Aug;1 Aug;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x 7(8):1019-32..
- 27.** Collongues N, Marignier R, Jacob A, Leite MI, Siva A, Paul F, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler J*. 2014; Jul;20(8):1086-94. doi: 10.1177/1352458513515085
- 28.** Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: A multicenter study of 258 patients. *Mult Scler J*. 2014;20(7):843–7 doi: 10.1177/1352458513507822.

XV. ANEXOS

Anexo 1 Matriz de operacionalización de variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Independiente	Razón
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Independiente	Nominal
Grado de discapacidad	Déficit neurológico secuela de evolución propia de la enfermedad evaluado con la EDSS	Dependiente	Razón
Tiempo de enfermedad	Número de años con NMO desde el diagnóstico	Dependiente	Razón
Hallazgos radiológicos en resonancia magnética	Lesiones en resonancia magnética en cordón medular o nervio óptico	Independiente	Nominal
Antiacuaporina 4 (AQP-4)	Proteína de canal de agua expresada en cerebro, área periventricular y área periacueductal, materia gris y blanca en el cordón espinal	Independiente	Nominal
Tratamiento modificador de la enfermedad	Terapia para evitar la respuesta inflamatoria en EM	Independiente	Nominal
Enfermedad autoinmune	Patología mediada por autoanticuerpos	Dependiente	Nominal

Anexo 2 Cronograma de actividades

Actividad	Responsable	Periodo de tiempo
Elección del tema y desarrollo de la idea	Dra. Lilia Núñez, Dr. Sergio Sauri, Dr. Alejandra Aquino Ramos	Abril de 2022
Elaboración del protocolo	Dr. Alejandra Aquino	Mayo 2022
Revisión y aprobación del protocolo	Miembros del comité institucional	Junio de 2022
Recolección de datos	Dr. Alejandra Aquino	Junio -julio de 2022
Retroalimentación con la coordinación	Dr. Alejandra Aquino Comité institucional	Agosto de 2022
Análisis de datos	Dra. Lilia Núñez, Dr. Sergio Sauri, Dr. Alejandra Aquino	Septiembre de 2022
Reporte de informe final	Dra. Lilia Núñez, Dr. Sergio Sauri, Dr. Alejandra Aquino	Octubre de 2022

