

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON TRASTORNO
DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA**

JUAN RIGOBERTO ALVAREZ GONZÁLEZ

Tesis

Presentado ante las autoridades de
la Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurología
Para obtener el grado de
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurología

Mayo del 2022



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.OI.258.2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Juan Rigoberto Alvarez González

Registro Académico No.: 100021210

No. de CUI: 1689047480901

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Neurología de Adultos**, el trabajo de TESIS **CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA**

Que fue asesorado por: Dr. Oscar Gerardo Ramírez Samayoa, MSc.

Y revisado por: Dr. Oscar Gerardo Ramírez Samayoa, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Abril 2022**

Guatemala, 15 de marzo de 2022.

MARZO 21, 2022

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MSc.
Coordinador General de
Maestrías y Especialidades



/dlsr

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: maestriasyespecialidades@medicina.usac.edu.gt



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UdT.EEP/189-2021

Guatemala, 06 de julio de 2021

Doctor

Oscar Gerardo Ramírez Samayoa, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurología de Adultos

Hospital General San Juan de Dios

Doctor Ramírez Samayoa:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final del médico residente:

JUAN RIGOBERTO ALVAREZ GONZÁLEZ

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurología de Adultos, registro académico 100021210. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.

Responsable

Unidad de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin ..

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: uit.eep14@gmail.com

Guatemala, 24 de mayo de 2021

Doctor
Edgar Axel Oliva González, MSc.
Coordinador Específico
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Respetable Dr. Oliva:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor Juan Rigoberto Alvarez González Carné No. 100021210 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurología de Adultos el cual se titula: "Caracterización de pacientes adultos con trastornos del espectro de neuromielitis óptica".

Luego de la asesoría, hago constar que el doctor **Alvarez González** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Gerardo Ramirez Samayoa
MEDICINA INTERNA
NEUROLOGÍA
Colegiado # 3491

Dr. Oscar Gerardo Ramirez Samayoa, MSc.
Asesor de Tesis

Guatemala, 24 de mayo de 2021

Doctor
Edgar Axel Oliva González, MSc.
Coordinador Específico
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Respetable Dr. Oliva:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor Juan Rigoberto Alvarez González Carné No. 100021210 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurología de Adultos el cual se titula: "Caracterización de pacientes adultos con trastornos del espectro de neuromielitis óptica".

Luego de la revisión, hago constar que el doctor **Alvarez González** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Gerardo Ramírez Samayoa
MEDICINA INTERNA
NEUROLOGÍA
Colegiado # 3491

Dr. Oscar Gerardo Ramírez Samayoa, MSc.
Revisor de Tesis



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 04 de marzo de 2022
OF.COOR.EEP.HGSJDD.051-2022

Doctor
José Arnoldo Sáenz Morales
Coordinador General del Programa de Maestrías y Especialidades Médicas
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas -USAC

Estimado Dr. Sáenz:

Lo saludo cordialmente, deseándole éxitos alrededor de sus labores diarias. Por este medio informo que el doctor **Juan Rigoberto Alvarez González**, ha cumplido con todos los requisitos establecidos en el Programa de Postgrado de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurología de Adultos, aprobado por el Sistema de Estudios de Postgrado de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"

Dr. Oscar Gerardo Ramírez Samayoa, MSc.

Docente Responsable
Maestría en Neurología de Adultos
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios

Vo.Bo. Dr. Edgar Axel Oliva González, MSc.
Coordinador Específico
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios

CC: Archivo
OGRS/EAOG/SandraG.

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: postgrado.medicina@usac.edu.gt

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero agradecer a Dios, creador divino, fuente de toda sabiduría y razón de existencia humana y en segundo lugar a mis padres por todo el apoyo incondicional, espiritual, emocional, siempre estuvieron pendientes de mí, esperándome al llegar a casa con abrazo reconfortante para renovar energías y seguir trabajando para llegar a esta meta académica y a mis hermanos, que ellos motivaron mis anhelos de seguir estudiando.

Al Dr. Henry Berrisford Stokes Brown nuestro maestro lo recordaré por la frase que siempre mencionaba en las clases del postgrado “ Los ojos no ven lo que la mente no sabe” que en paz descansa nuestro querido profesor.

Al Dr. Gerardo Ramírez Samayoa quien con sus conocimientos y apoyo me guió a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

También quiero agradecer a al departamento de Neurología del Hospital General San Juan de Dios por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación.

Por último, quiero agradecer a todos mis compañeros por apoyarme aun cuando mis ánimos decaían, en especial a la Dra. Evelyn Ventura Lemus.

Muchas gracias a todos.

INDICE

RESUMEN.....	iv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1. Antecedentes históricos	3
2.2. Epidemiología.....	4
2.3. Fisiopatología.....	6
2.4. Manifestaciones Clínicas	10
2.5. Diagnóstico.....	14
2.6. Tratamiento Espectro NMO	28
III. OBJETIVOS	38
3.1. Objetivo general.....	38
3.2. . Objetivos específicos.....	38
IV MATERIALES Y MÉTODO.....	39
4.1. Tipo y diseño de la investigación	39
4.2. Unidad de análisis.....	39
4.3. Población y muestra.....	40
4.4. Selección de los sujetos a estudio.....	40
4.5. Cuadro No 5. Operacionalización de variables	42
4.6. Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos....	45
4.7. Plan de procesamiento de datos.	46
4.8. Aspectos éticos de la investigación.	46
V. RESULTADOS	48
VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	58
6.1. Conclusiones.....	63
6.2. Recomendaciones.....	64
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
Anexo 1. Instrumento de recolección de datos	73

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Características epidemiológicas y demográficas que cumplen criterios clínicos para espectro de neuromielitis óptica</i>	38
Tabla 2. <i>Procedencia de pacientes que cumplen criterios clínicos para espectro de neuromielitis óptica</i>	39
Tabla 3. <i>Síndromes de presentación clínica del espectro de neuromielitis óptica</i> ...	40
Tabla 4. <i>Lesiones desmielinizantes observadas en Resonancia magnética cerebral (RMN), órbita y médula espinal</i>	41
Tabla 5. <i>Resultado de los estudios neuroinmunológicos en pacientes con impresión clínica del espectro de neuromielitis óptica</i>	42
Tabla 6. <i>Estudios neurofisiológicos realizados a pacientes con impresión clínica del espectro de neuromielitis óptica</i>	43
Tabla 7. <i>Características epidemiológicas con base a las variantes del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD)</i>	44
Tabla 8. <i>Abordaje terapéutico que reciben los pacientes con NMO y sus otras variantes</i>	45

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. <i>Características epidemiológicas y demográficas que cumplen criterios clínicos para espectro de neuromielitis óptica.....</i>	<i>59</i>
Gráfica 2. <i>Síndromes de presentación clínica del espectro de neuromielitis óptica.....</i>	<i>60</i>
Gráfica 3. <i>Lesiones desmielinizantes observadas en RMN cerebral, órbita y médula espinal.....</i>	<i>61</i>
Gráfica 4. <i>Resultado de los estudios neuroinmunológicos en pacientes con impresión clínica del espectro de neuromielitis óptica.....</i>	<i>62</i>
Gráfica 5. <i>Resultados de los Potenciales evocados visuales y Somatosensitivos (PEV y PESS) de casos con NMOSD.....</i>	<i>63</i>
Gráfica 6. <i>Abordaje terapéutico que reciben los pacientes con NMO y sus otras variantes.....</i>	<i>64</i>

RESUMEN

Introducción: La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad desmielinizante de etiología inmunomediada que afecta con mayor frecuencia el nervio óptico y la médula espinal, afectando predominantemente a mujeres entre las edades de 20 a 40 años. La confirmación de NMO es desde el punto de vista neuroinmunológico. **Objetivo:** Caracterizar clínica y epidemiológicamente a pacientes adultos con neuromielitis óptica y trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) en el Hospital General San Juan de Dios. **Metodología:** Estudio de series de casos retrospectivo realizado durante 2019 a 2020 con una muestra no probabilística de 24 casos consecutivos correspondientes a pacientes adultos que cumplieran criterios epidemiológicos, clínicos, radiológicos, neurofisiológicos e neuroinmunológicos (Anti-AQP4-IgG y Anti-Mog-IgG) de NMO y de NMOSD. **Resultados:** Los síndromes de presentación clínica identificados con mayor frecuencia en pacientes con NMO y NMOSD fueron neuritis óptica que afectó al 62% de los pacientes y la mielitis aguda al 29%; un 9% síndromes área postrema y diencefálicas. Los hallazgos de neuroimágenes de RMN (T2 y Flair) evidenciaron lesiones desmielinizantes en nervio óptico y médula espinal cervico-torácico longitudinalmente extensas. Todos los estudios neurofisiológicos realizados (PEV y PESS) en pacientes con NMO y NMOSD fueron anormales, con un patrón desmielinizante. El abordaje terapéutico más usado en la fase aguda y de recaídas: metilprednisolona, plasmaféresis, inmunoglobulinas de mantenimiento: Rituximab, Ciclofosfamida, Azatioprina y Prednisona oral. **Conclusión:** La NMO/NMOSD es una patología mediada por anticuerpos, con preferencia del sexo femenino entre las edades 29-38 años y cuyo compromiso se manifiesta en el nervio óptico y médula espinal. La seropositividad de Ac-AQP4 y Ac-MOG en pacientes con esta enfermedad parece relacionarse con características clínicas, imagenológicas y de laboratorio particulares, que deben ser estudiadas de manera más detallada en poblaciones más amplias. **Palabras clave:** Enfermedades desmielinizantes, Neuritis óptica, Mielitis aguda, Neuromielitis óptica

I. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) son un grupo de enfermedades inflamatorias desmielinizantes del sistema nervioso central que se caracteriza principalmente por ataques de neuritis óptica y mielitis transversa que usualmente sigue un curso irreversible e incapacitante de brotes y remisiones con acumulación de déficit neurológico (1). Durante décadas fue considerada como un subgrupo clínico de esclerosis múltiple (EM), sin embargo, en la actualidad se conocen bien sus características clínicas diferenciales; pruebas neuroinmunológicas, neuroimágenes y anatomía patológica. Sin duda, lo que marco un nuevo enfoque en la enfermedad fué el descubrimiento de anticuerpos anti-AQP4 y MOG que no solo la diferencian de otras entidades, sino que también establecen el diagnóstico. (2,3).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia estimada de la Neuromielitis óptica es de 0.3 a 4.4 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial, con menor prevalencia en paciente caucásicos; cabe aclarar que su prevalencia en asiáticos y latinoamericanos parece ser mayor. Un estudio argentino señala que en ese país la NMO se puede tiene una prevalencia de hasta 7.5 casos por cada 100,000 habitantes (4).

En Centro América se cuenta con dos estudios únicamente sobre esta enfermedad, uno realizado en Panamá en el año 2007 y otro en Costa Rica, este último se refirió un total de 40 pacientes diagnosticados por el Seguro Social de agosto de 2011 a diciembre de 2015, con una frecuencia aproximada de 1.2 casos por cada 100,000 habitantes importante mencionar la ausencia de marcadores serológicos de la patología en ambas investigaciones (5).

Aún es posible un subdiagnóstico de la enfermedad cuando se evalúa a pacientes con trastornos desmielinizantes sin hacer uso de las pruebas serológicas específicas ni tomar en cuenta la fisiopatología única de la NMO de manera que muchos de estos pacientes podrían ser diagnosticados con otras patologías.

En el Hospital General San Juan de Dios (HGSJD) se ha reportado en los últimos años de 1 a 2 casos por mes, quienes son evaluados por personal médico de medicina interna y neurología. Además, en esta misma institución ya se cuenta desde el año 2019 con pruebas serológicas de Anti-AQP4-IgG y Anti-Mog-IgG, necesarias para la confirmación diagnóstica de la NMO.

Esta investigación tuvo como objetivo primordial la correlación del cuadro clínico, perfil inmunológico, y hallazgos de neuroimagen, confirmatorio para esta entidad. Se evaluaron los registros médicos de pacientes adultos con trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) en el Hospital General San Juan de Dios.

Se realizó un estudio de series de casos, retrospectivo, durante enero de 2019 a diciembre de 2020 con una muestra no probabilística de 24 pacientes adultos mayores de 18 años que cumplieran los criterios ya establecidos.

Los síndromes de presentación clínica inicial más frecuentes en pacientes con NMO/NMOSD fueron neuritis óptica en un 64% de los pacientes, mielitis aguda 24% del total de pacientes. Los hallazgos de neuroimágenes de RMN (T2 y Flair) evidenciaron lesiones desmielinizantes en nervio óptico y médula espinal cervico-torácico longitudinalmente extensas. Todos los estudios neurofisiológicos realizados (PEV y PESS) en pacientes con NMO y NMOSD fueron anormales, con un patrón desmielinizante. El abordaje terapéutico en fase aguda y de recaída se utilizó metilprednisolona, plasmaféresis, inmunoglobulinas y en la de mantenimiento: Rituximab, Ciclofosfamida, Azatioprina y Prednisona.

II. ANTECEDENTES

2.1. Antecedentes históricos

En 1894, Eugéne Devic caracterizó clínicamente a la enfermedad ahora conocida como Neuromielitis óptica (NMO) en una descripción de 17 casos, aunque ya existían comunicaciones de padecimientos similares desde 1870, realizados por otros autores (1,6,7).

Otros autores como Hassin y Lowenberg et al. en 1937 describieron afectación de la sustancia blanca y gris en la médula espinal, marcados infiltrados inflamatorios y ausencia de gliosis. Stansbury en 1949, basado en la revisión de más de 200 casos 20 de estos de autopsia, concluyó que la NMO ocurría a cualquier edad, pero es más común en personas entre 30 y 50 años; que la discapacidad inicial se distribuye equitativamente entre los nervios ópticos y la médula espinal; que la pérdida de visión binocular severa es una característica de la enfermedad, aunque la pérdida de visión puede ser monocular (1,6,7).

Finalmente, sugirió que esta patología, tiene un mal pronóstico, ya que la mayoría de sus pacientes en su análisis generalmente murieron pocos meses después del inicio de la enfermedad. Propuso que las lesiones progresaban por una serie de etapas diferentes. En los hallazgos histopatológicos de estos casos se describe infiltrados perivasculares prominentes de células polimorfonucleares, leucocitos y células plasmáticas.

Seguidamente encontró que los focos perivasculares de desmielinización y necrosis se fusionaron en lesiones más grandes con daño axonal. La sustancia gris de la médula espinal puede verse claramente afectada por la extensión de las lesiones adyacentes de la sustancia blanca (1,6,7). Las áreas necróticas se vieron comúnmente en la médula espinal y con menos frecuencia dentro de los nervios ópticos. Finalmente, encontraron cicatrices gliales, aunque estas fueron menos comunes, en contraste con las lesiones típicas de la esclerosis múltiple (EM).

Scott en 1952, al comentar la revisión de Stanbury, no estuvo de acuerdo con su conclusión sobre el resultado inexorablemente pobre de la enfermedad y llamó la atención de los pacientes con buena recuperación funcional.

Describió casos con pérdida visual asociada con disfunción mínima de la médula espinal e incluso la aparición de "tipos abortivos" con pérdida de visión binocular no seguida de paraplejía. Walsh había informado previamente de observaciones similares (1,6,7).

En América Latina, la NMO fue reportada por primera vez por Aluizio Marques en 1943, quien describió dos casos en Río de Janeiro. El primer paciente fue una mujer mulata de 21 años que desarrolló ceguera bilateral y paraplejía simultáneas en el curso de las paperas.

El examen del líquido cefalorraquídeo mostró 17 células/mm³. El examen clínico tres meses después reveló una recuperación parcial de la visión y una recuperación completa de las funciones motoras, sensoriales y de los esfínteres (anal y vesical). El segundo de una mujer blanca de 45 años que presentó mielitis transversa aguda seguida un mes después de neuritis óptica bilateral. El examen nueve meses después del inicio de la enfermedad no reveló recuperación (1,6,7).

Por su naturaleza desmielinizante y su comportamiento clínico recurrente, se consideró durante muchos años como una variante de esclerosis múltiple (EM). Posteriormente, se concibió como una entidad diferente por sus características inmunopatológicas, comportamiento clínico, pronóstico y respuesta al tratamiento distintos. A partir de este siglo cuando se ha caracterizado la inmunopatogénesis de la NMO y nuevos criterios de diagnóstico clínico han derivado de este conocimiento, que ha modificado sustancialmente la manera en que entendemos y diagnosticamos esta enfermedad, aun con respecto al pasado muy reciente (1,6,7).

La NMO es una enfermedad rara, caracterizada por mielitis y neuritis óptica, que comparte una serie de características clínicas y radiológicas de EM. El descubrimiento revolucionario de un nuevo autoanticuerpo patógeno (anti-AQP4, anti-Mog) en un subconjunto de pacientes por el Dr. Lennon y sus colegas en 2004 ha llevado a un enorme aumento en el interés por la NMO. La NMO positiva para anticuerpos AQP4 contra NMO se considera ahora una entidad patológica por derecho propio en lugar de un subtipo de EM (1,6,7).

2.2. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia estimada de la Neuromielitis óptica es de 0.3 a 4.4 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial, con menor prevalencia en paciente caucásicos; cabe aclarar que su prevalencia en asiáticos y latinoamericanos parece ser mayor.

La prevalencia en Latinoamérica esta poco documentada por falta de estudios epidemiológicos. Una publicación argentina (año 2017) señala que en este país la prevalencia es hasta 7.5 casos por cada 100,000 habitantes (4).

En Centro América se cuenta con dos estudios únicamente, uno realizado en Panamá y otro en Costa Rica, este último se refirió un total de 40 pacientes diagnosticados por el Seguro Social de agosto de 2011 a diciembre de 2015, con una frecuencia aproximada de 1.2 casos por cada 100,000 habitantes (5)

La enfermedad por anticuerpos AQP4 tiene una alta proporción de mujeres a hombres (hasta 9: 1) y su edad promedio de inicio de es a los 40 años. Para la enfermedad por anticuerpos anti- MOG(anticuerpo dirigidos contra la mielina del oligodendrocito) su proporción de género es más cercana a 1: 1 y es más común en niños que en adultos (13).

Es importante reconocer que en las regiones donde la prevalencia de EM es menor, el espectro de neuromielitis óptica representa una mayor proporción de enfermedad desmielinizantes del SNC y por lo tanto, debe considerarse particularmente en el diagnóstico diferencial en estas regiones (13,14).

2.2.1. Factor Genético Antígeno Leucocitario Humano (HLA)

Estudios previos han señalado la relación entre el incremento de alelo HLA-DRB1*10 con la presencia de NMO cuando se compara con EM y un aumento del HLA-DRB1*03 al comprar con un grupo control de paciente sanos (22,23)

2.2.1.1. Factor genético no HLA

En otras investigaciones han relacionado a las citoquinas y sus respectivos receptores con el desarrollo de enfermedades desmielinizantes. Dentro de la familia de ligando de quimiocina (CCL) que atrae leucocitos en respuesta inflamatoria se encuentra el marcador CCL2/MCP-1 que recluta y activa fagocitos que degradan la mielina, por lo tanto, es conocido como importante mediador en el desarrollo de estas patologías desmielinizantes.

Otros factores involucrados son el receptor miembro de la superfamilia de factor de necrosis tumoral (TNF α RSF1), el antígeno asociado a la función de los linfocitos (LFA-3) y la interleuquina 17(IL-17) (22,23).

2.2.1.2. Enfermedades infecciosas como factor ambiental

La relación temporal entre enfermedades infecciosas y NMOSD es conocida, pero no lo suficientemente clara. Se considera que hay algunos mecanismos fisiopatológicos que podrían conducir esta patología, tales como moléculas imitadoras, activación espectadora por parte de un agente infeccioso y exacerbación de un trastorno preexistente al nivel del SNC activado por alguna infección sistémica. El agente infeccioso provoca una lesión del tejido rico en AQP4 al linfocito B, productor de anticuerpos que reconocen epítopes propios y microbianos (22).

2.3. Fisiopatología

Los trastornos de espectro de NMO se han abordado recientemente con el modelo etiopatogénico clásico de autoinmunidad, en el que un trastorno inicialmente leve y policlonal de células B lleva en un individuo genéticamente susceptible a la formación de autoanticuerpos que, al no ser suprimidos naturalmente, conduce de forma progresiva a una lesión autoinmune e inflamatoria de tejidos a los que se dirigen tales autoanticuerpos, causando así disfunción y enfermedad definida clínicamente (ver cuadro1). En las etapas iniciales, factores ambientales aún no descritos desempeñarían un papel en la perpetuación y potenciación de la autoinmunidad (16,17).

2.3.1. Papel de AQP4-IgG

Se une selectivamente al canal de agua AQP4 después de acceder al SNC en regiones de mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica y mediante transcitosis endotelial.

El complejo anticuerpo-antígeno conduce a anomalías predecibles, que incluyen: (a) disregulación del canal AQP4, con la consiguiente alteración de la homeostasis del agua, (b) activación del complemento producido por astrocitos locales, lo que resulta en una lesión mediada autoinmune y un compromiso celular que causa daño a los oligodendrocitos, (c) engrosamiento y hialinización de los vasos sanguíneos asociados con el complejo de ataque a la membrana por complemento (MAC), (d) deterioro vascular con alteración de la barrera hematoencefálica (16, 20, 46).

El proceso de desmielinización relacionado con el NMOSD no es causado directamente por el AQP4-IgG, pero es secundariamente promovida por la lesión astrocíticas, sin embargo, hasta ahora, los cambios patológicos de estas enfermedades se limitan al SNC. El antígeno

AQP4 se expresa particularmente en los órganos circunventriculares (ricos en receptores de AQP4) que son altamente susceptibles de ser afectados (16,17,46,47).

La AQP4 está 500 veces más concentrada en el plasma que en el LCR en pacientes con NMOSD.

Lo que sugiere que su formación es posiblemente periférica e ingresa posteriormente al SNC (17,20,46,47).

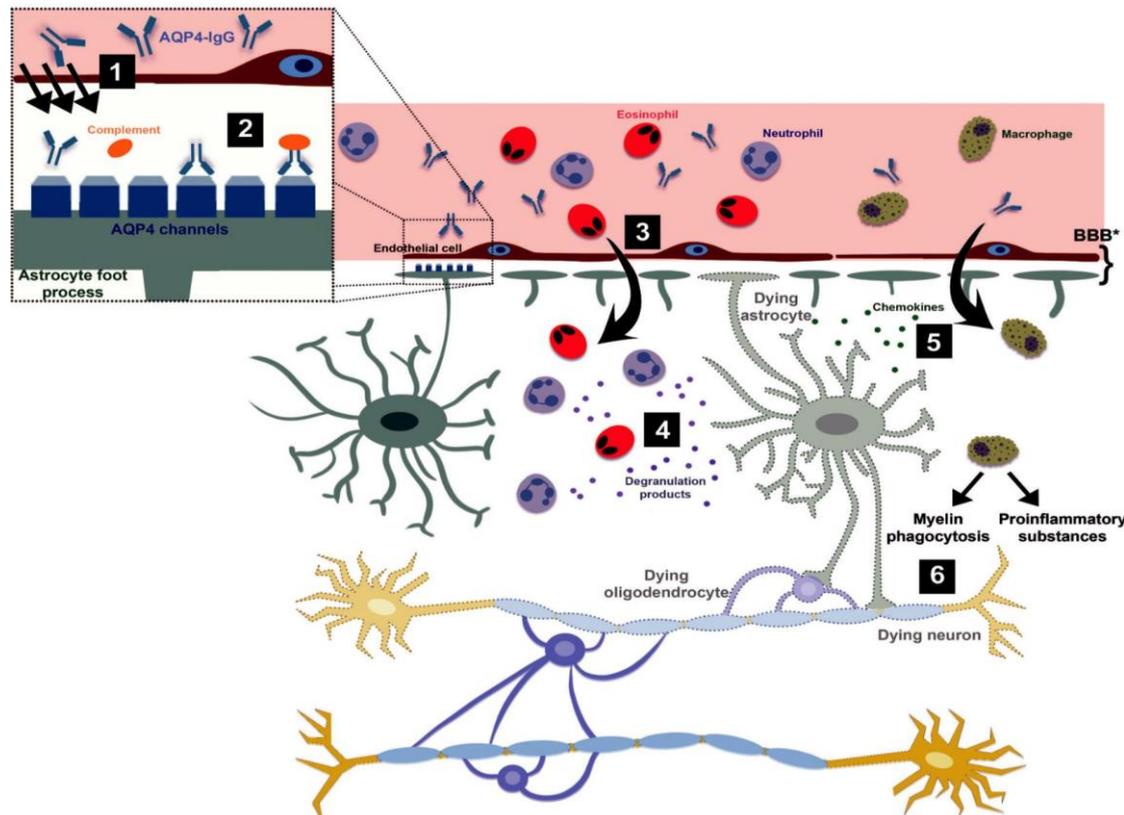
Una vez que los anti-AQP4 ingresan al sistema nervioso se unen a los pies de los astrocitos, activando posteriormente el complemento y produciéndose el depósito de complejos de ataque de membrana. Las citocinas liberadas durante la cascada inflamatoria, reclutan neutrófilos y eosinófilos en el espacio perivascular con desgranulación de los mismos; lo que genera posteriormente la muerte de los astrocitos. Se produce necrosis y los macrófagos infiltran y fagocitan mielina y los restos celulares (17) (ver figura 1).

Con respecto a los pacientes seronegativos para anti-AQP4, la fisiopatología es debatida. Algunos autores sugieren que la sensibilidad de la prueba de NMO-IgG no es suficiente para detectar todos los casos. Otros consideran que existen anticuerpos involucrados como el anti-MOG y algunos anticuerpos no descubiertos hasta el momento, mientras que otros opinan que algunos de estos casos corresponden a esclerosis múltiple o a una enfermedad no mediada por anticuerpos (21, 38).

2.3.2. Glicoproteína oligodendrocítica anti-mielina (MOG)

La MOG es una proteína que se encuentra en la superficie externa de la vaina de mielina de los oligodendrocitos, esta desempeña la función de brindar estabilidad a los microtúbulos de los oligodendrocitos produciendo la capa de mielina protectora del nervio del SNC. Este puede ser un antígeno objetivo en EM, ADEM (encefalomielitis aguda desmielinizante) y NMOSD. Se ha encontrado que los pacientes con anti-MOG positivos tienen un pronóstico clínico más favorable, presentando menos recaídas comparado con los pacientes anti-AQP4 positivo (17, 21,38).

Figura 1. Fisiopatología de la NMO



AQP4-IgG accede al SNC en áreas de mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB) o en jurado a través de las células endoteliales mediante transcitosis. El anticuerpo se une selectivamente al antígeno AQP4 en los podocitos de los astrocitos. (La barrera hematoencefálica está formada por varios componentes, algunos de los cuales se ilustran: células endoteliales y podocitos de astrocitos). 2. La unión antígeno-anticuerpo conduce a la activación del complemento y la regulación a la baja del canal de agua AQP4. 3. El complemento activado aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y conduce a la infiltración de leucocitos, en particular neutrófilos y eosinófilos. 4. La desgranulación de leucocitos da como resultado la muerte de los astrocitos. 5. Las quimioquinas se liberan de los leucocitos y los astrocitos moribundos atraen a los macrófagos. Los macrófagos producen sustancias proinflamatorias y fagocitan la mielina. (16,17)

2.3.3. Órganos circunventriculares

Los órganos circunventriculares constan de varias estructuras ubicadas alrededor del tercer y cuarto ventrículos (Figura 2) que contienen sistema vascular extensa y capilares fenestrados sin una barrera hematoencefálica restrictiva. Estos órganos desempeñan un papel especializado e integrador en el equilibrio del SNC y el flujo sanguíneo periférico (47).

Los órganos circunventriculares están involucrados en el equilibrio de agua y sodio, la regulación cardiovascular, homeostasis de la alimentación, energía, inmunomodulación, control del singulto y el vómito (47). La afección del área postrema se observa típicamente en pacientes con NMOSD, que se manifiesta como un síndrome clínico central con hipo, vómitos y náuseas intratables. (47)

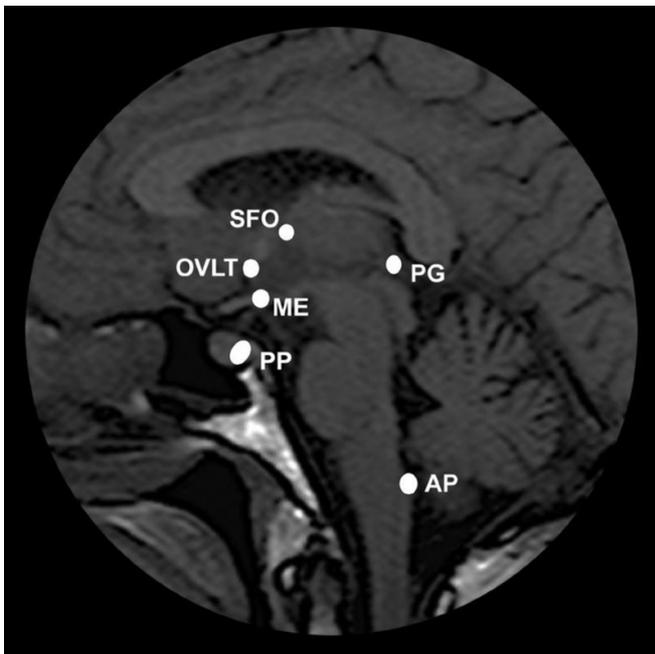


Figura 2. La imagen ponderada en T1 muestra los órganos circunventriculares (círculos blancos). Los órganos circunventriculares se pueden dividir en estructuras sensoriales y secretoras. Los órganos sensoriales circunventriculares son el organum vasculosum de la lámina terminalis (OVLT), el órgano subfornical (SFO) y el área postrema (AP). Los órganos secretoras circunventriculares son la eminencia media (ME), la glándula pituitaria posterior (PP) y la glándula pineal (PG).

Fuente: MD. Banarroch EE órganos circunventriculares (47)

2.4. Manifestaciones Clínicas

El NMOSD tiene 3 manifestaciones clínicas cardinales neuritis óptica, mielitis transversa y el síndrome del área postrema.

La gran mayoría de los pacientes tienen un curso recurrente pueden presentar ataques graves y permanentes incluso después de largos periodos de remisión. Adicionales a estos tenemos cuadros clínicos del síndrome agudo del tallo cerebral, narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo y el síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas de NMOSD(41). Los describo a continuación.

2.4.1. Neuritis óptica aguda

Es el síntoma que con mayor frecuencia se presenta en el NMOSD. Típicamente se encuentra un paciente con alteración de la agudeza visual acompañado de dolor retro ocular (agudizado por movimientos oculares), discromatopsia, fosfenos y con defecto en la campimetría de escotoma central, probable hemianopsia bitemporal, escotoma paracentral y déficit altitudinal (39).

La neuritis puede ser unilateral o simultáneamente bilateral, esta última con grave pronóstico a pesar del tratamiento con una agudeza visual residual de 20/200 o peor, en algunos se afecta la parte posterior del nervio óptico y el quiasma cuya afección se detecta con el estudio de RNM (39).

En un estudio de 187 pacientes con NMO y espectro asociado procedentes de 3 hospitales norteamericanos un cuarto de los pacientes se presentó con afectación bilateral simultánea. En un trabajo reciente de Palace y cols, se describen las características, el curso y el pronóstico de 69 pacientes que debutan con NOR aislada atípica, por tener alguna o todas las siguientes características: afectación severa, recurrente y bilateral; y más de la mitad de los pacientes 37, tienen anticuerpos anti-AQP-4. En cuanto al curso clínico 7 se comportan como NO recurrentes, 4 con NO aislada y 24 cumplen criterios de NMO de 2006 (67).

Dentro de espectro de NMOSD anti- Mog positivo se puede presentar con neuritis óptica con predominio de afección bilateral simultánea, Ramanathan et al. detectaron Ac anti-MOG en nueve pacientes, ocho de los cuales se presentó con una neuritis optica bilateral (NOB) simultánea, y un paciente con NOB y MTLE secuencial. Seis de ellos tuvo un curso

recurrente. Los nueve pacientes presentaron edema prominente del nervio óptico o papilitis, que se resolvió con corticoides en seis de ellos (67).

La neuritis óptica es el fenotipo más frecuente en las enfermedades relacionadas con IgG-MOG y estudios recientes han sugerido que estos anticuerpos están específicos asociados con el perfil CRION (67).

En una serie muy extensa de Shangai publicada recientemente, que incluye 49 pacientes con NO asociada a IgG MOG, 70 pacientes con NO asociada a AQP4 Ig G y 100 pacientes con NO seronegativa. Los pacientes con NO asociada a IgG MOG mostraron una mayor tasa de recurrencia y afectación bilateral como ya se ha descrito. No hubo diferencias entre los tres grupos en el edema de nervio óptico. La recuperación de la AV fue buena en el grupo seronegativo y el grupo positivo para MOG Ig G, mientras que como era de esperar los pacientes con NO asociada a anticuerpos anti-AQP4 mostraron presentaron un mal pronóstico visual (67).

2.4.2. Mielitis aguda

Se presenta como una afección extensa de la medula secundaria a un proceso inflamatorio, produciendo un síndrome medula completo, con parálisis debajo de la lesión, disfunción intestinal de intestino y vejiga, pérdida del control de esfínteres, entumecimiento, alteración sensorial, fenómeno de Lerhermitte, espasmos tónicos paroxísticos (episodios dolorosos desencadenadas por movimiento de flexión involuntaria del cuello) que suele durar de 1 minuto, Los ataques suelen ser bastante incapacitantes(29, 42)

2.4.3. Síndrome de área postrema

Se propuesto como el sitio de entrada para la IgG-AQP4. Si bien su presentación típica es patognomónica de NMOSD, incluyendo la presencia de singulto, náuseas y vómitos intratables asociado a una lesión en el área postrema. Rara vez se realiza un diagnóstico acertado cuando es el síntoma inicial, sometiendo al paciente a un amplio estudio gastrointestinal o incluso diagnosticando un trastorno somatomorfo, hasta que el paciente presenta otro síntoma neurológico típico (por ejemplo, neuritis óptica o mielitis), realizando el diagnóstico retrospectivo (40)

2.4.4. Síndrome diencefálico.

Esta presentación es poco frecuente como síntoma inicial, sin embargo, al interrogatorio dirigido, encontramos con bastante frecuencia episodios de hipersomnia marcada sin un diagnóstico preciso. Otros síntomas asociados pueden ser alteraciones del ciclo sueño-vigilia, hiperfagia, fiebre de origen central o hiponatremia por un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o trastornos cognitivos con desinhibición (41)

2.4.5. Síndrome de tronco encefálico.

Los síndromes del tronco encefálico ocurren con frecuencia en NMOSD un estudio multicéntrico observó síntomas del tronco encefálico 81 de 258 entre estos los más frecuentes fueron vómitos 33.1% singulto 22% anomalías oculomotoras 19.8% prurito 12.4%. Se notificaron con menos frecuencia hipoacusia, parálisis facial y neuralgia del trigémino en 2.5% cada uno, vértigo y ataxia vestibular en 1.7% y otras anomalías de los pares craneales 3%. También se han informado bostezos excesivos por lesiones que pueden ser periependimarias. (43)

Dentro del diagnóstico diferencial del síndrome del tronco encefálico, incluyen enfermedades inflamatorias como: Behcet, esclerosis múltiple y sarcoidosis, infecciones como listeria monocitogenes o leucoencefalopatía multifocal progresiva y neoplasias como el linfoma o metástasis, patologías que han sido incluido dentro como banderas rojas de los criterios diagnósticos, estos hallazgos también pueden presentarse con enfermedades paraneoplásicas (43)

2.4.6. Síndrome cerebral sintomáticos con lesiones típicas de NMOSD

Desde el punto de vista clínico, los pacientes pueden debutar con síntomas motores o sensitivos (hemiparesia/hemihipoestesia) o grados variables de encefalopatía o crisis convulsivas (más frecuente en anti-MOG) asociado a lesiones encefálicas difusas de sustancia blanca (similares a las observadas en encefalomiелitis diseminada aguda, en pacientes anti-MOG), periventriculares extensas o con distribución del tracto piramidal(45).

Cuadro No. 2 Criterios diagnósticos de NMOSD (Wingerchuck) 2015

Criterios diagnósticos NMOSD con Ac anti-AQP4	
<ul style="list-style-type: none"> - Al menos 1 característica clínica core - Ac aAQP4+ (se recomienda uso de CBA) - Exclusión de otros diagnósticos 	
Criterios diagnósticos NMOSD sin Ac anti-AQP4 o estado de los Ac anti-AQP4 desconocido	
<p>2 características core resultado de uno o más ataques que cumplan las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos 1 debe ser NO, MTLE o síndrome área postrema - Diseminación en espacio (2 o más características clínicas core) - Ac anti-AQP4 negativos o estado desconocido por test no disponible 	
<p>Características clínicas core:</p> <ul style="list-style-type: none"> Neuritis óptica - Mielitis - Síndrome área postrema - Síndrome troncoencefálico agudo - Narcolepsia aguda o síndrome clínico diencefálico con lesiones en diencefalo típicas de NMOSD Síndrome cerebral sintomático a - lesiones cerebrales típicas de NMO 	<p>Requerimientos adicionales de RM para NMOSD sin Ac anti-AQP4 – o no estado de los Ac anti-AQP4 desconocido:</p> <p>NO: RM cerebral normal, o lesiones SB inespecíficas o</p> <ul style="list-style-type: none"> - NO hiperintenso en T2 o con realce de gadolinio en T1 más de la mitad de su extensión, o con afectación del quiasma <p>Mielitis: MTLE>3 cuerpos vertebrales o atrofia medular</p> <ul style="list-style-type: none"> - extensa>3 cuerpos vertebrales en pacientes con historia de mielitis. <p>Síndrome área postrema: lesiones en el área postrema o</p> <ul style="list-style-type: none"> - médula dorsal. <p>Síndrome tronco cerebral: lesión troncoencefálica</p> <ul style="list-style-type: none"> - periependimaria.

Fuente: Wirgerchuk DM., et.al Internacional Consensus diagnostic criterio for neuromyelitis optic spectrum desorden 2015 (45).

2.5. Diagnóstico

El cuadro clínico (sintomatología y signología) constituye la base del diagnóstico y sobre el mismo se realiza la prueba de laboratorio y neuroimagen correspondientes. No solo para confirmar la existencia de la enfermedad si no para diferenciarla de otras entidades que pueden presentar características similares.

2.5.1. IgG -AQP4

La IgG-AQP4 fue descrito como el primer marcador serológico específico de la NMO en 2004. Se analiza mejor en sangre, ya que las pruebas en LCR son menos sensibles, las técnicas de ensayos basados en células (usando la clasificación de células activadas por fluorescencia o inmunofluorescencia directa); dan una sensibilidad de 75 a 80% y una especificidad al 99% (18,19)

Actualmente se sabe que anti-AQP4 se pueden observar en el 60-90% de casos de NMO, el 50% en mielitis longitudinalmente extensas, el 14% en neuritis óptica aislada y hasta un 10 al 25% de los pacientes con NMOSD son seronegativos para AQP4-IgG. Además, anti-AQP4 se pueden observar en otros padecimientos autoinmunes, como tiroiditis, lupus o síndrome de Sjögren en el 10-40% aun sin afección neurológica (18,19).

2.5.2. IgG-MOG.

La glicoproteína de la mielina oligodendrocitaria (MOG): Esta molécula específica del SNC constituido por 218 aminoácidos, un compuesto menor de la vaina de mielina que constituye menos de 0.5% de las proteínas. Lo expresan los oligodendrocitos en la superficie externa de esta misma y esto lo convierte en diana antigénica potencial accesible para anticuerpo circulantes en el espacio extracelular (67)

Hasta un 25% de los AQP4 seronegativos con impresión clínica de NMOSD tendrán anticuerpos contra MOG-IgG. La enfermedad por anticuerpos anti-MOG(IgG-MOG) es un trastorno desmielinizante inflamatorio del SNC con un curso monofásico o recurrente es conocido y se produce en presencia de anticuerpos anti-MOG séricos detectados usando ensayos basados en células (CBA).

Chalmoukou et al. Publicaron una serie de y pacientes con NO y anticuerpos anti-MOG, y cinco los pacientes presentaron un curso recurrente con naturaleza dependiente, presentando recurrencia al reducir dosis o retirar esteroides (67).

2.5.3. ESTUDIO DE LCR

Las anomalías del LCR en la fase aguda se detectan durante las recurrencias con hallazgos de pleocitosis entre 50 y 1000 leucocitos por μL , con predominio de polimorfonucleares e hiperproteíorraquia (de 100 a 500 mg/dL), lo que contrasta con características en la EM, Neuritis óptica recurrente idiopática (NORI), Neuritis óptica recurrente idiopática crónica (CRION) donde el LCR suele ser normal o mostrar pleocitosis linfocítica leve (menor de 25 leucocitos por μL).

Las bandas oligoclonales IgG en LCR, son inusuales en la NMO, solo se detectan en el 10-30 % de los casos. Sin embargo, diferentes ensayos para detectar La AQP4-IgG en el suero de los pacientes difiere en sus sensibilidades para NMO y otros NMOSD. En este estudio multicéntrico internacional, se compararon 6 ensayos diferentes de AQP4-IgG en una muestra codificada. La detección de la positividad de AQP4-IgG ayuda al diagnóstico NMO, predice recaídas y justifica el inicio de la terapia inmunosupresora en lugar de inmunomoduladores, la concentración según este artículo es 500 veces más en el plasma que en el LCR en pacientes con esta patología (12).

2.5.4. Hallazgos de Neuroimagen

El número de funciones de imágenes para NMOSD ha aumentado notablemente desde el descubrimiento AQP4. A las clásicas afectaciones restringidas de la del nervio óptico y la medula espinal se agregaron nuevos hallazgos típicos de imágenes encefálicas (38), la mayoría de los cuales comparten la misma distribución AQP4 (8,12,44).

En las siguientes secciones, discutimos los hallazgos de la RM relacionados con NMOSD sobre la base de la distribución de las lesiones y sus características de imagen.

2.5.5. RNM del Nervio óptico / quiasma.

La neuritis óptica compromete preferentemente la vía óptica posterior y típicamente incluye el segmento intracraneal de los nervios ópticos, que por lo general se extiende hasta el quiasma y el tracto óptico (Fig. 5) (39,40).

Durante las fases aguda y subaguda, la neuritis óptica suele identificarse como un nervio óptico engrosado con hiperintensidad en las imágenes potenciadas en T2 y con realce en las imágenes potenciadas en T1 y con gadolinio. En estadios crónicos, se observa con frecuencia atrofia de los nervios ópticos e hiperintensidad variable en las imágenes ponderadas en T2 (38,40,41).

Hallazgos de RNM Medular.

En RNM medular la LEMT es la lesión más típica del NMOSD y se caracteriza por la afectar longitudinalmente la médula espinal en tres o más segmentos vertebrales contiguos (44). La sustancia gris central a lo largo del epéndimo del canal de la médula espinal es el área de participación preferida, ya que corresponde al sitio de expresión más prominente del antígeno AQP4 (44).

Estas lesiones se localizan tanto central como periféricamente en las imágenes axiales e involucran más del 50% del área del cordón, lo que representa lesiones transversalmente extensas. Los segmentos cervicales, torácicos o cervicotorácicos suelen estar comprometidos. (44,47,51)

Cuando se compromete la columna cervical, se observa comúnmente extensión al tallo cerebral, típicamente al área postrema (44,47). En las fases agudas se puede demostrar la hinchazón del cordón y realce irregular en las imágenes ponderadas en T1 que suelen aparecer como una combinación de áreas parcheadas hipointensas y lesiones que mejoran en anillo a pesar de no ser el tipo más común, tienen una apariencia distinta del NMOSD típico, encerrando la lesión una mancha brillante en T2 en LEMT, dando como resultado una apariencia en forma de lente en las imágenes sagitales, utilizando para diferenciar NMOSD de otras causas de LEMT(44,47,51).

La LETM se observa con frecuencia en niños con encefalomiелitis diseminada aguda, pero también en el 17% de las personas con EM, y en el 67% al 88% de los niños con mielitis transversa monofásica. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que se deben considerar muchos otros diagnósticos diferenciales además de NMOSD cuando un paciente presenta LETM (33, 44, 47, 51).

En secuencias T1, estas lesiones pueden ser hipointensas, indicando necrosis y cavitación, mientras que, si muestran realce con la administración de gadolinio, indican un proceso inflamatorio activo (51).

Mielitis transversa longitudinalmente corta.

Se caracteriza por ser una lesión de la medula espinal que se extiende en menos de tres segmentos medulares, que anteriormente se consideraba incompatible con NMOSD. Estudios recientes han demostrado que esta no es un hallazgo infrecuente en esta patología representando el 14.5% de las manifestaciones iniciales de la mielitis en pacientes con esta enfermedad (47, 51)

En particular este tipo de mielitis comparten algunas características de imágenes de las lesiones típicas de la medula espinal en NMOSD que es localizada preferentemente en la sustancia gris central, por lo general involucrando más de la mitad del área de la sección transversa.

Se puede observar atrofia de la médula espinal y un patrón distintivo de lesiones que tienden a fragmentarse en segmentos más cortos a lo largo de esta misma durante la remisión o después de la administración de dosis altas de esteroides (33, 47, 51).

Hallazgos Resonancia magnética Cerebral.

Las lesiones observadas en RNM típicas de NMOSD son hallazgos característicos, pero poco comunes, deben reconocerse rápidamente, en particular en ausencia de neuritis óptica o LETM (44, 51).

Para reconocer estos hallazgos en neuroimagen en NMOSD, se debe recordar principalmente las áreas donde AQP4 se expresa consistentemente (es decir, las regiones subpiales, regiones periependimarias, órganos circunventriculares, tronco encefálico, quiasma, hipotálamo, tálamo, área peri-acueducto (44,47,51).

También cuerpo calloso suele estar afectado en su superficie en estas mismas regiones, a menudo en la mayor parte de su longitud (44,47,51).

Aunque no patognomónicos, se han informado hallazgos de la RNM en el NMOSD consistentes en hiperintensidades confluentes en las imágenes ponderadas en la secuencia FLAIR / T2 que suelen estar distribuidas asimétricamente en las áreas periependimarias, siguiendo el revestimiento de esta misma de los ventrículos lateral, tercero y cuarto, particularmente cerca del acueducto cerebral (44,51).

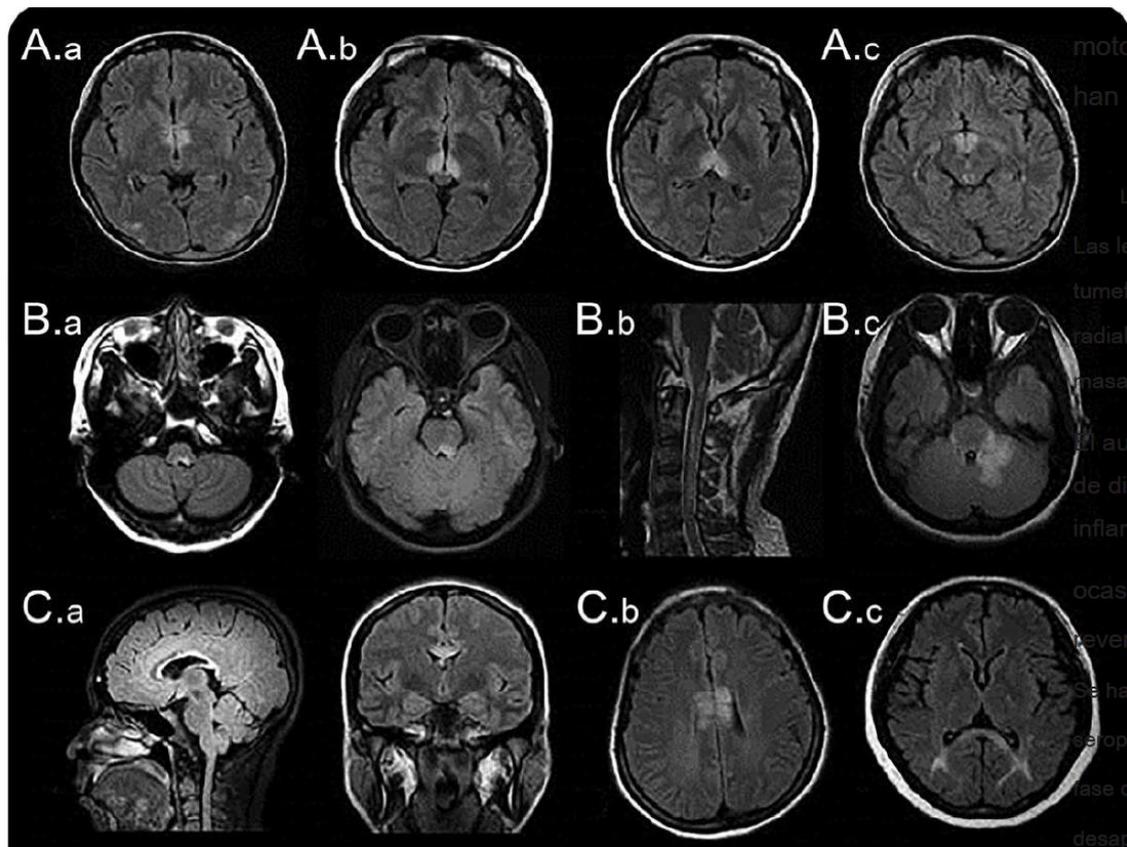
En fases agudas, se encuentra hiperintensidad edematosa y heterogénea en imágenes ponderadas en T2 / FLAIR, caracterizando como lesiones típicas con apariencia de mármol o "puente en arco". Una de las características cerebrales más específicas es la lesión periependimaria en el tallo cerebral dorsal que afecta el área postrema, que se observa en el 7% -46% de los pacientes (38). Otra área que se afectan es el tracto corticoespinal, se observa en el 23%-44% de los pacientes con NMOSD, aunque esta no es una región con alta expresión de AQP4, se desconoce la patogenia de este hallazgo. Cuando la lesión del tracto corticoespinal afecta la rama posterior de la cápsula interna y se asocia con edema vasogénico, la anomalía en la RNM podría extenderse al lóbulo temporal adyacente, asumiendo una apariencia en forma de tridente. (44,47,51).

Las lesiones cerebrales tumefactas (> 3 cm de diámetro más largo) pueden estar presentes en el NMOSD, particularmente en pacientes seropositivos para AQP4-IgG (44,51).

En raras ocasiones, se han notificado casos de afectación cortical en pacientes con NMOSD, especialmente comprometiendo la capa subpial de las cortezas cerebrales asociada con realce leptomeníngeo.

Estos hallazgos de la RM pueden parecerse al patrón de imagen del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) o encefalomiелitis diseminada aguda (44,51).

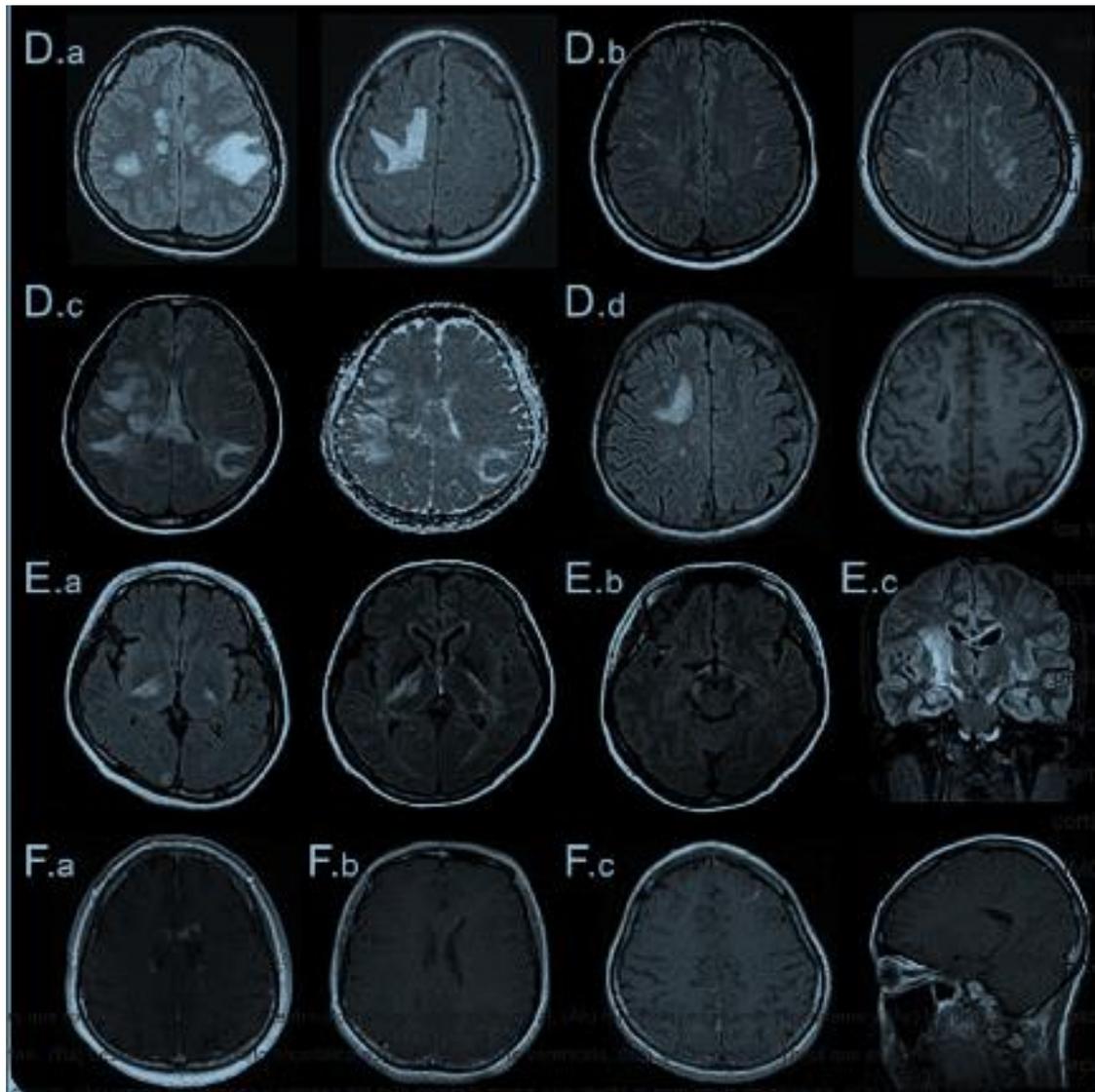
Figura 3. Lesiones observadas en la NMO



Descripción: Lesiones diencefálicas que rodean. **(Aa)** Tercer ventrículo y acueducto cerebral. **(Ab)** Tálamo, hipotálamo. **(Ac)** Borde anterior del mesencéfalo. **(Ba)** Región dorsal del tallo encefálico adyacente al cuarto ventrículo. **(Bb)** Lineal al bulbo raquídeo que es contigua a la lesión de la médula cervical. **(Bc)** Con edema y con extensión a la región dorsal del tallo cerebral que afecta al pedúnculo cerebeloso. **(Ca)** Cuerpo calloso inmediatamente próxima al ventrículo lateral, siguiendo el revestimiento ependimario. **(Cb)** Cuerpo calloso en patrón de mármol. **(Cc)** Cuerpo calloso en patrón de puente de arco.

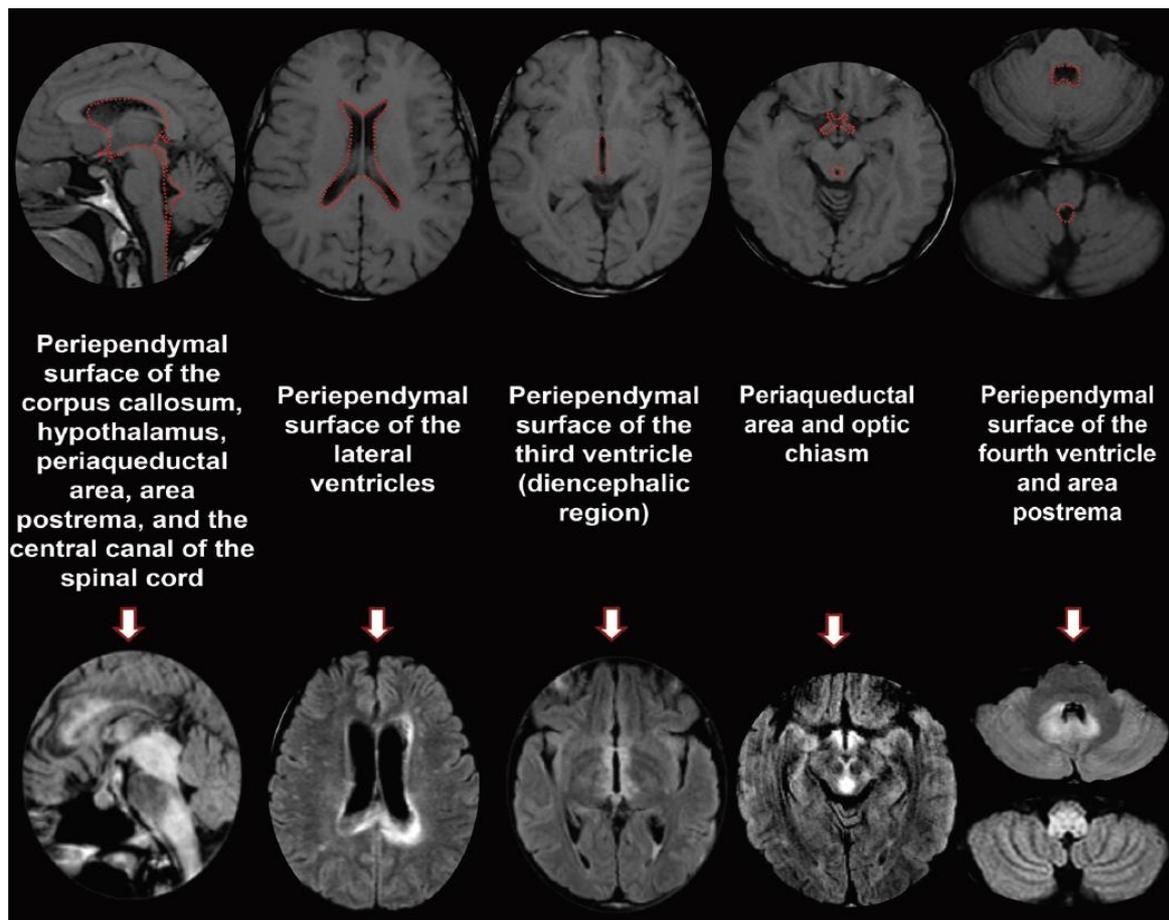
Fuente Montani (44,51).

Figura 4: Neuroimágenes en NMO



(Da) Lesiones tumefactas de la sustancia blanca hemisférica. **(Db)** Afección de sustancia blanca con aspecto fusiforme o de forma radial que sigue a los tractos. **(Dc)** Lesiones extensas confluentes que muestran un aumento de la difusividad en los mapas de coeficientes de difusión aparentes que sugieren edema vasogénico hemisférico. **(Dd)** Cambios cavitarios de tipo quístico hemisféricas en fase crónica. **(Ea)** Lesiones del tracto corticoespinal que afectan a la rama posterior de la cápsula interna. **(Eb)** Pedúnculo cerebral del mesencéfalo. **(Ec)** Lesión longitudinal extensa que sigue al tracto piramidal. **(Fa)** Realce en forma de nube. **(Fb)** Afección de los ventrículos laterales con realce lineal de la superficie endimaria. **(Fc)** Realce meníngeo con aspecto de nube. **Fuente:** Montani (51)

Figura 5: Neuroimagen de NMO



Afectación cerebral típica en NMOSD. Las imágenes de RNM en la parte superior representa la distribución del IgG-AQP4 y en la región inferior se observa secuencias en FLAIR que tiene la misma distribución del AQP4 lo que refuerza la participación de los canales de Agua en la fisiopatología. **Fuente: Bruna Garbugio (51).**

2.5.6. Potenciales evocados visuales en NMOSD.

Los potenciales evocados visuales se realizan con una estimulación monocular de campo completo con tablero de ajedrez en blanco y negro. En la Neuritis optica frecuentes se observan prolongaciones de latencia en >40% en pacientes con neuritis optica en el NMOSD y una ocurrencia menos frecuente de reducciones de amplitud, lo que sugiere una afección principalmente desmielinizante, también se puede observar respuestas de P100 retrasadas, incluso sin neuritis optica, lo que sugiere una participación subclínica. (49,53)

2.5.7. Potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y motores(PEM) en pacientes con NMOSD.

Estos estudios diagnósticos proveen medidas objetivas y sensibles, son buenos indicadores para monitorear las lesiones de sustancia blanca de la medula espinal mediadas predominantemente a través de los cordones posteriores, anteriores y ayudando a determinar la gravedad, y el pronóstico de la mielitis transversa longitudinalmente extensa que se presenta en esta patología.

Según el estudio de Wei Chia Sao y et al. Realizado en un centro universitario de tercer nivel mostró que el 69.2% de los pacientes con NMO hospitalizados por recaídas graves tenían potenciales evocados motores (PEM) y PESS anormales.

Se ha informado que los PEM y los PESS pueden predecir la discapacidad clínica posterior, ya sea cuando se tiene en cuenta el momento de los exámenes electrofisiológicos en relación con el curso de la enfermedad de los pacientes [50].

En un estudio cubano se demostró que los PESS son anormales en el 85.7% de los pacientes con NMO [50].

Para comprender mejor el papel clínico de los PESS en NMO, se debe correlacionar con PEM, resonancia magnética (MRI) de la médula espinal y el grado de discapacidad en las etapas aguda y de remisión de las recaídas de NMO.

Son herramientas convenientes que podrían detectar de manera sensible anomalías subclínicas que no son capturadas por estudios de neuroimagen [17].

Los pacientes con PESS normales de las extremidades inferiores tenían menor probabilidad de desarrollar nuevas recaídas durante los siguientes 6 meses que aquellos con respuestas anormales.

Estos resultados indican que los PEM de miembros inferiores y los PESS son buenos indicadores del estado de discapacidad y la actividad recidivante en pacientes con NMO (50).

2.5.8. Tomografía de coherencia óptica (OCT).

Es un estudio que permite evaluar y cuantificar las capas de la retina de un modo rápido, sencillo, reproducible y no invasivo.

Es una herramienta útil para determinar la gravedad del daño del nervio óptico en NMOSD en pacientes sintomáticos, por medio de este método diagnóstico se puede observar el volumen macular significativamente reducido en pacientes con neuritis óptica en NMOSD.

En NMOSD el daño de la retina parece ser predominantemente resultado de los episodios de neuritis óptica, lo que difiere de la EM en que la OCT puede detectar anomalías de la retina, incluso sin historia de neuritis óptica.

2.5.9. Diagnóstico Diferencial de NMOSD.

Hay varias entidades que entran en el diagnóstico diferencial en el espectro de NMO desde el punto de vista:

Neuropatías ópticas inflamatorias (52).

- NOR en el contexto de Esclerosis múltiple.
- NOR idiopática recurrente (RION).
- NOR idiopática crónica recurrente (CRION).

Neuropatías ópticas no inflamatorias.

Causa vascular (52)

- Neuropatía óptica isquémica posterior
- Neuropatía óptica isquémica anterior.
- Vasoespasmo retiniano.
- Síndrome de Susac.

Hereditaria

- Neuropatía óptica hereditaria de Leber.
- Otras causas de atrofia óptica hereditaria.

Neuritis optica compresiva.

- Oftalmopatía tiroidea
- Tumores
- Abscesos.
- Aneurismas arteriales.
- Hipertensión intracraneal.

Causas oftalmológicas.

- Coriorretinopatía serosa central.
- Otros trastornos oftalmológicos (uveítis, maculopatías, defectos de refracción, glaucoma, distrofia de conos y bastones).

La mielitis transversa longitudinalmente extensa (LEMT) de NMOSD su diagnóstico diferencial por lo general son enfermedades reumatológicas y autoinmunes entre ella se encuentran:

- LES.
- Enfermedad de Sjögren.
- Artritis Reumatoide.
- Síndrome paraneoplásicos medulares.
- Encefalomiелitis aguda diseminada.
- Tiroiditis autoinmune.

LEMT de NMOSD y su diagnóstico diferencial con patologías vasculares, compresivas y neoplásicas (52).

- Infarto espinal
- Fístula arterio-venosa dural.
- Radiculopatías compresivas.
- Neoplasia primaria de la medula espinal.

Dentro diagnóstico diferenciales del síndrome de tallo cerebral del NMOSD (52)

- Rombencefalitis por *Listeria Monocitogenes*.
- Infecciones virales.
- Síndrome medular lateral.
- Gliomas.
- Sarcoidosis.
- Histiocitosis.
- Enfermedad de Behcet.

Otras enfermedades con afecciones sistémicas como los son la Vasculitis, enfermedades del tejido conectivo, trastornos toxico-metabólicos, deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial del espectro NMO, ya que pueden presentarse como neuritis óptica o mielitis (52).

- Sarcoidosis.
- Síndrome antifosfolípido.
- Granulomatosis de Wegener.
- Infecciosa.
- Parainfecciosa.
- Posvascunal.
- Autoinmune.
- Tóxico-metabólica: Carencial: vitamina B12, folato, cobre.
- Tóxicos: tabaco, alcohol, plomo, metanol, tolueno.
- Fármacos: Etambutol (más habitual), cloranfenicol, Vitamina A, estreptomina, isoniazida, penicilamina, digitálicos, cloroquina, tetraciclina.

Esclerosis múltiple. Es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta el SNC, considerada la entidad más común en el diagnóstico diferencial del NMOSD. La neuritis óptica, la mielitis, los síndromes del tronco encefálico y las anomalías en la RNM cerebral son frecuentes en ambos trastornos que a veces puede resultar difícil distinguirlos. La mielitis en esta patología las lesiones desmielinizantes son cortas (< de tres segmentos medulares), en el siguiente cuadro se describen las diferencias entre estas dos. (54).

Cuadro No 3.

Diagnóstico diferencial de la NMO y la EM

Características	NMOSD	EM
Edad de comienzo	40 años (mediana)	30 años (mediana)
Sexo (F:M)	9:1	4:1
Prevalencia	Alta en población no caucásica	Distribución geográfica
Comienzo y curso clínico	80-90% recaída-remisión 10-20% curso monofásico	85% recaída-remisión 15% primaria progresiva
Ataques (brotes)	Severos	Leves
Progresión secundaria	Rara	Común
Insuficiencia respiratoria	Frecuente (32%) Usualmente normal-Cambios en SB no específicos-10% lesiones en hipotálamo, cuerpo caloso, periventricular o tronco, «Agujeros negros» en T1 (infrecuente)	Rara Lesiones en SB periventriculares, yuxtacorticales e infratentoriales (cerebelo) «Agujeros negros» en T1 (frecuente)
RM de encéfalo	Mayor o igual a 3 segmentos vertebrales (LETM) Central Cervical y dorsal	Menor o igual a 2 segmentos vertebrales Lateral Cervical
LCR: fisicoquímico	Pleocitosis prominente ocasional Células mononucleares y polimorfonucleares	Pleocitosis leve Células mononucleares
BOC en LCR	Infrecuente (15-30%)	Frecuente (85%)
Asociación con enfermedades autoinmunes	Frecuente ANA/anti-Ro/La	Raro
NMO-Ig-G	Presente	Ausente

BOC: bandas oligoclonales; EM: esclerosis múltiple; LCR: líquido cefalorraquídeo; LETM: mielitis transversa longitudinal extensa (del inglés); NMO: Neuromielitis óptica; RM: resonancia magnética nuclear; SB: sustancia blanca. **Fuente: (54)**

Escala de EDSS.

La escala expandida del estado de discapacidad, conocida con el nombre de Kurtzke, en honor al neurólogo que la desarrolló y por sus siglas en inglés, es un método de cuantificación de la discapacidad durante el diagnóstico, evolución y tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple que es aplicable al trastorno del espectro de NMO.

Cuadro No.4 Escala del estado de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS)

0	Examen neurológico normal (todos los SF grado 0, se acepta grado 1 en cerebral)
1.0	Ninguna discapacidad. Signos mínimos en 1 SF (grado 1 en cualquier función excepto SF cerebral).
1.5	Ninguna discapacidad. Signos mínimos en más de 1 SF (más de 1 grado 1, exceptuando SF cerebral)
2.0	Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos y 0 ó 1 en el resto).
2.5	Discapacidad mínima en 2 SF (grado 2 en 2 SF y 0 ó 1 en el resto).
3.0	Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 ó 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 ó
	consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 300 metros.
5.0	Camina sin ayuda ni descanso unos 200 metros; discapacidad suficientemente grave para alterar las actividades diarias (por ejemplo, trabajar un día completo sin medidas especiales). Generalmente
	consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 300 metros.
5.0	Camina sin ayuda ni descanso unos 200 metros; discapacidad suficientemente grave para alterar las actividades diarias (por ejemplo, trabajar un día completo sin medidas especiales). Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4.0.
5.5	Camina sin ayuda ni descanso unos 100 metros; discapacidad suficientemente grave para impedir las actividades diarias. Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4.0.
6.0	Requiere ayuda intermitente o unilateral constante (bastón, muleta u otra ayuda) para caminar unos 100 metros con o sin descanso. Las equivalencias habituales en SF son combinaciones con más de 2 SF grado 3+
6.5	Requiere ayuda bilateral constante (bastón, muleta u otra ayuda) para caminar unos 20 metros sin descanso. Las equivalencias habituales en SF son combinaciones con más de 2 SF grado 3+
7.0	Incapaz de caminar más de 5 metros incluso con ayuda, limitado a silla de ruedas; se propulsa sin ayuda en una silla de ruedas estándar y realiza las transferencias solo; activo unas 12 horas al día. Los SF equivalentes son combinaciones con más de 1 SF grado 4+; muy raramente, grado 5 en piramidal de forma aislada-

7.5	Incapaz de caminar más de unos pocos pasos, limitado a silla de ruedas, puede requerir ayuda para las transferencias, se desplaza solo pero no puede desplazarse en una silla estándar un día completo; puede requerir una silla con motor. Los SF equivalentes son combinaciones con más de 1 SF grado 4+
8.0	Básicamente limitado a la cama, silla o silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día; conserva muchas funciones de autocuidado; generalmente mantiene el uso efectivo de los brazos. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas
8.5	Básicamente limitado a la cama gran parte del día, tiene cierto uso efectivo de los brazos, conserva algunas funciones de autocuidado. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas.
9.0	Paciente encamado incapacitado, puede comunicarse y comer. Los SF equivalentes habitualmente son combinaciones, sobre todo grado 4+
9.5	Paciente encamado incapacitado, incapaz de comunicarse de forma efectiva o comer/tragar. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, casi todos grado 4+
10	Muerte debida a EM.

Fuente: Tesis Doctoral Laura Navarro Cantó.

2.6. Tratamiento Espectro NMO

El tratamiento del espectro de NMO comprende 2 instancias: El tratamiento agudo de los brotes y el tratamiento inmunosupresor destinado a reducir la frecuencia y la progresión de la discapacidad. (70)

Hasta hace poco, la neuromielitis óptica no tenía un tratamiento ampliamente aplicable aprobado por la FDA, para los ataques agudos o recurrentes. Hasta la fecha, los ataques agudos se tratan inicialmente con una dosis inicial de 1000 mg de tratamiento con corticosteroides (Metilprednisolona) durante cinco días seguido de dos a una reducción progresiva oral de ocho semanas para reducir la inflamación rápidamente y prevenir el subsecuente daño y / o discapacidad permanente (54, 70)

Varios factores, incluido el uso previo de inmunosupresores, los niveles elevados de proteína en el LCR y el síndrome del tronco encefálico con lesiones activas en la resonancia magnética e insuficiencia respiratoria, predisponen a una mala respuesta a la Metilprednisolona intravenosa (69).

Pacientes seropositivos que no responden rápidamente al tratamiento con esteroides, se ofrecen alternativas de plasmaféresis durante varias semanas para eliminar los autoanticuerpos circulantes causantes de los ataques. El costo de la plasmaféresis la convierte en una segunda opción en la mayoría de los casos, excepto la mielitis cervical grave donde la insuficiencia respiratoria neurogénica es de alto riesgo (23,24, 66).

Hasta principios de la década de 2000, las exacerbaciones agudas de NMOSD generalmente se trataban con metilprednisolona (MP) intravenosa. Sin embargo, un amplio estudio retrospectivo que involucró 871 ataques de NMOSD mostró, que las terapias de primera línea con intercambios de plasma (PE) o más recientemente adsorción inmune fueron superiores a la metilprednisolona, especialmente cuando la médula espinal está afectada. Además, retrasar el uso de PE podría aumentar el deterioro residual después de un ataque. (39, 66)

En 115 pacientes con ataques de recaídas que fueron tratados con recambio plasmático después de 20 días de evolución, la efectividad del tratamiento disminuye hasta en un 50%. (39,66)

La inmunoglobulina intravenosa se ha sugerido como un tratamiento potencial para recaídas agudas en trastornos del espectro NMO, particularmente cuando la respuesta a los esteroides es subóptima o con una contraindicación para el recambio de plasmático.

La dosis sugerida es de 0.4g/kg/dosis durante 5 días, para una dosis total de 2g/Kg, los posibles eventos adversos incluyen cefaleas (raramente debida a meningitis aséptica), malestar general, fiebre, erupción cutánea, eventos trombóticos, insuficiencia renal y muy raramente anafilaxis la mayoría de los efectos secundarios son autolimitados y no requieren interrupción del tratamiento. (56)

Aunque se debe de tener precaución en el tratamiento de NMOSD con otras comorbilidades donde sería arriesgado administrar inmunoglobulinas, por ejemplo, en diabetes mal controlados, inestabilidad hemodinámica, o falta de acceso vascular periférica. (56)

La terapia de mantenimiento debe instituirse poco después del tratamiento de la recaída para prevenir futuras exacerbaciones y acumulación de discapacidad estos medicamentos son los siguientes: Inmunosupresores: Azatioprina, Mitoxantrona, Micofenolato, Metrotexato, Ciclofosfamida, Ciclosporina agotadores células B: Rituximab, Inebilizumab, dirigidas contra IL6: Tocilizumab, Sertralizumab, Inhibidores de complemento: Eculizumab (69).

2.6.1. Azatioprina.

Es un medicamento cuya forma activa (6-mercaptopurina), análogo nucleósido que impide la síntesis de purinas comprometiendo la maduración y proliferación de linfocitos T, B y se utiliza generalmente asociado con prednisona oral en los primero 6 meses, cuya dosis y pauta de reducción dependerán en cierta medida de si se inicia en el contexto de una recaída reciente o si el paciente está en remisión. (55)

En un estudio prospectivo en China evaluó la eficacia de la azatioprina en 77 pacientes con NMOSD e informaron una disminución de la mediana de reducción absoluta de riesgo (ARR) (0.923-0) y EDSS (3-1) en la mediana de seguimiento después de 19 meses. En ese estudio, 44 pacientes (57.1%) no tuvieron recaídas en al final del estudio (55)

En otra serie de 38 pacientes se suspendió la azatioprina por falta de eficacia (13 pacientes), diversos efectos adversos (22 pacientes) o desarrollo de linfoma (3 pacientes, 1 de tipo Hodgkin y 2 no hodgkinianos). (55)

A pesar de los efectos adversos graves que se conocen, que incluyen los linfomas y otras neoplasias malignas, hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea e infecciones, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva, problemas de tolerabilidad, malestar gastrointestinal, adelgazamiento del cabello y fatiga.

Actualmente este fármaco puede seguir siendo la terapia preferida en áreas donde el acceso es limitado para optar a un medicamento de primera línea (55,57).

La actividad disminuida de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), una enzima que participa en la vía metabólica de la azatioprina, predispone a sufrir efectos adversos, Los niveles de

actividad de TPMT se reducen en aproximadamente el 11% de la población de EE. UU que utiliza este fármaco, por lo tanto, idealmente debe cuantificarse los niveles de esta misma antes del inicio del tratamiento para evitar una toxicidad manifiesta. Dependiendo del nivel de actividad de la enzima, debe iniciarse el medicamento a una dosis reducida o evitarse por completo. (55,57)

Para los trastornos del espectro NMO, la azatioprina se puede iniciar a 25 mg / día (recomendado si la prueba de actividad de TPMT no está disponible) o 50 mg / d con plan para control de laboratorio después de 1 semana (55,57).

Costanzi et al. revisó las historias clínicas de 99 pacientes con NMOSD e informó una disminución de la ARR media de 2.09 a 0.82 (valor de $p < 0.001$) entre pacientes con > 2 mg / kg / día de azatioprina y 2.20-0.52 (valor de $p < 0,001$) entre pacientes con ≤ 2 mg /kg / día de azatioprina, ambos con valores de $P < 0.001$. (55)

2.6.2. Ciclofosfamida

Es un citostático químicamente perteneciente a las mostazas nitrogenadas. Alteran los mecanismos fundamentales del crecimiento celular en cualquier fase del ciclo y por su mecanismo de acción, se agrupa en la familia de fármaco alquilantes, impidiendo la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Los linfocitos son particularmente sensibles a su acción lo que explica su actividad inmunosupresora (68).

El LEMT de NMOSD y de LES son 2 patologías distintas que pueden coexistir debido a factores genéticos y ambientales comunes. En estos casos se han tratado con de 1 g de metilprednisolona por vía intravenosa por 3 días junto a ciclofosfamida por vía intravenosa a 0,75-1g/m² de superficie corporal mensual por 6 meses a un año y luego cada 3 meses por un año (60).

La determinación del anticuerpo anti-NMO (tipo IgG) en suero es útil para distinguir a aquellos pacientes con mielopatía por LES asociado a NMO, sobre todo en los casos de mielitis extensa o de compromiso de la sustancia blanca. Se ha observado que la

seropositividad para anti-NMO se mantiene a pesar de recibir inmunosupresión como glucocorticoides y/o ciclofosfamida (60)

La ciclofosfamida no ha sido considerada como tratamiento de NMOSD excepto cuando coexiste con enfermedad reumatológica específicamente Lupus eritematoso sistémico (60).

Hiroaki Yaguchi , Ken Sakushima en un estudio realizado en Japón del año 2013 indicando que la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) recomienda el tratamiento con Ciclofosfamida intravenosa como terapia de segunda línea para pacientes con NMO, especialmente en los casos en los que la NMO se asocia con lupus eritematoso sistémico psiquiátrico y síntomas del sistema nervioso central asociados con el síndrome de Sjögren (68).

Sin embargo, el protocolo de tratamiento óptimo y la eficacia de este fármaco para pacientes con NMOSD no se han descrito suficientemente. (68)

En este estudio realizado por Hiroaki y col. Informan de su experiencia con el tratamiento apenas en cuatro pacientes con NMOSD, aunque con esta pequeña población estudiada confirman y amplía los hallazgos con otros estudios de investigación. Describen que la terapia con ciclofosfamida puede ser efectiva para con trastornos del espectro de NMO tanto en la fase aguda como crónica de la enfermedad (68).

2.6.3. Micofenolato de mofetilo.

Es un profármaco del ácido micofenólico (AMF), es un inhibidor reversible y no competitivo de la inosina-5-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). El MPA agota los nucleótidos de guanosina preferentemente en los linfocitos T y B e inhibe su proliferación. Por tanto, el tratamiento suprime tanto la respuesta inmunitaria mediada por células como la formación de anticuerpos. (66)

Estudios posteriores también han corroborado el mismo beneficio del AMF como terapia preventiva en NMOSD y su capacidad para reducir el deterioro neurológico. El micofenolato mofetilo se recomienda a dosis dividida de 2 a 3 g/día, su efecto terapéutico sobre la

supresión de la médula ósea debe controlarse midiendo el recuento absoluto de linfocitos, que se evidencia cuando desciende a menos de 1500/ μ . (66)

Luego, en el año 2009, se presentó una serie de 24 casos (15 casos de NMO y el resto de trastornos del espectro NMO seropositivos), de los cuales 19 pacientes permanecieron bajo tratamiento por una mediana de 27 meses presentando una reducción de la tasa anual de recaídas, pero sin reducción significativa del EDSS promedio (66)

2.6.4. Rituximab.

Es un anticuerpo monoclonal que actúa contra las células B anti-CD20, produciendo una depleción de la circulación sanguínea de estas durante 6 a 8 meses, en tres mecanismos: Lisis de linfocitos B mediado por complemento, citotoxicidad celular e inducción de apoptosis.

Este medicamento ha mostrado eficacia y puede utilizarse como tratamiento de primera o segunda línea cuando no hay respuesta con bajas dosis de corticoides y azatioprina. La dosis recomendada es de 375mg/m² semanal durante 4 semanas y luego de mantenimiento cada 6 meses, esto fue bien tolerado y redujo significativamente la tasa de recaídas anualmente en los trastornos del espectro NMO en pediatría. (42,43,48)

Una alta proporción de pacientes con NMOSD mostró una disminución de la discapacidad después de la terapia con RTX, con una diferencia media de la puntuación de EDSS de 1.16 (IC del 95%, 1.36 a 1.96). El único ensayo clínico aleatorizado que comparó la eficiencia de este medicamento con azatioprina mostró superioridad del RTX en la reducción de ARR. (41,42,43,58)

Sin embargo, una minoría de pacientes con NMOSD es refractaria a RTX. Las razones de las recaídas pueden implicar el resurgimiento repentino de las células B circulantes o una verdadera resistencia a esta a pesar de la disminución eficiente de las células B. La tasa de infusión del RTX es muy heterogénea, algunos autores administran esta a cada 6 meses. Otros administran reinfusiones de acuerdo con la monitorización de células B CD19 periféricas, Células B CD27, o protocolos mixtos. Curiosamente, se demostró que el

polimorfismo del gen FCGR3A-V158F está asociado con riesgo de recaídas secundario a la depleción insuficiente de células B de memoria (41,42,43).

2.6.5. Inebilizumab (IBZ).

Es un anticuerpo monoclonal humanizado optimizado con afinidad al antígeno CD 19, por lo que actúa reduciendo células de los linfocitos B. Estudio de 174 participantes recibieron inebilizumab y 56 recibieron placebo. El riesgo de ataque de este medicamento versus placebo se redujo de manera consistente y significativa, independientemente de la definición de ataque, el tipo de ataque, la discapacidad inicial, la etnia, el historial de tratamiento o el curso de la enfermedad (todos con cocientes de riesgo <0,4 a favor de inebilizumab, $p < 0,05$). Proporciona una reducción sólida en el riesgo de ataques de NMOSD independientemente del método de evaluación del ataque, el tipo de ataque, los datos demográficos del paciente o la terapia previa (61, 62, 63).

2.6.6. Tocilizumab y Setralizumab.

Son dos medicamentos con función de anticuerpos monoclonales dirigidos a IL-6 que actúan disminuyendo la respuesta inflamatoria hacia las células Th17 que destruyen los tejidos, que también contribuyen a la naturaleza destructiva en el NMOSD a nivel de sistema nervioso central.

Los informes de casos iniciales y las series de casos de tocilizumab en pacientes con NMOSD han demostrado que estos pueden reducir la tasa de recaídas y el dolor neuropático en pacientes con NMOSD (62, 64)

Estos fármacos hasta ahora han mostrado un perfil de efectos secundarios bastante leve en pacientes con NMOSD, pero se requieren estudios más largos y monitoreo prolongado para comprender completamente el verdadero riesgo de infecciones, neutropenia y efectos secundarios cardiovasculares. (62,64)

2.6.7. Eculizumab(ECZ).

AQP4-IgG activa la cascada del complemento que conduce a la destrucción de los astrocitos que expresan AQP4-IgG. (ECZ) al inhibir la escisión de C5 y prevenir la formación del complejo de ataque de membrana terminal citolítico C5b-C9, por tanto, se considera un buen candidato para el tratamiento de NMOSD.

Un estudio piloto abierta arrojó resultados alentadores con respecto a la eficacia de la ECZ (600 mg IV semanales durante 4 semanas, 900 mg en la quinta semana, luego 900 mg cada dos semanas durante 48 semanas). El ensayo mostró una reducción del número medio recaídas de 3 a 0.17 por año.

La eficacia espectacular de ECZ se confirmó en un ensayo controlado aleatorio con un protocolo ligeramente modificado (dosis de 900 mg para las primeras cuatro dosis seguidas de 1200 mg cada dos semanas). La eficacia de ECZ fue más impresionante en pacientes que no recibieron terapia inmunosupresora concomitante (63).

2.6.8. Tratamiento de pacientes con NMOSD Anti-MOG positivo.

Hasta el momento, no hay ensayos controlados de tratamiento en pacientes con enfermedades asociadas anticuerpos anti-MOG, y experiencia de observación abierta es limitada. En general, los protocolos de tratamiento actuales tienden a seguir los trastornos del espectro NMO.

Los pacientes con anticuerpos MOG parecen tener una respuesta rápida a esteroides y al recambio plasmático, aunque también existe una tendencia a recaer rápidamente en la suspensión o descenso de los esteroides, lo que requiere una inmunosupresión de mantenimiento en algunos pacientes. (67)

De forma similar a los pacientes con trastornos del espectro NMO con Ac anti-AQP4 positivos, el tratamiento electivo en la fase aguda es la metilprednisolona intravenosa (1

gramo al día durante tres o cinco días); reservando el recambio plasmático a una segunda línea para los casos refractarios a los esteroides.

El 40% de los casos tienen una recuperación completa o casi completa con el recambio plasmático; aunque para la neuritis óptica no ha demostrado su eficacia.

El tratamiento inmunosupresor a largo plazo suele reservarse para los pacientes con curso recurrente. Tratamientos a largo plazo con prednisona oral, inmunoglobulinas intravenosas, rituximab, micofenolato de mofetilo, metotrexato o azatioprina reducen la tasa de recaída anualizada en los síndromes desmielinizantes asociados a anticuerpos anti-MOG.

Sin embargo, en algunos casos tanto el tratamiento agudo como el preventivo fallan y la discapacidad se acumula de forma precoz. En la serie de Jarius se alcanzó una discapacidad visual severa o ceguera funcional en la última visita de seguimiento en el 36% de los pacientes (59).

El fenotipo característico consistente en un curso recurrente en la mayoría, con carácter corticodependiente, y con buen pronóstico visual si se instaura un tratamiento precoz. (67)

Los pacientes con anticuerpos MOG parecen tener una respuesta rápida a esteroides y al recambio plasmático, aunque también existe una tendencia a recaer rápidamente en la suspensión o descenso de los esteroides, lo que requiere una inmunosupresión de mantenimiento en algunos pacientes (59).

2.6.9. Tratamiento sintomático y rehabilitación.

Al igual que en otras enfermedades neurológicas, no debemos olvidar el aliviar los síntomas frecuentes que alteran la calidad de vida del paciente.

En el caso de la NMOSD considerar el manejo del dolor en caso de espasmos, espasticidad, infecciones urinarias recurrentes y vejiga neurogénica, constipación, trastornos del ánimo, etc.

Asimismo, los pacientes requerirán del apoyo de un equipo rehabilitador multidisciplinario incluyendo terapias con kinesiólogos, terapia ocupacional, psicoterapia y manejo de enfermería precozmente.

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Caracterizar clínica y epidemiológicamente de pacientes con Trastornos del espectro de neuromielitis optica (NMOSD) que recibieron atención en el Hospital General San Juan de Dios durante el periodo de 2019 a 2020.

3.2 . Objetivos específicos

- 3.2.1. Identificar las características demográficas de los pacientes con trastornos del espectro de neuromielitis optica (NMOSD).
- 3.2.2. Identificar los síndromes de presentación clínica de pacientes con esta patología (NMOSD).
- 3.2.3. Describir los hallazgos de neuroimágenes diagnósticas con esta enfermedad.
- 3.2.4. Describir los hallazgos encontrados en los estudios neurofisiológicos (PEV, PESS).
- 3.2.5. Estimar las diferentes formas de presentación de esta patología confirmando su diagnóstico a través de las pruebas serológicas (Anti-AQP4 y Anti-Mog y NMOSD AQP4 desconocido).
- 3.2.6. Describir el abordaje terapéutico que reciben los pacientes con NMOSD en Hospital General San Juan de Dios.

IV MATERIALES Y MÉTODO

4.1. Tipo y diseño de la investigación

Estudio de serie de casos retrospectivo.

4.2. Unidad de análisis

4.2.1. Unidad primaria de muestreo

Pacientes mayores de 12 años de ambos sexos que cumplen criterios epidemiológicos, clínicos, radiológicos, neurofisiológicos e neuroinmunológicos (Anti-AQP4-IgG y Anti-Mog-IgG) de NMO y trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) según expediente clínico del Hospital General San Juan De Dios.

4.2.2. Unidad de análisis

Datos epidemiológicos, clínicos, laboratorio y de imágenes (RNM Cerebral) registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

4.2.3. Unidad de información

Pacientes de 12 años con NMO. estudiar su presentación clínica, pruebas Neuro inmunológicas Séricas y LCR los resultados de resonancia magnética de dicha patología.

4.3. Población y muestra

4.3.1. Población o universo

Pacientes de sexo masculino y femenino, mayores de 12 años, con impresión clínica de trastorno del espectro de neuromielitis óptica que son evaluados por personal Médico de Medicina interna y Neurología en los servicios de Emergencia, encamamientos de los servicios de Medicina Interna y Consulta Externa de Neurología del Hospital General San Juan de Dios.

4.3.2. Marco muestral

Datos estadísticos del Laboratorio de Neuroinmunología de enero de 2019 a diciembre de 2020 y de Archivo, Registros del Hospital General San Juan de Dios.

4.3.3. Muestra

No se calculó una muestra, se tomaron de forma consecutiva todos los casos que cumplían los criterios de selección en el periodo de enero de 2019 a diciembre de 2020.

4.3.3.1. Métodos y técnicas de muestreo

El método propuesto es no probabilístico por conveniencia, se tomaron todos los pacientes que cumplían los criterios de selección del estudio durante el periodo establecido.

4.4. Selección de los sujetos a estudio

4.4.1. Criterio de inclusión

- Paciente con criterios epidemiológicos, clínicos, neuroimagen cerebral (RNM cerebral) y neuro inmunológicos (anti-AQP4-IgG y Anti-Mog-IgG) para neuromielitis óptica y trastornos del espectro de neuromielitis óptica.

- Pacientes de ambos sexos, con edad mayor de 12 años.

4.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes cuyos registros clínicos estén incompletos o ilegibles.

4.5. Cuadro No 5. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Sexo	Características biológicas que diferencian a los hombres de las mujeres.	Datos del ingreso hospitalario documentados en el historial clínico.	Cualitativa nominal	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo que el individuo ha vivido desde su nacimiento	Datos del ingreso hospitalario documentados en el historial clínico y calculada con base a la fecha del nacimiento de los pacientes.	Cuantitativa	Razón	Años
Etnia	Conjunto de personas que pertenece a una misma raza y, generalmente, a una misma comunidad lingüística y cultura	Datos obtenidos de boleta de recolección	Cualitativa	Nominal politómica	Ladino Indígena Garífuna
Procedencia	Tipo de comunidad donde la persona habita.	Datos obtenidos de boleta de recolección	Cualitativa	Nominal dicotómica	Urbano Rural
Neuritis óptica	Inflamación del nervio óptico.	Dato observado en examen clínico, y RNM de orbitas.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Mielitis aguda	Procedo inflamatorio de la medula espinal longitudinalmente extensa	Mielitis aguda: requiere lesión intramedular en RNM que se extiende por ≥ 3 segmentos vertebrales continuos (MTLE) o ≥ 3 segmentos continuos de atrofia de médula espinal	Cualitativa	Nominal	Si No

		focal en pacientes con historia compatible de mielitis aguda.			
Síndrome del área de postrema	Estructura región posterior del bulbo raquídeo con función control de la náuseas y vómitos.	Datos obtenidos y anotados en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Síndrome de tallo cerebral agudo	Alteración de función de tallo cerebral secundario a proceso desmielinizante.	Datos obtenidos en la historia clínica y examen físico que se obtienen en el expediente.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo.	Trastorno del sueño caracterizado por Somnolencia diurna excesiva por disfunción del sueño REM.	Datos de la historia clínica anotados en el expediente.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Síndrome cerebral sintomático	Síndromes relacionados con lesiones difusas de sustancia blanca del sistema nervioso central.	Datos de la historia clínica anotados en el expediente.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Resonancia magnética cerebral	Lesiones desmielinizantes periventriculares.	Resultados de la RNM cerebral.	Cualitativa	Nominal	Sustancia blanca hemisferios cerebrales Ventrículos laterales Tercer ventrículo Cuarto ventrículo

					Lesiones de tallo cerebral (área de postrema) Cerebelo
Resonancia magnética de órbita	Lesiones desmielinizantes del nervio óptico.	Datos del resultado de la RNM del nervio óptico.	Cualitativa	Nominal	Nervio óptico Bilateral Derecho Izquierdo
Resonancia magnética de médula	Lesiones desmielinizantes observados en RNM de médula.	Datos de los segmentos anotados en el expediente de la RNM medular.	Cualitativa	Nominal	Cervicales Torácicas Lumbares
PEV	Lesión desmielinizante nervio óptico	Datos del resultado del PEV registrado en el expediente	cualitativo	Nominal	Normal anormal
PESS	Lesión desmielinizante en LEMT	Datos del resultado del PEV registrado en el expediente	cualitativa	Nominal	Normal Anormal
Anti-AQP4-IgG	Anticuerpos encontrados en NMO.	Datos descritos en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Anti-Mog-IgG	Anticuerpos encontrados en NMO.	Datos descritos en expediente clínico.	Cualitativa	nominal	Positivo negativo
Tratamiento	Terapéutica farmacológica administrada a los pacientes para paliar los síntomas	Datos descritos en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Medicamentos administrados

4.6. Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1. Técnicas de recolección de datos

Se obtuvieron los datos de esta investigación por medio de la revisión de expedientes médicos de las pacientes con diagnóstico de posible patología de espectro de neuromielitis óptica en los servicios de Emergencia, encamamientos de los servicios de Medicina Interna y Consulta Externa de Neurología del Hospital General San Juan de Dios durante enero de 2019 a diciembre de 2020.

4.6.2. Procesos

- Se solicitaron al Laboratorio de Neuroinmunología el listado de pacientes a los que se les realizó pruebas neuroinmunológicas de Anti-AQP4-IgG y Anti-Mog-IgG.
- Se recolectaron datos de historial clínico, examen neurológico, resultados de neuroimágenes diagnósticas y estudios neurofisiológicos.
- Una vez se completó la muestra se procedió a procesar, analizar e interpretar los datos y hacer el informe final.

4.6.3. Instrumentos de medición.

El instrumento es un cuestionario dividido en 6 secciones:

- Características epidemiológicas y demográficas.
- Manifestaciones clínicas.
- hallazgos de neuroimagen (RNM cerebral, órbitas y medula espinal).
- Pruebas serológicas.
- Pruebas neurofisiológicas
- Tratamiento.

4.7. Plan de procesamiento de datos.

4.7.1. Plan de procesamiento.

Los datos se procesaron en una hoja electrónica de Excel, diseñada de forma que se pudo realizar control de calidad de los mismos y se evitaron los errores de digitación.

4.7.2. Plan de análisis de datos

Los datos se trasladaron al software SPSS y EPIDAT 3.1. El análisis descriptivo consistió en tablas de frecuencias absolutas y porcentajes, y la presentación y resumen de resultados se realizó en tablas y gráficas.

4.8. Aspectos éticos de la investigación.

4.8.1. Principios éticos generales.

El Comité de Investigación del Hospital General San Juan de Dios revisó y aprobó la realización del estudio que consistió en la recolección de datos a partir de la revisión expedientes clínicos que contaban con resultados serológicos y de imágenes diagnósticas, así como manifestaciones clínicas y tratamiento recibido.

La investigación se guio de acuerdo a los tres principios éticos de la siguiente manera:

- **Respeto:** Se mantuvo en todo el proceso la confidencialidad de los pacientes, no anotando nombre en ninguna de las boletas de recolección de datos.
- **Beneficencia:** No se produjo daño alguno al paciente, ni se le provocó sufrimiento o dolor únicamente se revisaron expedientes de eventos ocurridos en el pasado. Además, el estudio se realizó con el fin de mejorar las capacidades diagnósticas de la enfermedad en este centro hospitalario.
- **Justicia:** Este principio implica que todos los pacientes que fueron evaluados de la misma forma sin que algunos en particular recibieran un beneficio mayor que el resto de los pacientes: Los mismos datos fueron recolectados con base a los expedientes de

todos los pacientes que cumplieran criterios de selección sin ninguna distinción respecto a las características étnicas.

4.8.2. Categorías de riesgo.

El riesgo que supone el presente estudio corresponde a la Categoría I (sin riesgo): Ya que esta investigación utilizó únicamente técnicas observacionales, con las que no se realizó ninguna intervención o modificación a las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participaron de dicho estudio.

V. RESULTADOS

Este estudio fue realizado en el periodo de enero 1 de enero del 2019 al 31 diciembre 2020, evaluándose 88 casos de laboratorio correspondientes a pacientes a los que se les realizaron pruebas inmunológicas de AQP4-IgG y Anti-MOG. Tras la revisión de los historiales clínicos de estos pacientes se determinó que 24 pacientes cumplían criterios clínicos, radiológicos por RMN, neurofisiológicos e inmunológicos de NMO AQP4 positivo (11 pacientes), NMOSD Anti-Mog positivo (3 pacientes) y NMOSD AQP4 desconocido (10 pacientes) según los criterios diagnósticos NMOSD en adultos (Wingerchuck 2015).

Tabla 1.

Características epidemiológicas y demográficas de pacientes que cumplen criterios clínicos para espectro de neuromielitis óptica, Hospital General San Juan de Dios, enero de 2019 a diciembre de 2020, n = 24

	f	%
Sexo		
Femenino	20	83.33%
Masculino	4	16.66%
Edad (años)		
19 a 28	7	29.16%
29 a 38	12	50.00%
39 a 48	4	16.66%
49 a 58	1	4.16%
Etnia		
Ladino	24	100.0%
Indígena	0	0.0%
Otras	0	0.0%
Residencia		
Urbano	16	66.66%
Rural	8	33.33%

Las características demográficas sobresalientes de los pacientes fueron del sexo femenino (83.33%, razón de feminidad de 6.3:1), edad de 29 a 38 años (50%), etnia ladina (100%), residencia en núcleos urbanos (66.66%).

Tabla 2.

Procedencia de pacientes que cumplen criterios clínicos para espectro de neuromielitis óptica, Hospital General San Juan de Dios, enero de 2019 a diciembre de 2020, n = 24.

Departamento / municipio	f	%
Guatemala		
Ciudad de Guatemala	7	29.16%
Mixco	1	4.16%
Amatitlán	2	8.33%
Palencia	1	4.16%
San Miguel Petapa	1	4.16%
Chinautla	2	8.33%
San Pedro Sacatepéquez	1	4.16%
Chimaltenango		
Chimaltenango	1	4.16%
El Progreso		
San Agustín Acasaguastlán	1	4.16%
Jutiapa		
Quezada	1	4.16%
Jutiapa	1	4.16%
A. Mita	1	4.16%
Chiquimula		
Chiquimula	1	4.16%
Ipala	1	4.16%
Huehuetenango		
Huehuetenango	1	4.16%
Alta Verapaz		
Panzos	1	4.16%
	24	100%

64% de los pacientes provienen del Departamento de Guatemala, siendo el municipio con mayor frecuencia de la ciudad de Guatemala (29%), luego el departamento de Jutiapa con 12%, Chiquimula con 8%.

Tabla 3.

Síndrome inicial en pacientes con NMOSD registrados en 2019-2020.

Síndromes	Anti-AQP4 positivo	Anti-Mog positivo	AQP-4 desconocido	Total (%)
Neuritis optica	6	3	6	15 (62.5)
Mielitis aguda	5	0	2	7 (29.16)
Sd. área postrema	0	0	1	1 (4.16)
Sd. Diencefálico	0	0	1	1 (4.16)
TOTAL	11	3	10	24 (100)

Los síndromes que presentaron en la fase inicial de pacientes con NMOSD fueron: Neuritis optica 16(62.5%) y Mielitis aguda 7(29.16%) y resto menor porcentaje.

Tabla 4.

Curso clínico de los síndromes de presentación inicial en pacientes NMOSD en los años 2019- 2020

Síndromes	total	Curso Recurrente	monofásico	Primaria progresiva
Neuritis optica	15	16	0	0
Mielitis aguda	7	4	2	0
Sd. área postrema	1	1	0	0
Sd. Diencefálico	1	1	0	0
TOTAL	24(100%)	22(92%)	2(8%)	0(0%)

Curso clínico del síndrome de presentación inicial fueron: 23(92%) Recurrente y 2(8%) Monofásico.

Tabla 5.

Lesiones desmielinizantes observadas en RMN cerebral y de órbitas en pacientes
Con impresión clínica NMOSD enero de 2019 a diciembre de 2020, n = 24

Estructura cerebral	Anti-AQP4+	Anti-Mog+	AQP4 desc.	Total
Nervio óptico	8	2	5	15 (63.5%)
Adyacente 3er ventrículo y acueducto cerebral	1	0	1	2(8.33%)
Adyacente a 4to ventrículo	1	0	2	2(8.33%)
Sustancia blanca hemisféricas	0	0	1	1(4.16%)
Sin estudio	1	1	1	3(12.50%)
Total	11	3	10	24(100%)

Las lesiones desmielinizantes observadas en RNM cerebral con mayor frecuencia fueron de Nervio Óptico 16(66.66%), seguidas por afecciones en estructuras diencefálicas periventriculares y tallo cerebral específicamente adyacente al cuarto ventrículo (área de postrema).4 (16%), pacientes a quienes no se les realizó estudio de RNM cerebral por razones económica.

Tabla 7.

Lesiones desmielinizantes observadas RNM de médula espinal en pacientes con NMOSD, enero de 2019 a diciembre de 2020.

Topografía medular	Anti-AQP4+	Anti-MOG+	AQP4 Desc.	Total (%)
Torácicas	4	1	2	7(43.75)
Cérvico-torácico	3	0	3	6(37.50)
cervical	1	0	1	2(12.50)
Toraco-lumbar	1	0	0	1(6.25)
Total	9	1	6	16 (100%)

De 24 paciente con trastornos del espectro de NMO, 16 presentaron lesiones de tipo de tipo desmielinizantes en la resonancia magnética medular, las regiones más afectadas son torácicas 7(43.75%), cérvico torácicas 6(37.50%) longitudinalmente extensas.

Tabla 8.

PEV realizados en pacientes NMOSD, registrados en los años 2019- 2020.

PEV	AQP4 +	MOG+	AQP-4 desconocido	Total (%)
Anormales	8	2	4	14(93.33)
Normales	0	0	1	1(6.66)
Total, de pacientes	8	2	5	15 (100)

Del total de pacientes (24 con Trastorno del espectro de NMO) 15 presentaron pac neuritis óptica por lo que se realizó PEV un 93.33% anormal con un patrón desmielinizante y normal 6.66%

Tabla 9.

PESS realizados a pacientes con mielitis longitudinalmente extensa en el NMOSD, enero de 2019 a diciembre de 2020.

PESS	AQP4+	MOG +	AQP4 desc.	Total (%)
Anormales	9	1	5	15 (93,75)
Normales	0	0	1	1 (6.25)
Total	9	1	6	16(100)

Del total de pacientes 24 con NMOSD 16 presentaron que evolucionó durante el tiempo a mielitis con patrón desmielinizante en Neuroimagen (RNM Medular por los que se realizó PESS reportándose lo siguientes (93%%) se reportó anormal y solo 6.25% con estudio.

Tabla 10.

Estudio Neuroinmunológicos (IGg-AQP4, MOG) de los pacientes con NMOSD registrados de los años 2019 y 2020.

Neuroinmunológicos	F (%)
NMO AQP-4 positivo	11(45.83)
NMOSD Anti-Mog positivo	3(12.5)
AQP4 desconocido	10(41.66)
Total	24(100)

Del total pacientes con NMOSD 24(100%), 11(45.83%) positivos para anti-AQP4, 3(12.5%) positivos IGg-MOG y 10(41.66%) con IGg-AQP4 desconocido, con criterios según el consenso internacional para el diagnóstico de esta patología del 2015.

Tabla 11.

Abordaje terapéutico de pacientes NMOSD-AQP4 positivo registrados en año 2019-2020.

N=11

FARMACOS	Edad	Sexo	Síndrome	Tiempo de evolución	T (%)
MP, CTX, RTX	56	f	NO/LEMT	6 años	1(9.09)
MP, CTX, RTX	58	f	LEMT/NO	12 años	1(9.09)
PF, RTX	35	f	LEMT	6 meses	1(9.09)
MP, PF, RTX.	45	f	NO/LEMT	1 año	1(9.09)
MP, PF, RTX	22	f	NO/LEMT	7 meses	1(9.09)
MP, PF, CTX	44	f	LEMT/NO/ SCS	23 años	1(9.09)
MP, IVIG RTX	18	f	SD/ STCA	1mes	1(9.09)
MP, PO, AZA	27	f	NO/LEMT	5 meses	1(9.09)
MP, PF, RTX	24	m	NO/LEMT	1 año	1(9.09)
MP, PF, PO CTX, RTX.	52	f	NO/LEMT	28 años	1(9.09)
TOTAL					11 (100)

Neuritis optica (NO), Mielitis transversa longitudinalmente extensa (LEMT)

Síndrome área postrema (SAP) Síndrome tallo cerebral agudo (STCA).

Síndrome cerebral sintomático (SCS), Síndrome Diencefálico (SD)

Fármacos que utilizó en pacientes con NMOSD IgG-AQP4 positivo, en la fase aguda o de recaída fueron: Metilprednisolona (MP) Plasmaféresis (PF) e inmunoglobulinas (IVIG) Y de mantenimiento: Rituximab(RTX), Azatioprina(AZA), Ciclofosfamida(CTX), Prednisona(PO) La mayoría de los casos tratados cursaban con Mielitis, de tal manera la PF es un medicamento indicado para los casos que no responden a Metilprednisolona y también para los que inician un cuadro con mielitis transversa longitudinalmente extensa (LEMT).

TABLA 12.

Abordaje terapéutico de pacientes con NMOSD anti-MOG positivo.

FARMACOS	E	S	Síndrome	Tiempo de evolución	T (%)
PO, CTX, RTX.	28	f	Neuritis optica bilateral	2 meses	1(33.3)
MP, PF, PO, AZA.	37	m	Neuritis optica bilateral	6 meses	1(33.3)
MP, IVGI, RTX.	29	f	Neuritis optica unilateral más mielitis	8 meses	1(33.3)
					3(100)

El tratamiento administrado a los pacientes NMOSD anti-Mog positivo en los ataques agudos, fueron: Metilprednisolona (MP), Plasmaféresis (PF), Inmunoglobulinas (IVGI), y de mantenimiento fue: Rituximab (RTX), Azatioprima (AZA) prednisona (PO).

Tabla 13.

Abordaje terapéutico pacientes con NMOSD con AQP4 desconocido
N=10

Fármaco	sexo	edad	síndromes	Tiempo de evolución	Total (%)
MP, CTX.	m	24	SAP/ STCA	4 meses	1(10)
MP, CTX. AZA	f	52	NO/LEMT	18 años	1(10)
MP, CTX, RTX	f	35	LEMT/SAP	2 años	1(10)
MP, PF, RTX	f	20	NO/LEMT	4 meses	1(10)
MP, IVIG, RTX	f	26	NO/SAP	2 años	1(10)
MP, PF, CTX.	f	36	NO/LEMT	6 meses	1(10)
MP, PF, IVIG.	f	20	NO/LEMT-SAP	2 meses	1(10)
MP, PF, RTX	f	44	LEMT	4 años	1(10)
MP, PF, CTX, PO	f	27	NOB recurrente	2 años	1(10)
MP, IVIG, RTX	f	36	LEMT/SAP	2 años	1(10)
TOTAL					10(100)

Neuritis optica bilateral (NOB), Mielitis transversa longitudinalmente extensa (LEMT)
Síndrome área postrema (SAP) Síndrome tallo cerebral agudo (STCA).

El tratamiento farmacológico que se administró en los pacientes con NMOSD con AQP4 desconocido en la fase agudo o de recaída fue: metilprednisolona (MP), plasmaféresis (PF) e inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) y de mantenimiento: rituximab (RTX), ciclofosfamida (CTX), azatioprina (AZA) y prednisona (PO).

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Durante este estudio se logró identificar 24 casos con trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) entre las fechas de enero 2019 a diciembre 2020, así, como describir las características clínicas, de Neuroimagen, neurofisiológicas e inmunológicas de estos pacientes que cumplen criterios de Wingerchuck consenso internacional para el diagnóstico de esta enfermedad del año 2015.

El perfil inmunológico de los 24 pacientes se distribuyó de la siguiente manera: de NMO anti-AQP4 positivo (11 pacientes), Anti-MOG positivo (3 pacientes) y NMOSD AQP4 desconocido (10 pacientes).

Las características epidemiológicas sobresalientes de los pacientes fueron de predominio del sexo femenino (83.3%, razón de feminidad de 6.3:1) y rango de edad de 29 a 38 años (50%). La razón feminidad encontrada en este estudio coincide con lo expuesto por la AAN, que indica que en general, los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) son de 5 a 10 veces más comunes en mujeres que en hombres (14).

En el estudio de Borisow y colaboradores, realizado en un total de 186 pacientes con NMOSD, el predominio del sexo femenino fue más afectada durante la edad fértil con una razón de feminidad de 23:1. En dicho estudio se observó además que las mujeres tenían más probabilidades de tener Anti-AQP4-IgG positivos más que los hombres (92% frente a 55%; $p < 0.001$). La causa probable de esta hallazgo según los especialistas se atribuye a la influencia hormonal y genética que pueden contribuir a la fisiopatología de esta entidad (36).

Si bien la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, incluso en niños y adultos mayores (14), la literatura disponible muestra un predominio en adultos jóvenes; como refiere Pandit y otros, en estudios basados en poblaciones europeas, del sudeste, sur de Asia y del Caribe. La edad media de aparición varía de 32 a 46 años (15), dato que se correlacionan con lo obtenidos en la investigación que fue 36 años (desviación estándar = 10.5 años).

Respecto a las características demográficas se observó que la etnia más afectada fue la ladina (100%), residente en núcleos urbanos (68.2%), principalmente del departamento de Guatemala (62.7%). El 37.3% provenía de otros departamentos, esta disparidad puede obedecer a la carencia de hospitales de atención de tercer nivel en el interior del país y a factores socioculturales, económicos y de accesibilidad a los centros de atención sanitaria.

Los síndromes de presentación clínica inicial más frecuente según mi investigación fueron: neuritis óptica (62%), mielitis aguda (29%), síndrome área postrema (4%) y síndrome diencefálico (4%). Estos datos concuerdan con los de diversos estudios que identifican estos como los más frecuentes(14,37).

La neuritis óptica, síndrome que con mayor frecuencia (62%) se registró en este estudio, con evolución en tiempo va desde los 4 meses a 28 años, con curso recurrente en su mayoría a ceguera (92%) y monofásicos en 8% con cuadro manifestado por alteración de la agudeza visual de unilateral o en algunos casos simultáneamente bilaterales, correlacionando con lo que describen en la bibliografía consultada (ANN 2016).

Un caso que presentó síndrome área de postrema, caracterizada por náusea, vómitos y singulto de difícil control fueron evaluados previamente por otras especialidades sin mejora de la sintomatología evolucionando a síndrome de tallo cerebral agudo. Según AAN en el contínuum del año 2016 describen que las náuseas, vómitos y singulto o solo náusea aislada intratables pueden presagiar el riesgo afectarse otras estructuras neuroanatómicas en pacientes con impresión clínica de NMOSD.

También registré un caso de síndrome diencefálico agudo que se presentó con cuadro de hipersomnia y progreso también con el tiempo a síndrome tallo cerebral agudo, desde el punto de vista neurológico tuvieron correlación epidemiológica, clínica, neuroinmunológicos y de neuroimagen.

Los hallazgos en la RMN cerebral que se encontraron en un mayor porcentaje fueron: con 15 pacientes con lesiones desmielinizantes en nervio óptico (60%), 4 con lesiones adyacentes al tercer ventrículo y cuarto ventrículo (8%) correlacionados con los síndromes que se describen que presentaron en mi estudio: Neuritis optica, síndrome diencefálico, y del área de postrema. Lo que concuerda con los autores Nagelhus y Ottersen (20).

Registre 15 pacientes con asociación de neuritis óptica como presentación inicial correlacionando este cuadro con hallazgos de neuroimagen y posteriormente evolucionaron durante el transcurso de semanas, meses a años a mielitis transversa aguda. Este tipo de evolución obedece a causas multifactoriales entre estas, tiempo en que se inició el tratamiento, pobre respuesta inicial y de mantenimiento, incumplimiento a citas de control, retraso en el diagnóstico neuroinmunológicos, neuroimagen de parte del paciente y finalmente al curso evolutivo de la enfermedad. Estos datos concuerdan con las causas de recurrencias descritas por los autores Ingo Kleiter, Anna Gahlen (71,72)

En cuanto a los 7 cuadros de mielitis aguda registrados en fase inicial de la enfermedad fueron localizados clínicamente y por neuroimagen. El sitio anatómico de la lesión fue: 4 en la región torácicas (31%), 3 cervico-torácicos (23%), 1 cervical y 1 toracolumbar, con presentación longitudinalmente extensa predominantemente centro medular y en menor porcentaje regiones periféricas y posteriores medulares.

Encontrados 4 en la región torácicas (31%) 3 cervico-torácicos (23%) 1 cervical y 1 toracolumbar con presentación longitudinalmente extensa predominantemente centro medular y en menor porcentaje periféricas y regiones posteriores medulares.

Los estudios neurofisiológicos específicamente los potenciales evocados visuales que se solicitó para ayuda diagnóstico de los pacientes con trastorno del espectro de NMO se registraron los siguientes: 17(68%) (9 IgG-AQP4 positivo, 3 Anti-MOG positivo, 5 anti-AQP4 desconocido) con estudio anormal, 1(4%) pacientes con estudio reportado normal y 7(28%) sin estudio de PEV, justificas por cierre de la consulta externa quedando pendiente su realización.

En el examen de los PEV el patrón neurofisiológico que se documentó con mayor frecuencia fue prolongación de latencia que sugieren un proceso desmielinizante del nervio óptico que afecto ambos ojos que correlacionó con el cuadro clínico. La bilateralidad de los hallazgos obedece a la afección subclínica de uno de los nervios ópticos cuya disfunción no fue encontrada clínica, correlación con las publicaciones de algunos autores.

Aunque el total de pacientes con mielitis aguda fue de 16 pacientes a solo 12 se le realizaron potenciales evocados somatosensoriales (PESS). A 4 pacientes no se les efectuó el estudio, por cierre de consulta externa secundario a la pandemia. En cuanto a los hallazgos encontrados el 15 (93%) presentaron prolongación de la latencia sugiriendo un proceso desmielinizante y 1 caso (6.25%) se reporta normal.

El porcentaje sumamente elevado en un 93% de PESS anormales no coincide con lo mencionado en el estudio de Weig-Chia, Rong-kou Lyy y col. Donde describieron que 69% de este examen neurofisiológico que se les practico a 30 pacientes con NMOSD fueron anormales, el motivo de la diferencia significativa entre ambos resultados se explica por aspectos técnicos (software de la maquina), los criterios de interpretación del neurofisiólogo.

El tratamiento administrado se basó en los criterios terapéuticos recomendados por la Academia Americana de Neurología, escala de discapacidad funcional extendida en pacientes con NMOSD (escala EDSS) los medicamentos administrados se administras de acuerdo a la fase de presentación de la enfermedad (aguda, crónicas o en recaídas).

En la fase aguda o de recaídas medicamentos utilizados con mayor frecuencia NMOSD en este hospital en la presentación aguda de la enfermedad fueron: metilprednisolona, plasmaféresis o inmunoglobulinas. La plasmaféresis fue el tratamiento de elección en pacientes con mielitis transversa longitudinalmente extensa.

La terapia de mantenimiento que se administró para prevenir futuras exacerbaciones y acumulación de discapacidad fueron los siguientes: Inmunosupresores: prednisona, Azatioprina, Ciclofosfamida, Rituximab, en los pacientes anti-AQP4, Anti-MOG positivos Y AQP4 desconocido, alguno de los fármacos utilizados para esta patología son catalogados como de segunda línea entre ella la ciclofosfamida, la azatioprina conocido por sus efectos secundarios, sin embargo la limitación para el acceso tratamiento de primera línea, se evaluó condición de riesgo beneficio de estos fármacos. También se utilizó Rituximab medicamento aprobado por FDA de primera línea en fases de brote.

(69).

También se utilizaron azatioprina, y prednisona, en pacientes con NMOSD ya confirmados con anti- MOG positivo con buena respuesta, los 3 pacientes con neuritis optica. Aunque se pudo observar que en los pacientes con IgG-AQP positivos este tratamiento no fue efectivo ya que presentaron recaídas comparado con los pacientes que recibieron Rituximab.

La efectividad del tratamiento depende de tiempo de evolución, la escala de EDSS, curso, edad del paciente, serología (AQP4, MOG) con la que se presenta esta patología, pero el inicio temprano del tratamiento farmacológico es determinante en el pronóstico, a menor tiempo mayor efectividad del tratamiento en relación a la remisión de esta enfermedad (71,72)

A partir del año 2019 estuvieron disponibles los anticuerpos (anti-AQP4 y MOG) en el Hospital General san Juan de Dios contribuyendo a establecer el diagnóstico definitivo de estas enfermedades. De 84 pacientes con sospecha de NMOSD, 24 tuvieron pruebas positivas lo que representando un 28.48% de positividad.

Se pudo demostrar la importancia que tiene el uso de pruebas serológicas en el diagnóstico confirmatorio en NMOSD, cuyos resultados se correlacionaron con las manifestaciones clínicas y de neuroimágenes en pacientes que fueron atendidos al Hospital General San Juan de Dios.

Las principales fortalezas de este estudio son la integración de los datos de pacientes, la presentación demográficos, la presentación y evolución clínica e imagenológica de gran relevancia para el diagnóstico y tratamiento de esta patología, la inclusión y análisis de resultados según serología para anti -AQP4 y anti-MOG.

Las principales limitaciones están relacionadas con la naturaleza retrospectiva de la recolección de datos, que implica la ausencia de información en algunos registros clínicos o su desaparición, lo que llevo a retirar a algunos pacientes elegibles de la base de datos. También es importante tener en cuenta que en el año 2020 la atención de los pacientes con esta patología en este hospital fue un tanto restringida y limitada por cierre de consulta externa y cambios a nivel del área de encamamiento y emergencia secundario a la pandemia del Covid-19.

6.1. Conclusiones

- 6.1.1. Se registró un total 24 pacientes con NMOSD, 11(45.83%) y AQP4 3(12.5%) Anti-MOG positivo y 10(41.66%) AQP4 desconocido.
- 6.1.2. Los síndromes de presentación clínica más frecuentes que se observaron fueron: neuritis óptica que afectó al 64% al inicio del cuadro clínico y la mielitis aguda en un 24%.
- 6.1.3. Los hallazgos en neuroimagen de RMN a nivel cerebral fueron lesiones desmielinizantes en nervio óptico 16 (66%), medula espinal la región más afectada fue la Torácica en un 16(66%) con lesiones longitudinalmente extensas (más de 3 segmentos medulares).
- 6.1.4. Los estudios neurofisiológicos (PEV y PESS) realizados en pacientes con NMOSD fueron anormales, con un patrón desmielinizante afectando el nervio óptico con mayor predilección a nivel proximal al quiasma óptico predominio monocular y en la medular la región cérvico- torácica.
- 6.1.5. Los fármacos que se utilizaron en la fase agudo o recaída fueron: metilprednisolona, plasmaféresis, Inmunoglobulinas y el tratamiento de mantenimiento: rituximab, ciclofosfamida, azatioprina y prednisona.
- 6.1.6. La atención brindada en la red hospitalaria a nivel nacional fue atípica durante el año 2020 debido a la pandemia del COVID-19, con una diferencia significativa de caso registrados en el 2019 por lo que se concluye que tuvo un impacto importante en este trabajo de investigación.

6.2. Recomendaciones

- 6.2.1.** Continuar con estudios prospectivos de NMOSD para evaluar de una mejor manera el curso clínico y las respuestas al tratamiento de esta enfermedad y también que involucren otros centros hospitalarios con el fin de contar con datos actualizados de la prevalencia en la población guatemalteca.
- 6.2.2.** Mejorar sistema de codificación y documentación de los expedientes para permitir su posterior localización de la forma más rápida posible.
- 6.2.3.** Solicitar en todos los pacientes con criterios clínicos NMOSD, estudios Resonancia magnética cerebral, de médula espinal y posteriormente la rápida realización de las pruebas neuroinmunológicas Anti-AQP4 y anti-MOG para evitar retardos en el diagnóstico y tratamiento.
- 6.2.4.** Es importante la realización pronta de Anti-AQP4 y anti-MOG a los pacientes que cumplen criterios clínicos de NMO evitando retardos en el diagnóstico y tratamiento.
- 6.2.5.** Dar a conocer a los médicos, especialmente oftalmólogos la existencia de NMO y su relación con otras enfermedades desmielinizantes y en especial el NMOSD.
- 6.2.6.** Dar abordaje terapéutico en fase aguda, ya que el tiempo entre el inicio del ataque y el inicio de la terapia es crucial, como un predictor determinante en el pronóstico.
- 6.2.7.** Dar a conocer la capacidad resolutive de este hospital en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastornos del espectro NMO por ser un centro de atención medica de referencia nivel III.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cornay N, Davis R, Harris M, Rabin B, Small K, Johnson E, et al. Neuromyelitis Optica. In: Neuroinflammation [En línea]. Elsevier; 2011. p. 237–51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123849137000113>
2. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Jan;11:175628641876208.
3. Carnero Contentti E, Leguizamón F, Colla Machado PE, Alonso R. Neuromielitis óptica: actualización clínica y terapéutica. *Neurol Argentina* [En línea]. 2013 Oct;5(4):259_69. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1853002813000979>
4. Marrie RA, Gryba C. The Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica. *Int J MS Care* [En línea]. 2013 Oct 1;15(3):113–8. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/ijmsc/article/15/3/113/441100/The-Incidence-and-Prevalence-of-Neuromyelitis>
5. Vásquez J. Describir los estudios diagnósticos de neuromielitis óptica en los servicios de neurología de adultos de los Hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social de agosto del 2011 a diciembre 2015 (tesis de postgrado en línea) [En línea]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2017. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/4856/1/41748.pdf>
6. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. Part 2: ‘Spinal amaurosis’, or how it all began. *J Neuroinflammation*. 2019 Dec;16(1):280.
7. Lana-Peixoto MA. Devic’s neuromyelitis optica: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Mar;66(1):120–38.
8. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *RadioGraphics*. 2018 Jan;38(1):169–93.
9. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, Paul F. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2018 Oct;9

10. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Mohammadianinejad SE, Sahraian MA, Azimi AR, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:350–63.
11. Pache F, Wildemann B, Paul F, Jarius S. Neuromyelitis optica. *Fortschritte der Neurol · Psychiatr*. 2017 Apr;85(02):e1–e1.
12. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663–79.
13. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020 Jun;11.
14. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 2016 May;79(5):775–83.
15. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler J [En línea]*. 2015 Jun 28;21(7):845–53. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458515572406>
16. Lucchinetti CF. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002 Jul;125(7):1450–61.
17. Prame Kumar K, Nicholls AJ, Wong CHY. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res*. 2018 Mar;371(3):551–65.
18. Jarius S, Wildemann B. Devic's index case: A critical reappraisal – AQP4-IgG-mediated neuromyelitis optica spectrum disorder, or rather MOG encephalomyelitis? *J Neurol Sci*. 2019 Dec;407:116396.
19. Varley J, Taylor J, Irani SR. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology*. 2018 Apr;132:71–82.
20. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological Roles of Aquaporin-4 in Brain. *Physiol Rev*. 2013 Oct;93(4):1543–62.
21. Montani L. Lipids in regulating oligodendrocyte structure and function. *Semin Cell Dev Biol*. 2020 Sep;
22. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar;17(3):273.

23. R...Maneesh K. Misra, Vincent Damotte, and Jill A. Hollenbach The immunogenetics of neurological disease. *Immunology*, 2018 Apr; 153(4): 399–414. Published online 2017 Dec 11. doi: 10.1111/imm.12869
24. Zengotita BM. A Meta-Analysis of Neuromyelitis Optica Epidemiology in Latin American Nations. 2019;
25. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2015 Mar;84(11):1165–73.
26. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* [En línea]. 2015 Jul 14;85(2):177–89. Disponible en: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000001729>
27. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Nakashima I, Fujihara K. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum - The challenges on disease definition and pathogenesis. *Arq Neuropsiquiatr* [En línea]. 2014 Jun;72(6):44550. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000600445&lng=en&tlng=en
28. Barriga JD, del Portillo AR. Neuromyelitis optica: State of the art. *Salud Uninorte* [En línea]. 2007 Sep;23(2):204–19. Disponible en: <http://journals.lww.com/00041327-201809000-00019>
29. Awad A, Stuve O. Idiopathic Transverse Myelitis and Neuromyelitis Optica: Clinical Profiles, Pathophysiology and Therapeutic Choices. *Curr Neuropharmacol* [En línea]. 2011 Sep 1;9(3):417–28. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1570-159X&volume=9&issue=3&spage=417>
30. Carnero Contentti E, Hryb JP, Leguizamón F, Di Pace JL, Celso J, Knorre E, et al. Differential diagnosis and prognosis for longitudinally extensive myelitis in Buenos Aires, Argentina. *Neurol (English Ed)* [En línea]. 2017 Mar;32(2):99–105. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S217358081730024X>.
31. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* [En línea]. 2007 Jun;20(3):343–50. Disponible en: <http://journals.lww.com/00019052-200706000-00017>
32. Pandit L. Neuromyelitis optica spectrum disorders: An update. *Ann Indian Acad Neurol* [En línea]. 2015 Mar;18(5):11. Disponible en: <http://www.annalsofian.org/text.asp?2015/18/5/11/164816>

33. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* [En línea]. 2019 Jul 1;142(7):1858–75. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/142/7/1858/5519813>
34. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* [En línea]. 2012 Feb 28;78(9):665–71. Disponible en: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e318248dec1>
35. Majed M, Fryer JP, McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* [En línea]. 2016 Jun 20;3(3):e231. Disponible en:
<http://nn.neurology.org/lookup/doi/10.1212/NXI.0000000000000231>
36. Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, Fischer K, Wernecke K-D, Pache F, et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J* [En línea]. 2017 Jul 6;23(8):1092–103. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458516671203>
37. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* [En línea]. 2007 Feb 20;68(8):603–5. Disponible en: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000254502.87233.9a>
38. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. *JAMA Neurol* [En línea]. 2014 Mar 1;71(3):276. Available from:
<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2013.585>
39. Levin, M. H., Bennett, J. L., & Verkman, A. S. (2013). Optic neuritis in neuromyelitis optica. *Progress in Retinal and Eye Research*, 36, 159–171. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.03.001
40. B F Gh Popescu , V A Lennon, J E Parisi, C L Howe, S D Weigand, J A Cabrera-Gómez, K Newell, R N Mandler, S J Pittock, B G Weinshenker, C F Lucchinetti. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications PMID: 21368286, PMCID: PMC3068006, DOI: 10.1212/WNL.0b013e318214332c *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1229-37. Epub 2011 Mar 2
41. Mohammad Ali Sahraian, Ernst-Wilhelm Radue, Alireza Minagar. Neuromyelitis optica, clinical manifestations and neuroimaging features Mohammad Ali Sahraian · Ernst-Wilhelm Radue, Alireza Minagar, *Neurol Clin* 2013 Feb;31(1):139-52. PMID: 23186898, DOI: 10.1016/j.ncl.2012.09.010

42. Usmani N, Bedi G, Lam BL et al. Association Between Paroxysmal Tonic Spasms and Neuromyelitis Optica. 2012 Jan;69(1): 121-4.doi: 10.1001/archneurol.2011.832.
43. Kremer L, Mealy M, Jacob A et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients . Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients *Mult Scler J* 2013; 20: 843 – 7.doi: 10.1177/1352458513507822. Epub 2013 Oct 7.
44. Reyes MA, Viviana Á, Granados N, Ramírez SF. Spectrum of optic neuromyelitis in Colombia, first characterization clinical and radiological in three centers of Bogotá. *Acta Neurológica Colombiana* 2016;32(3):190–202.
45. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. VIEWS & REVIEWS International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. 2015. *Neurology*. 2016 Feb 2;86(5):491-2. doi:10.1212/WNL.0000000000002366
46. Marios C Papadopoulos, A S Verkman. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica *Lancet Neurol* 2012 Jun;11(6):535-44. Epub 2012 May 16. PMID: 22608667, PMCID: PMC3678971, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3.
47. Eduardo E Benarroch. Circumventricular organs: receptive and homeostatic functions and clinical implications *Neurology* 2011 Sep 20;77(12):1198-204. PMID: 21931109 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822f04a0.
48. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The immunology of neuromyelitis optica: current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2016;17(3):273.
49. Neto SP, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, et al. Evaluación del potencial evocado visual de inversión de patrón en pacientes con neuromielitis óptica. *Mult Scler* 2013; 19: 173-178.
50. Wei-Chia Tsao, Rong-Kuo Lyu, Long-Sun Ro, Ming-Fen Lao, Chiung-Mei Chen, Yih-Ru Wu, Chin-Chang Huang, Hong-Shiu Chang, Hung-Chao Kuo, Chun-Che Chu, Kuo-Hsuan Chang. Clinical correlations of motor and somatosensory evoked potentials in neuromyelitis optica PMID: 2542293 ,PMCID: PMC4244088, DOI: 10.1371/journal.pone.0113631
51. Bruna Garbugio Dutra, Antônio José da Rocha, Renato Hoffmann Nunes, Antônio Carlos Martins Maia Júnior Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis, *Radiographics*, Jan-Feb 2018;38(1):169-193 PMID: 2932033, DOI: 10.1148/rg.2018170141
52. Llarena González, C. “Neuritis óptica y mielitis recurrente.” in *Enfermedades desmielinizantes con afectación óptica y medular en la EM. (Madrid: rupo acción médica)*, 65–96. Available at: <http://www.monografiasesclerosismultiple.com>

53. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica Silvio P Neto, Regina MP Alvarenga, Claudia CF Vasconcelos, Marina P Alvarenga, Luiz C Pinto and Vera LR Pinto *Mult Scler* 2013 19: 173, originally published online 28 May 2012 DOI: 10.1177/1352458512447597 The online version of this article can be found at: <http://msj.sagepub.com/content/19/2/17>
54. Ilana Katz Sand,MD.Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders p. 864-896 June 2016, Vol.22, No.3doi: 10.1212/CON.0000000000000337
55. C. Constanzi, M. Matiello, C.F. Lucchinetti, B.G. Weinshenker, S.J. Pittock, J. Mandrekar, *et al.* Azathioprine - Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*, 77 (2011), pp. 659-666 <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822a2780> Medline.
56. J.H. Noseworthy, P.C. O'Brien, T.M. Petterson, J. Weis, L. Stevens, W.K. Peterson, *et al.* A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology*, 56 (2011), pp. 1514-1522 Medline.
57. 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) 264:2003–2009. doi:10.1007/s00415-0178590-0.
58. Gao F, Chai B, Gu C, Wu R, Dong T, Yao Y, Zhang Y. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol* (2019) 19:36.doi:10.1186/s12883-019-1261-2.
59. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, White OB, Broadley S, Lechner-Scott J, Vucic S, *et al.* Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2018) 89:127–137. doi:10.1136/jnnp-2017-316880
60. D.M. Wingerchuck, B.G. Weinshenker.The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease *Mult Scler*.18(2012), pp.5-10 <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512447262> | Medline
61. Cree BAC, Bennett JL, Weinshenker BG y col. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOMentum study of inebilizumab in NMOSD.*MultScler*.2021Feb4:1352458521988926.doi:10.1177/1352458521988926. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538237/>
62. Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Wallach AI, Tremblay M, Kister I. *Neurol Clin*. 2021 Feb;39(1):35-49. doi:10.1016/j.ncl.2020.09.003. Epub 2020 Nov 7.PMID: 33223088 Review

63. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al: Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 381 (7):614–625, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3.
64. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, Trial of Satralizumab in Neuromyelitis optica spectrum Disorder De Seze J. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi:10.1056/NEJMoa1901747.
65. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses Ingo Kleiter¹, Anna Gahlen¹, Nadja Borisow², Katrin Fischer American neurological association 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26.
66. Songwisit, S., Kosiyakul, P., Jitrapaikulsan, J. *et al.* Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 10, 16727 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73882-8>
67. B J Z Zhangbao , L Zhou ·L Wang , W J Huang , C B Zhao , J H Lu , C Quan Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated myelitis PMID: 32074775 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.004.
68. Hiroaki Yaguchi, Ken Sakushima, Ikuko Takahashi, Hiroaki Nishimura, Moemi Yashima-Yamada, Masakazu Nakamura, Kazufumi Tsuzaka, Yasunori Maruo, Toshiyuki Takahashi, Ichiro Yabe, Hidenao Sasaki. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder PMID: 23648715, DOI: 10.2169/internalmedicine.52.7885 Intern Med. 2013;52(9):969-72. Epub 2012 Mar 1.
69. Collongues, N., Ayme-Dietrich, E., Monassier, L., & de Seze, J. (2019). Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options. *Drugs*. doi:10.1007/s40265-018-1039-7 downloaded on 2019-01-1
70. Corinna Trebst , Sven Jarius, Achim Berthele, Friedemann Paul, Sven Schippling, Brigitte Wildemann, Nadja Borisow, Ingo Kleiter, Orhan Aktas, Tania Kümpfel, Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) PMID: 24272588, PMCID: PMC3895189, DOI: 10.1007/s00415-013-7169-7. *J Neurol*, 2014 Jan;261(1):1-16. Epub 2013 Nov 23
71. Ingo Kleiter, Anna Gahlen, Nadja Borisow, Katrin Fischer et.al Apheresis therapies for NMOSD attacks A retrospective study of 207 therapeutic interventions, American Neurological Association First published September 26, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000504>

72. Ingo Kleiter, MD,1 Anna Gahlen, BMed,1 Nadja Borisow, et al Neuromyelitis Optic : Evaluacion 871 attacks and 1153 treatment courser 2015 American Neurological Association, View this article online at wileyonlinelibrary.com. DOI: 10.1002/ana.24554
73. Su-Hyun Kim , In Hye Jeong , Jae-Won Hyun , AeRan Joung , Hyo-Jin Jo , Sang-Hyun Hwang , Sooin Yun , Jungnam Joo , Ho Jin Kim Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of FCGR3A Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab, JAMA Neurol 2015 Sep;72(9):989-95. PMID: 26167726, DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1276
74. Pietro Annovazzi , M Capobianco , L Moiola , F Patti , J Frau , A Uccelli , D Centonze , P Perini , C Tortorella , L Prosperini , G Lus , A Fuiani , M Falcini , V Martinelli , G Comi , A Ghezzi. Rituximab in the treatment of Neuromyelitis optica: a multicentre Italian observational study J Neurol 2016 Sep;263(9):1727-35. Epub 2016 Jun 10 PMID: 27286847 DOI: 10.1007/s00415-016-8188-y.
75. M Cohen , G Romero , J Bas , M Tichioni , M Rosenthal , R Lacroix , C Brunet , A Rico , J Pelletier , B Audoin , C Lebrun. Monitoring CD27+ memory B-cells in neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with rituximab: Results from a bicentric study, J Neurol Sci 2017 Feb 15;373:335-338.Epub 2017 Jan 10. PMID: 28131216,DOI: 10.1016/j.jns.2017.01.025.

VIII. ANEXO

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

CARACTERIZACION NMOSD EN EL SERVICIO DE NEUROLOGIA DE ADULTOS HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

Número de boleta: _____

Número de expediente clínico _____

1. Características demográficas

Edad (Años cumplidos): _____

Sexo: F _____ M _____

Etnia: Ladino _____ Indígena _____ Negro _____ Blanco _____

Residencia: Urbano _____ Rural _____

Departamento: _____ Municipio _____ Lugar de Origen _____

Síntomas al Inicio del Cuadro _____

EDSS al inicio del cuadro clínico _____

Curso de los síntomas:

Recurrente _____ Monofásico _____ primaria progresiva _____

Forma de presentación clínica:

Neuritis óptica _____

Mielitis aguda _____

Síndrome área de postrema _____

Síndrome de tallo cerebral agudo _____

Narcolepsia sintomática _____

síndrome clínico Diencefálico agudo _____

Síndrome cerebral sintomático _____

RNM Cerebral, lesiones desmielinizantes

Sustancia blanca _____

Hipotálamo _____

Tálamo _____

Cuerpo Calloso _____

Mesencéfalo _____

Puente _____

Bulbo raquídeo _____

Área de postrema _____

Cerebelo _____

Periventriculares:

Cuarto ventrículo _____

Tercer ventrículo _____

Ventrículos laterales _____

RNM Orbitas

Unilateral _____

Bilateral _____

Derecho _____

Izquierdo _____

Quiasma óptico _____

RNM de Medula Espinal:

Segmentos medulares tomados en RNM: _____

Cervicales _____

Torácicas _____

Lumbares _____

Cérvico-torácicas _____

Toraco-lumbares _____

Medulares centrales _____

Medulares periféricas _____

Longitudinales segmentarias _____

Anti-AQP4 Sérico positivo _____ Negativo _____

Anti-Mog Sérico Positivo _____ Negativo _____

Pruebas Neurofisiológicas

PEV Normal _____ Anormal _____ sin estudio _____

PESS Normal _____ Anormal _____ sin estudio _____

1. Tratamiento

Tratamiento administrado: _____

Anexo 2. Escala de discapacidad funcional extendida

EDSS

0 = Examen neurológico normal (todos los grados 0 en Sistemas funcionales [FS]).

1.0 Sin discapacidad, signos mínimos en un FS (grado 1 excluyendo el grado).

1.5 Sin signos mínimos de discapacidad en más de uno FS (más de un grado 1 excluyendo Cerebral grado 1).

2.0 Discapacidad mínima en un FS (un FS grado 2, otros 0 o 1).

2.5 Discapacidad mínima en dos FS (dos FS grado 2, otros 0 o 1).

3.0 Discapacidad moderada en un FS (un FS grado 3, otros 0 o 1), o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres / cuatro FS grado 2, otros 0 o 1) aunque totalmente ambulatorio.

3.5 Totalmente ambulatorio pero con discapacidad moderada en un FS (un grado 3) y uno o dos FS grado 2; o dos FS grado 3; o cinco FS grado 2 (otros 0 o 1).

4.0 Totalmente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, y alrededor de 12 horas al día a pesar de discapacidad relativamente grave que consta de una FS grado 4 (otros 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los anteriores pasos. Capaz de caminar sin ayuda o descansar un poco. 500 metros.

4.5 Totalmente ambulatorio sin ayuda, de pie gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, puede de lo contrario, tiene alguna limitación de actividad completa o requieren asistencia mínima; caracterizado por discapacidad relativamente severa, que generalmente consiste en un FS grado 4 (otros 0 o 1) o combinaciones de grados menores que exceden los límites de pasos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso por unos 300 metros.

5.0 Ambulatorio sin ayuda ni descanso durante aproximadamente 200 metros discapacidad lo suficientemente grave como para actividades diarias (p. ej., trabajar todo el día sin Provisiones especiales). (Los equivalentes habituales de FS son un grado 5 solo, otros 0 o 1; o combinaciones de grados menores que generalmente exceden las especificaciones para el paso 4.0.)

5.5 Ambulatorio sin ayuda ni descanso durante aproximadamente 100 metros discapacidad lo suficientemente grave como para excluir actividades diarias completas. (Los equivalentes habituales de FS son un grado 5 solo, otros 0 o 1; o combinaciones de grados menores que generalmente exceden los para el paso 4.0.)

6.0 = Asistencia constante intermitente o unilateral (bastón, muleta o aparato ortopédico) requerido para caminar 100 metros con o sin descanso. (Usual Los equivalentes FS son combinaciones con más de dos FS grado 3+.)

6.5 = Asistencia bilateral constante (bastones, muletas, o aparatos ortopédicos) necesarios para caminar unos 20 metros sin descansar. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones con más de dos grados FS 3+.)

7.0 Incapaz de caminar más allá de unos 5 metros incluso con ayuda, esencialmente restringida a silla de ruedas; ruedas autónomas en silla de ruedas estándar y traslados solos; arriba y alrededor en w / c unas 12 horas a día. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones con más de un FS grado 4 +; muy raramente, piramidal grado 5 solo.)

7.5 = Incapaz de dar más de unos pocos pasos; restringido a silla de ruedas; puede necesitar ayuda en transferir; rueda por sí mismo pero no puede seguir adelante silla de ruedas estándar un día completo; Podría requerir silla de ruedas motorizada. (Equivalentes habituales de FS son combinaciones con más de un FS grado 4+.)

8.0 = Esencialmente restringido a la cama o silla o paseado en silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama sí mismo gran parte del día; conserva muchos cuidados personales funciones; generalmente tiene un uso eficaz de los brazos. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones, generalmente de grado 4 + en varios sistemas).

8.5 = Esencialmente restringido a la cama la mayor parte del día; tiene algún uso eficaz de los brazos; retiene algo funciones de autocuidado. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones, generalmente 4 + en varios sistemas).

9.0 = Paciente indefenso en cama; puede comunicarse y comer. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones, mayormente grado 4 +.)

9.5 = Paciente en cama totalmente indefenso; incapaz de comunicarse con eficacia o comer / tragar. (Usual Los equivalentes de FS son combinaciones, casi todos grados 4 +.)

10. = Muerte por EM

Anexo 3. Abreviaturas.

Ac: Anticuerpos.
AQP4: Aquaporina-4
AV: Agudeza visual
AZA: Azatioprina
BOC: Bandas oligoclonales
CBA: Cell-based assay
CRION: Neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica
DIS: Diseminación en tiempo
DIT: Diseminación en espacio
EDSS: Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (escala de discapacidad).
EM: Esclerosis múltiple
EMAD: Encefalomiелitis aguda diseminada.
Gd: Gadolinio
Ig: Inmunoglobulina
IGIV: Inmunoglobulinas intravenosas
MCF: Micofenolato
MP: Metilprednisolona
MOG: Glicoproteína de la mielina oligodendrocitaria
MT: Miелitis transversa
MTLE: Miелitis transversa longitudinalmente extensa
NMO: Neuromiелitis óptica
NMOSD: Trastornos del espectro de NMO
NO: Neuritis óptica
NOB: Neuritis óptica bilateral
NOR: Neuritis óptica recurrente
NORI: Neuritis óptica recurrente idiopática
OCT: Tomografía de coherencia óptica
PLEX: Recambio plasmático.
PO: Prednisona oral
RION: Neuropatía óptica idiopática recurrente
SB: Sustancia blanca
RM: Resonancia magnética
RTX: Rituximab
SG: Sustancia gris
SNC: Sistema nervioso central

PERMISO PARA COPIAR

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **“CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON NEUROMIELITIS ÓPTICA EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS”** para pronósticos de consulta académica, sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.

