

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“Trastornos del Espectro de la Neuromielitis Óptica en el
Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo ESSALUD Arequipa entre 1995- 2015”**

TESIS PRESENTADA POR:

ANGEL ANTHONY SILVA TICONA


Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AREQUIPA – PERU

2016

DEDICATORIAS

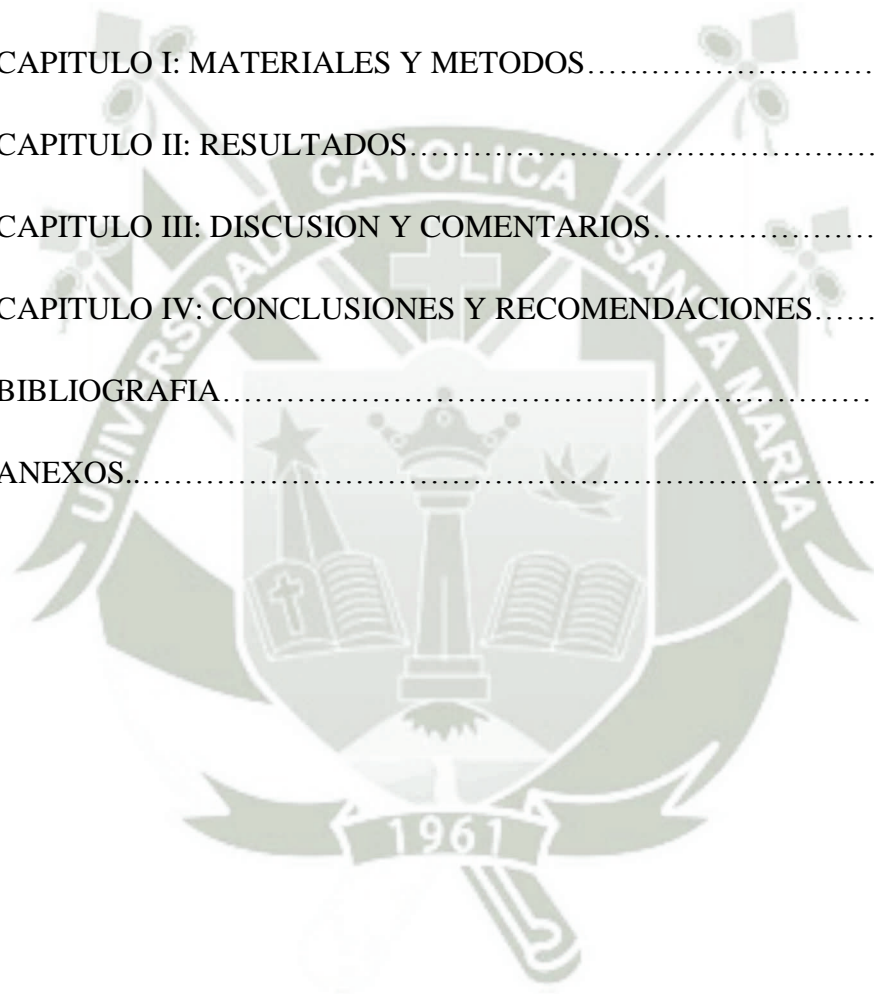
A mis padres por su amor incondicional, estar a mi lado brindándome su apoyo y por su ejemplo de constancia, responsabilidad y fortaleza



A la Dra. María Luz Castañeda Aguilar por su Ayuda y confianza para el desarrollo de este trabajo

INDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCION.....	5
CAPITULO I: MATERIALES Y METODOS.....	9
CAPITULO II: RESULTADOS.....	13
CAPITULO III: DISCUSION Y COMENTARIOS.....	28
CAPITULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	42
ANEXOS.....	46



RESUMEN

Se realizó el siguiente trabajo de forma descriptiva y corte transversal, cuyo propósito fue determinar los factores relacionados con la Neuromielitis Óptica y catalogada en este último decenio como Trastornos del Espectro de la Neuromielitis Óptica, atendidos en el Hospital Carlos Alberto Seguin Espinosa de EsSalud Arequipa.

La frecuencia de casos fue de 18 pacientes, se revisaron las historias clínicas y se aplicó una ficha para recolectar los datos pertinentes, para la elaboración del trabajo, se tomó como criterios diagnósticos los últimos datos por el consenso internacional para el espectro de la Neuromielitis Óptica 2015.

Resultados: 18 pacientes cumplieron criterios de inclusión, la edad promedio fue de 41.4 años, la relación mujer / hombre fue de 8:1; 13 pacientes tuvieron un curso recurrente; 50% AQP4 positivo y 22.2% AQP negativo, el promedio entre las manifestaciones clínicas y la primera recaída fue de 24.4 meses, las secuelas más frecuentes es la paraparesia.

Conclusión: Este es el primer estudio que se realiza en nuestro medio. La NMOSD es una enfermedad más agresiva e incapacitante que otras enfermedades desmielinizantes

PALABRA CLAVE: TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA, CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS, RESONANCIA MAGNETICA, AQP4

ABSTRACT

The following work descriptively and cross-section was performed, whose purpose was to determine the factors associated with neuromyelitis optica and cataloged in the last decade as Spectrum Disorders of neuromyelitis optica, treated at the Hospital Carlos Alberto Seguin Espinosa EsSalud Arequipa.

The frequency of cases was 18 patients, medical records revisaros and a card applied to collect the relevant data for the preparation of the work, taken as diagnostic criteria the latest data by international consensus for the spectrum of neuromyelitis Optics 2015.

Results: 18 patients fulfilled inclusion criteria, the average age was 41.4 years, the male / female ratio was 8: 1; 13 patients had a recurrent variety; AQP4 50% positive and 22.2% negative AQP, the average of the clinical manifestations and the first relapse was 24.4 months, the most frequent sequelae is paraparesis.

Conclusion: This is the first study performed in our city. The NMOSD is a more aggressive and debilitating disease that other demyelinating diseases

KEYWORD: SPECTRUM DISORDERS OF NEUROMYELITIS OPTICA, EPIDEMIOLOGICAL FEATURES, MAGNETIC RESONANCE IMAGING, AQP4

INTRODUCCION

La patología de la medula espinal y del nervio óptico, puede ser causada por múltiples etiologías, algunas de ellas pueden ser muy graves, incluso potencialmente letales si no las diagnosticamos a tiempo. Estas pueden provocar que sometamos a nuestros pacientes a un sobre exceso de pruebas complementarias, para llegar a un diagnóstico más preciso, con el fin de evitar iatrogenias en el resto de procedimientos. La forma de evitar estos problemas, comienza con una orientación del cuadro clínico, en el momento agudo es fundamental, ya que permite optimizar las pruebas complementarias, las interconsultas y la planificación de los próximos pasos pero todo nuestro andar, pero debe ser direccionado por protocolos, claros aplicables en nuestro medio, para llegar a un diagnóstico lo más preciso y rápido posible, para aplicar el tratamiento más correcto y evitar o atenuar el proceso y disminuir las secuelas y complicaciones (1).

En los últimos años, los Trastornos del espectro de la Neuromielitis Óptica, se ha convertido en una de las enfermedades con más atención, en la especialidad de neurología, esto se debió en parte al descubrimiento de examen auxiliares que ayudaron a diferenciar esta patología de otras, con las que se clasificaba o en las que se incluía, y qué traía consigo resultados no tan satisfactorios como se esperaba. Conforme se fue creciendo en el conocimiento de esta enfermedad, se empezaron a emitir una serie de criterios para ayudar a un diagnóstico más preciso y rápido. Es entonces que se creó en EEUU , con participación de la Clínica Mayo, un “panel Internacional para el diagnóstico de la Neuromielitis Óptica” , con el fin de reunir todos los criterios diagnósticos existentes, hasta la fecha, sacar un consenso único, para

poder alinearlos a la clínica contemporánea y proveer una plataforma para el diagnóstico más certero y para proyectarlo a futuras investigaciones, dado que todavía quedan incógnitas, saliendo del consenso su nueva denominación como “Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica” (2).

Por ser una patología en constante cambio, últimamente desligada de otras donde fue considerada, así mismo por el avance incesante de la ayuda diagnóstica que es más precisa. A pesar de su creciente interés en los estudios de la NMO, nuestro conocimiento sobre esta enfermedad es todavía escaso y nuestro conocimiento sobre la epidemiología de la NMO en muchas partes del mundo sigue siendo muy limitado. Aun no se conoce el verdadero número de casos, probablemente porque muchos de ellos nunca fueron diagnosticados y algunos fueron mal diagnosticados como otra patología (3).

Los Trastornos del espectro de la Neuromielitis Óptica es una enfermedad neurológica, con una frecuencia de presentación muy baja, aunque existen informes diversos, manifiestan que entre 1 a 4 personas por 100000 habitantes puede padecer de esta patología, y que apropiadamente entre el 25 al 33% de ellos puede fallecer. En cuanto a las secuelas que puede dejar, son generalmente la ceguera y la alteración de la movilidad de las extremidades, lo que conlleva a una dependencia casi total, en personas que generalmente se encuentran entre los 30 a 50 años, en los que se considera que es la mejor etapa productiva, muchos de ellos sustento de su familia. Son pocos los casos pero su repercusión individual, familiar y social es fuerte, marca de por vida el núcleo de manera grave, esto es lo que llevó a realizar este trabajo de investigación, para conocer lo mas posible este padecimiento e investigar su presentación en el Perú, de la que no existe mayor

trabajo publicado, en Colombia, Brasil, México y Cuba están dándole mayor importancia actual (4).

En nuestro medio donde el cuadro clínico es fundamental, se convierte en algunas ocasiones como único medio para llegar al diagnóstico, más si conocemos, que no todas, las instituciones presentan ayuda diagnóstica que nos puedan aportar el diagnóstico que sugerimos, como en el caso de la RMN, además las instituciones hospitalarias, en la actualidad, no cuentan con los medios para efectuar una prueba inmunológica para los anticuerpos contra la Aquaporina 4 para ayudar a confirmar la NMO, generalmente el paciente es el que tiene que correr con los gastos del examen, lo que dificulta en muchos casos no solo el diagnóstico, sino sobre todo un tratamiento temprano y así evitar mayor daño. Aquí radica la importancia de los últimos criterios diagnósticos donde consideran a esta prueba inmunológica tanto si es positiva, negativa o si se desconoce el resultado, aumentando los criterios clínicos de diagnóstico (5)

Para brindar una mejor calidad de atención al paciente se debe aplicar estos criterios, por todos los médicos que manejen estos pacientes, al igual que la clínica, de modo que se puede estandarizar criterios, para que en el futuro se tengan reportes más preciso, valederos (que no tengan sesgo de información) sobre todo epidemiológica, clínicos y laboratorial, todo lo anterior justifica la elaboración del trabajo.

Motivado por lo anterior, el estudio se llevó a cabo en 18 pacientes adultos atendidos en el servicio de Neurología del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo de EsSalud de Arequipa, en la que se atienden paciente asegurados, cuenta con algunos recursos para diagnosticar y tratar esta enfermedad, no cuenta con examen inmunológico para el

padecimiento en cuestión, este análisis lo realiza el paciente en forma particular.

El objetivo del siguiente estudio fue determinar la frecuencia de los factores epidemiológicos más destacados según los trabajos en pacientes con NMOSD y a su vez presentar la clínica, examen de laboratorio, tratamiento recibido y secuelas y compararlo con estudios y determinar su presentación local de la patología.



CAPITULO I

MATERIAL Y METODOS

1.1- TECNICAS

Se revisaron Historias clínica y exámenes auxiliares las cuales fueron catalogadas y expuestas en variables que luego fueron avaladas para conformar los cuadros de estudio.

1.2- INSTRUMENTOS

Los medios para obtener la información acerca de los Trastornos del espectro de la Neuromielitis óptica en la Historia clínica, de las cuales se transcribieron los datos en fichas elaboradas previamente bajo supervisión, para posteriormente confeccionar los cuadros a discusión.

Para considerar a los pacientes en este trabajo, se realizó el estudio de la Historia clínica y se verifico que califiquen según los últimos criterios diagnósticos como NMO o NMOSD. Por lo que se verifico el cuadro clínico y se identificó los exámenes de ayuda diagnostica más mencionados (RMN y NMO4-IgG), sin descartar otros, aunque de menos importancia en el diagnóstico de la enfermedad.

Los cuadros obtenidos se colocaron en fichas para poder ingresar a comparación con otros trabajos de preferencia de América Latina y luego, de otros continentes, de esta manera obtendremos un comportamiento de la patología en nuestro medio.

2. CAMPO DE VERIFICACION

2.1 UBICACIÓN ESPACIAL

El estudio de investigación fue realizado en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo de EsSalud, que está ubicada en la calle Peral s/n, en el Distrito de Arequipa, en la Provincia de Arequipa, Departamento de Arequipa y Región Arequipa.

2.2 UBICACIÓN TEMPORAL

Se trató de un estudio de tipo retrospectivo cuya realización comprendió el periodo de enero 1995 a diciembre 2015.

2.3 UNIDAD DE ESTUDIO

2.3.1- Universo

Estuvo conformada por todas las Historias Clínicas del servicio de Neurología del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, con el diagnóstico de Neuromielitis Óptica o Trastorno del espectro de la Neuromielitis Óptica, las que suman 18 historias clínicas en total.

2.3.2- Muestra

Se trabajó con el universo de las historias clínicas de los pacientes, donde no hubo necesidad de muestra representativa.

Criterios de inclusión.

Toda historia clínica con el diagnóstico de Neuromielitis óptica o Trastorno del espectro de la Neuromielitis Óptica del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo entre enero 1995 a diciembre 2015.

Criterios de exclusión:

Todo historia clínica de paciente con diagnóstico de Trastorno del espectro de la Neuromielitis Óptica del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo entre enero 1995 a diciembre 2015, que no cumplan con criterios diagnósticos para Trastorno del espectro de la Neuromielitis Óptica.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS.**3.1 ORGANIZACIÓN**

- Después de que el proyecto fue aprobado se solicitó al Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, la autorización para realizar el estudio en dicho Hospital.
- El investigador acudió en diferentes días a los archivos del Hospital Nacional del Sur Carlos Alberto. Seguin Escobedo, para recolectar los datos de la historia clínicas correspondientes.
- Los datos fueron registrados en la ficha de recolección de datos elaborada para este estudio.
- Terminada la recolección de datos se realizó la base de datos en el Programa Excel y el análisis estadístico.
- Luego se elaboró el informe final.

3.2 RECURSOS**Humanos:**

El investigador: Ángel Anthony Silva Ticona.

Alumno de la Facultad de Medicina Humana de la
Universidad Católica de Santa María.

Tutora: Dra Maria Luz Castañeda Aguilar, Medico

Neurólogo Asistente del Servicio de Neurología
del Hospital Nacional de Su Carlos Alberto Seguin
Escobedo..

Instituciones:

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Hospital Nacional Del Sur Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa.

Materiales:

Material de escritorio, computadora, paquete estadístico.

Financieros:

Autofinanciamiento.

3.3 VALIDACION DEL INSTRUMENTO

El instrumento fue elaborado por el investigador contando con la valiosa colaboración de la Tutora, se realizó la aplicación correcta del último protocolo para el diagnóstico de Trastornos del espectro de la Neuromielitis Óptica

3.4 CRITERIOS O ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS.

Para el análisis se utilizó métodos estadísticos. Para el sistema de datos, se empleó la hoja de cálculo Excel 2013. Los resultados son presentados en cuadros.



CUADRO N° 1

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA: EDAD
Y SEXO EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN**

ESCOBEDO. ESSALUD AREQUIPA

EDAD		11- 20	21- 30	31- 40	41- 50	51- 60	61- 70	71+	TOTAL	%
SEXO	F	1	4	4	5	1	1		16	88.89
	M				1			1	2	11.11
TOTAL		1	4	4	6	1	1	1	18	100.00
%		5.56	22.22	22.22	33.33	5.56	5.56	5.55	100	100.00

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Promedio de edad 41,4

p=0,482

Coefficiente Spearman de < 0,478

Se observa en el cuadro que el mayor porcentaje de casos se encuentra entre las edades comprendidas de 21 años y 50 años, lo que representa el 77.78%. Con un promedio de edad de 41.4 años. Además el sexo predominante es el femenino con el 88.89%.

No hay relación entre el sexo y la edad

CUADRO N° 2

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
LUGAR DE PROCEDENCIA EN EL HOSPITAL CARLOS
ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO. ESSALUD AREQUIPA**

REGIÓN	PROCEDENCIA	PACIENTES	TOTAL	PORCENTAJE
COSTA	MOLLENDO	1	5	27.78
	CAMANA	2		
	HUANCARQUI	1		
	TACNA	1		
SIERRA	PUNO	5	13	72.22
	AREQUIPA	5		
	COTAHUASI	1		
	AYACUCHO	1		
	APURIMAC	1		
TOTAL		18	18	100

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Se evidencia en el cuadro, que todos los pacientes fueron peruanos, sin origen extranjero, que el 72.22% procede de la sierra del país zona sur, portadores de esta enfermedad.

CUADRO N° 3

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
VARIEDAD CLINICA Y SEXO EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO
SEGUIN ESCOBEDO. ESSALUD****AREQUIPA**

SEXO		Femenino	Masculino	Total	%
VARIEDAD CLINICA	Monofásico	4	1	5	27.78
	Recurrente	12	1	13	72.22
TOTAL		16	2	18	100.00
%		88.89	11.11	100.00	100.00

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Se observa en el cuadro que predomina la variedad recurrente con un 72.22% de los casos. Además se evidencia que en los 13 pacientes con la variedad recurrente 12 fueron del sexo femenino (92.31%).

CUADRO N° 4

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
VARIEDAD CLINICA Y RESULTADO DE AQP EN EL HOSPITAL
CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO. ESSALUD AREQUIPA**

VARIEDAD	MONOFASICO	RECURRENTE	TOTAL	%
AQP POSITIVO	1	8	9	50.00
AQPNEGATIVO	3	1	4	22.22
AQP NO SE HIZO	1	4	5	27.78
TOTAL	5	13	18	100.00

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Se observa en el cuadro que se obtuvo AQP4 solo en 13 pacientes, siendo positivo en el 50% del total de los 18 pacientes, siendo más frecuente en la variedad de recurrencia.

CUADRO N° 5**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
COMPROMISO DE ORGANOS AL INICIO DE LA ENFERMEDAD, EN EL
HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO. ESSALUD****AREQUIPA**

	Con Cerebral	Sin Cerebral	TOTAL	%
Nervio Óptico	0	6	6	33.33
Medula	1	9	10	55.55
No NO, No MED	1	0	1	5.56
Si NO, si MED	1	0	1	5.56
	3	15	18	100.00

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el cuadro se evidencia que el 55% de los pacientes cursaron con compromiso medular, de los cuales solo un 5.56% tenía asociado compromiso cerebral (un caso). En la forma de neuritis óptica corresponde el 33.33%, sin compromiso cerebral asociado.

CUADRO N° 6

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
SINTOMAS Y SIGNOS A NIVEL DEL NERVIO OPTICO AL INICIO DE
LA ENFERMEDAD, EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN
ESCOBEDO. ESSALUD AREQUIPA**

SINTOMAS Y SIGNOS	TOTAL	%
Dolor ocular	7	38.88
Disminución de agudeza visual	7	38.88
Amaurosis	6	33.33

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Se evidencia que de los 18 pacientes en estudio, el 38.89 % presentaron dolor ocular y disminución de la agudeza visual

CUADRO N° 7

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
SINTOMAS Y SIGNOS A NIVEL DE MEDULA ESPINAL AL INICIO DE
LA ENFERMEDAD, EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ES-
COBEDO. ESSALUD AREQUIPA**

SINTOMAS Y SIGNOS	TOTAL	%
Disminución de sensibilidad	11	61.11
Cuadriplejía	1	5.56
Cuadriparesia	1	5.56
Paraplejía	7	38.89
Paraparesia	2	11.11
Hemiparesia	1	5.56
Monoparesia	1	5.56
Retención urinaria	10	55.56

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Del total de pacientes en estudio se evidenció que disminución de sensibilidad se presentó en el 61.11%, de retención urinaria en el 55.56 % y paraplejía en el 38.89% como valores más destacados.

CUADRO N° 8

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
SINTOMAS Y SIGNOS A NIVEL CEREBRAL AL INICIO DE LA ENFER-
MEDAD, EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO.
ESSALUD AREQUIPA**

SINTOMAS Y SIGNOS	N° de pacientes	%
Hipo	2	11.11
Depresión respiratoria	2	11.11

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En este cuadro, nos dice que solo el 11.11 % de los pacientes en estudio presentaron compromiso cerebral, síntomas de hipo y depresión respiratoria, que evidencia lesión del área Postrema.

CUADRO N° 9

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
ORGANOS AFECTADOS EN LA RECAIDA DE LA ENFERMEDAD, EN EL
HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO. ESSALUD**

AREQUIPA

	Con Cerebral	Sin Cerebral	TOTAL	%
NO	0	1	1	7.69
MEDULA	2	2	4	30.77
No NO No MED	0	0	0	0
Si NOsiMED	0	8	8	61.54
	2	11	13	100.00

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el cuadro se observa que en el 61.54% se afectó tanto el nervio óptico como la médula, seguido de compromiso medular asociado o no a lesión cerebral en el 30.77%

CUADRO N° 10

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
SINTOMAS Y SIGNOS A NIVEL DEL NERVIO OPTICO EN LAS RE-
CAIDAS DE LA ENFERMEDAD, EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO
SEGUIN ESCOBEDO. ESSALUD AREQUIPA**

SINTOMAS Y SIGNOS	N° de pacientes	%
Dolor ocular	9	69.23
Disminución de agudeza visual	9	69.23
Amaurosis	3	23.08

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el cuadro se evidencia que de todos los pacientes (13) que tuvieron recurrencia de la enfermedad en el 69.23 % presentaron dolor ocular y disminución de la agudeza visual

CUADRO N° 11**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA:
SINTOMAS Y SIGNOS A NIVEL DE MEDULA ESPINAL EN LAS RECAI-
DAS DE LA ENFERMEDAD, EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SE-
GUIN ESCOBEDO. ESSALUD AREQUIPA**

SINTOMAS Y SIGNOS	N° de pacientes	%
Disminución de sensibilidad	10	76.92
Cuadriplejía	1	7.69
Cuadriparesia	5	38.46
Paraplejía	3	23.08
Paraparesia	6	46.15
Hemiparesia	2	15.38
Monoparesia	1	7.69
Retención urinaria	10	76.92

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el cuadro se evidencia que de los 13 pacientes con recaídas, en el 76.92% el síntoma principal fue la disminución de sensibilidad y retención urinaria, seguida de paraparesia en el 46.15% y cuadriparesia en el 38.46%

CUADRO N° 12

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICO:
SINTOMAS Y SIGNOS A NIVEL CEREBRAL EN LAS RECAIDAS DE LA
ENFERMEDAD, EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCO-
BEDO. ESSALUD AREQUIPA**

SINTOMAS Y SIGNOS	N° de pacientes	%
Hipo	1	7.69
Vómitos	1	7.69
Depresión respiratoria	1	7.69

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el cuadro se expresa que de los 13 pacientes con recaídas solo un paciente presentó hipo, vómitos y el signo más comprometedor la depresión respiratoria en el 7.69%.

CUADRO N° 13

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA: RELACION
ENTRE RMN MEDULAR Y AQP4 EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SE-
GUIN ESCOBEDO. ESSALUD AREQUIPA**

AQP4	POSITIVO	NEGATIVO	NO SE HIZO	TOTAL	%
RESONANCIA MEDULAR NORMAL	1			1	5.56
RESONANCIA MEDULAR PATOLÓGICO	8	4	5	17	94.44
TOTAL	9	4	5	18	100.00
	50.00	22.22	27.78	100.00	

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el cuadro se evidencia que del total de pacientes en estudio el 94.44 % fueron patológicos en la RNM de medula espinal, compatible con la enfermedad. En comparación con la prueba de AQP4 en la que en el 50% fue positiva para la patología en estudio.

Cabe aclarar que el 27.78% no pudo realizarse la prueba de AQP4

CUADRO N° 14

**TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA: RE-
LACION ENTRE LA ESCALA DE EDSS Y EL NÚMERO DE RECAIDAS DE
LOS PACIENTES EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCO-
BEDO. ESSALUD AREQUIPA**

EDSS FINAL	3	4.5	6	7.5	8	9.5	10	TOTAL
1 recaída	1	0	0	0	0	1	0	2
2 recaída	1	0	0	0	1	0	0	2
3 recaída	2	1	1	0	0	0	1	5
4 recaída	0	0	0	1	0	0	0	1
5 recaída	0	0	1	0	0	0	0	1
6 recaída	0	0	1	0	0	0	0	1
7 a más recaída	0	0	0	0	1	0	0	1
	4	1	3	1	2	1	1	13

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el cuadro se evidencia que el 61.54% se encuentran afectados, algunos de ellos son incapaces de caminar, requieren ayuda constante y otros están limitados a una silla de ruedas, andador, cama y fallecidos (EDSS >6.0)

CAPITULO III

DISCUSION Y COMENTARIOS

Todos los estudios sobre Trastornos del espectro de la Neuromielitis Óptica concuerdan en que es una enfermedad inmunológica, diferente a la Esclerosis Múltiple; se están averiguando componentes inmunológicos que causan esta patología, lo que nos queda por descubrir en nuestro medio es si éste cuadro cumple con los estudios difundidos por los especialistas en este campo, ya que en nuestro medio es muy poco lo esclarecido en cuanto a su distribución epidemiológica, su cuadro clínico y si los exámenes de ayuda diagnóstica son tan efectivos como lo describen otros autores.

Si bien es cierto que esta enfermedad es poco frecuente, además que produce una serie de alteraciones en el sistema nervioso central que trae consigo discapacidad permanente en algunas ocasiones y en otras provoca la muerte, los pacientes que padecen esta patología tienen el mismo derecho que otros pacientes con patologías más renombradas de recibir un tratamiento justo, un diagnóstico preciso y una ayuda para sus secuelas, pues se ha visto que detrás de este paciente hay otros que dependen de él y sufren con el paciente.

En el **Cuadro N°1** Se observó el mayor porcentaje de casos se encuentra en las edades comprendidas entre los 21 años y 50 años, lo que representa el 77.78%. Con un promedio de edad de 41.4 años. Además el sexo predominante es el femenino con el 88.89%.

En los estudios llevados a cabo en Colombia en 2013 con la finalidad de incorporar AQP4-IgG como ayuda diagnóstica, con la participación del Instituto de Evaluación tecnológica en Salud, Rosselli et al.

encontró que de un total de 246 pacientes, la frecuencia de enfermedad de NMOSD entre las edades de 30 y 50 años de edad, fue del 50.63% y entre 25 y 55 años aumenta a 67.12% (6)

Carnero et al. En su estudio se encontró franco predominio en mujeres con el 86%, con edad promedio de 34 años y su espectro es 9 veces más prevalente en mujeres que en varones. (7)

Gracia et al. encontró en su trabajo la relación mujer: hombre fue de 2.3:1. (8)

Sánchez et al. en su estudio de 167 pacientes, el 69.46 correspondían a mujeres, con una relación promedio de 3-4 a 1 (mujer/hombre), el trabajo se llevó a cabo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. (9)

En otro trabajo realizado para la evaluación de tratamiento de la NMOSD, Manabu Araki et al. encontró que el 85% de los pacientes fueron de sexo femenino, con una relación de 6 a 1 y el promedio de edad fue de 37 años con mayor incidencia entre los 30 y 50 años de edad. (10)

Ramnath et al. En este estudio para valorar el tratamiento, se encontró una mayor porcentajes en mujeres 77.78%, las edades comprendidas en este estudio fueron entre 38 y 74 años, con un promedio de edad de 54.8 años. (11)

Anu Jacob et al. En este trabajo, en 24 pacientes se encontró un predominio femenino 79.17%. El promedio de edad en 56 años, con rangos de de 37 a 44 años. (12)

Jarius et al. en un estudio que comprendió a 261 pacientes, se encontró mayor frecuencia en el sexo femenino, con una relación de mujeres / varones de 8,68 /1, el promedio de edad abarcó desde menores de 1 año a 73 años con una media en edad de 46 años (13)

Todos los estudios anteriormente descritos guardan relación con nuestro trabajo.

En el **Cuadro N°2** todos los pacientes fueron peruanos, sin origen extranjero, que el 72.22% procede de la sierra del país zona sur, portadores de esta enfermedad.

Estudios epidemiológicos iniciales han sugerido diferencias basadas en el origen étnico de la genética de los pacientes con NMO. Sin embargo, hasta ahora se han identificado determinantes genéticos específicos de la enfermedad de NMO. La base genética de estas diferencias étnicas no se entiende bien, pero el sistema humano antígeno leucocitario (HLA) sigue siendo un candidato obvio. El papel de las influencias ambientales en la etiopatogenia de NMO no se ha establecido. Se necesitan estudios de migración para explorar si el riesgo es mutable con la migración y cómo esto se relaciona con la edad de la migración (14)

No se han encontrado estudios relacionados con la procedencia de esta enfermedad por lo que se debe investigar dicha relación

En el **Cuadro N°3** se observó que predomina la variedad recurrente con un 72.22% de los casos. Además se evidencia que en los 13 pacientes con la variedad recurrente 12 fueron del sexo femenino (92.31%) corresponden al sexo femenino.

Fredemann et al. En su estudio, multicentrico, se encontró que en pacientes de origen Japonés, se halló que la NMOSD recurrente fue de 85% y monofásico del 15%. En Afrocaribeños solo se describe una variedad recurrente en el 100%. En los Pacientes Caucasicos el curso recurrente se presentó en el 82% y el curso monofásico en el 18% y en Ingleses la recurrencia fue de 86% y 14% monofásicos. (15)

Según la serie de la Clínica Mayo, es más frecuente la forma recurrente en el 80-90% que la monofásica, siendo más frecuente en mujeres y a mayor edad. La recurrencia a los tres años es del 60%. (16)

Los dos estudios anteriores guardan relación con nuestro trabajo

En el **Cuadro N° 4** se obtuvo AQP4 en 13 pacientes, siendo positivo en el 50% del total de los 18 pacientes, siendo más frecuente en la variedad de recurrencia.

Miho Akaza et al. en su trabajo realizado de 104 pacientes, se encontró AQP4-IgG positivo en el 71% y negativo en el 29%. (17)

En un trabajo Argentino, Carnero et al. encontraron positividad inmunológica en 77% de los pacientes en los que se realizó dicho examen, en 2 pacientes no se realizó por falta de recursos. En el 33.33 % fue positivo en la variedad monofásico y en la recurrencia fue de 66.67% (7)

Aunque no existen muchos estudios al respecto, al parecer tiene gran influencia a que la mayoría de casos sean recurrentes, lo que aumenta la positividad de los mismos como en el trabajo anterior.

En el **Cuadro N° 5** se evidencia que el 55% de los pacientes cursaron con compromiso medular, de los cuales solo un 5.56% tenía asociado compromiso cerebral (un caso). En la forma de neuritis óptica corresponde el 33.33%, sin compromiso cerebral asociado.

Ramnath et al En su estudio se encontró que en el 77% de los pacientes la zona anatómica comprometida fue medular y solo el 22.3% fue la región del nervio optico. (11)

En un trabajo donde incluían diferentes razas (Fredemann et al.), que incluía a población Caucásica, Afro caribeña y Japonesa, se encontró

compromiso de MTLE en el 43%, con mayor frecuencia en pacientes de Raza caucásica y menor en Afro caribeños. En cuanto al compromiso de neuritis óptica pura la media fue de 41% mayor proporción en Japoneses y menor en Afro caribeños. Cuando se presentaron lesiones de MTLE y neuritis óptica juntas se obtuvo una media de 4% mayor frecuencia en Afro caribeño y menor en Japoneses. En cuanto a la combinación de compromiso medular y cerebro se refiere un promedio de 5% mayor en Japoneses y ninguno en Afro caribeño. La relación entre lesiones en cerebro y neuritis óptica el valor promedio fue de 7% el máximo en Afro caribeños y ninguno en caucásico. (15)

Carnero et al. encontró NO en el 73% uni o bilateral al inicio de la enfermedad, siendo mas frecuente la unilateral (7)

Kavita Sohan et al. En su presente serie, mielitis fue la característica que presenta en 59% de los pacientes, ON en un 30% y simultánea en ON y la mielitis en el 7%. Aparte de ON y la mielitis, el presente estudio también observó otras presentaciones clínicas que implican tronco cerebral y el cerebelo (18)

En el **Cuadro N° 6** se evidenció que de los 18 pacientes en estudio, el 38.89 % presentaron dolor ocular y disminución de la agudeza visual al inicio de la enfermedad.

En un trabajo, Bingjun Zhang Yi Zhong et al. para valorar la NMOSD asociada a enfermedades inmunológicas o no y a lesiones órgano específicas o no, refieren una disminución de agudeza visual en un promedio de 81.8% a 85.2%. (19)

En nuestro estudio observamos que la frecuencia de lesión de agudeza visual está por debajo de lo observado en otro estudio podría explicarse por la mayor complejidad sanitaria y a un mayor acceso a centros de salud especializados con mejor tecnología

En el **Cuadro N° 7** del total de pacientes en estudio se evidenció que la disminución de la sensibilidad se presentó en el 61.11%, retención urinaria en el 55.56 % y paraplejia en el 38.89% como valores más destacados.

Bingjun Zhang Yi Zhong et al. En su estudio dirigido a valorar lesiones medulares acompañadas o no de enfermedades inmunológicas los hallazgos encontrados son: disfunción vesical entre 31.8 a 61.1 %. En cuanto al déficit motor no especificado los rangos fueron entre 36% a 72%, y déficit sensorial entre el 61.1 al 72.2 %. (19)

En otro estudio realizado en Argentina, Carnero et al. encontró que el 57,15% presentó debilidad en los miembros inferiores y en el 42,85% se agregó además debilidad uni o bilateral en los miembros superiores con cuadriparesia. (7)

Nuestro estudio guarda relación con los resultados obtenidos en otros trabajos.

En el **Cuadro N° 8** nos dice que solo el 11.11 % de los pacientes en estudio presentaron compromiso cerebral, síntomas de hipo y depresión respiratoria, que evidencia lesión del área Postrema

Bingjun Zhang Yi Zhong et al. en este estudio se encontró que pacientes que sufren de parálisis bulbar en la NMOSD con o sin enfermedad inmunológica acompañante se encontraban entre el 5.0 a 8.7%. (19)

En el estudio realizado en Argentina, Carnero et al. evaluó si había compromiso cerebral, en los que también hicieron revisiones manifiestan que el hipo y las náuseas persistentes e intratables se presentan en el 17-43% de las series europeas y norteamericanas, sin embargo

en su muestra encontraron que el 20% presentó vómitos recurrentes y ningún paciente hipo (7)

En nuestro estudio que guarda relación con los anteriores cuadros, muchas veces expresan probable compromiso del área postrema y bulbar que pueden comprometer la vida del paciente.

En el **Cuadro N° 9** se observó que en el 61.54% se afectó tanto el nervio óptico como la médula, seguido de compromiso medular asociado o no a lesión cerebral en el 30.77%

Ramnath et al. en este estudio el 100% presentó mielitis y de estos el 55.5% tuvieron neuritis óptica en la variedad de recurrencia. (11)

En otro estudio, Fredemann et al. evaluó las regiones afectadas en población inglesa, caucásica, japonesa y afroamericana se encontró lo siguiente: NMO en un promedio del 53%, los rangos van de 44% en caucásico a 75% en afrocaribeños. En cuanto a la recaída en LETM el promedio fue de 17% con rangos de 8% en afrocaribeño y caucásico 25%. La recaída de neuritis óptica con una media de 7% con rangos de 0% afrocaribeño a 11% en caucásicos. La combinación de neuritis y daño cerebral con una media del 8% con rangos 2% en caucásicos y 17% en afrocaribeños. (15)

Kavita et al. en su estudio tuvo una recurrencia del 32,5% en los pacientes con mielitis (18)

Nuestro estudio se encontró mayor frecuencia de recurrencia medular acompañada de NO guardando relación con algunos trabajos.

En el **Cuadro N° 10** se evidenció que de los 18 pacientes, 13 tuvieron recurrencia de la enfermedad, en el 69.23 % presentaron dolor ocular y disminución de la agudeza visual.

Fredemann et al. en este estudio se encontró que en los pacientes con recaída de origen japonés la ceguera de un ojo fue del 60%, en cambio en Cuba manifiestan pérdida visual en un ojo 70% y en los dos 48%. (15)

Nuestro cuadro guarda relación con el estudio comparativo.

En el **Cuadro N° 11** se evidenció que de los 13 pacientes con recaídas, en el 76.92% el síntoma principal fue la disminución de sensibilidad y retención urinaria, seguida de paraparesia en el 46.15% y cuadriparesia en el 38.46%

Fredemann et al. en este trabajo manifiestan que las recaídas que comprometían el 52% tenían hemiplejía o paraplejía permanente. (15)

Contrastando con nuestro estudio encontramos una similitud en cuanto al compromiso de miembros inferiores.

En el **Cuadro N° 12** se expresa que de los 13 pacientes con recaídas solo un paciente presentó hipo, vómitos y el signo más comprometedora la depresión respiratoria en el 7.69%.

Aunque sólo una minoría de las recaídas en NMO causa insuficiencia respiratoria alrededor del 20% de todos los pacientes con NMO tendrá algún tipo de disfunción respiratoria durante el curso de su enfermedad. (20)

En nuestro cuadro la severidad coincide con el reporte del estudio encontrado que nos habla de la severidad de la zona afectada

En el **Cuadro N° 13** se evidenció que del total de pacientes en estudio el 94.44 % fueron patológicos en la RNM de medula espinal, compatible con la enfermedad. En comparación con la prueba de AQP4 en la que en el 50% fue positiva para la patología en estudio.

Cabe aclarar que el 27.78% no pudo realizarse la prueba de AQP4

Fredemann et al. en estudio en Londres, donde se relacionó la asociación en APQ4 IgG y RMM encontraron relación el 88% positividad inmunológica y RMN positivo a lesión medular en el 99%. (15)

En una recapitulación se describe la importancia de la seropositivada de Ac NMO IgG la misma que debe ser probada en diversas poblaciones para evaluar su utilidad como herramienta de diagnóstico. Jairo et al encontró una seropositividad de 61,11% (22 de 36) entre los pacientes NMO; 35 de estos 36 pacientes tenían lesiones de la médula largas. Un estudio brasileño encontró NMO-IgG seropositividad en 18 de 28 (64,3%) de los pacientes. En un estudio realizado por Takahashi et al., 20 de 22 (90,9%) pacientes fueron positivos para NMO-IgG. Este estudio realizado por Narayanan Unni encontró que el 80,9% de los pacientes con NMO y el 54,5% de los pacientes con LETM fueron positivos para IgG-NMO. . (21)

En el **Cuadro N° 14** se evidenció que el 61.54% se encuentran afectados algunos de ellos son incapaces de caminar, requieren ayuda constante y otros están limitados a una silla de ruedas, andador, cama y fallecidos (EDSS >6.0)

En el 2012, Gracia et al. realizó la evaluación de discapacidad aplicando el EDDS (una escala de discapacidad que se usa en enfermedades desmielinizantes) osciló entre 1.5 a 7.5 donde nueve de los pacientes tuvieron un puntaje por arriba de 4.0. (8)

Ali M A1-Khathaami et al. La mediana EDSS en el último seguimiento fue de 2 (rango: 0,5-8), lo que indica una discapacidad leve. (22)

Friedmann et al. En este estudio se halló escala de EDSS de 4 a los 7 años; score de 6 a los 10 años y score de 7 a los 21 años. En el primer episodio de mielitis fue catalogado con score de EDSS de 4 en el

37.3% de casos y la lesión visual severa fue observada en el 2% de casos luego del primer cuadro de neuritis. (15)

En el trabajo realizado con 30 pacientes, Su-Hyun Kim et al. se obtuvo en su evaluación el porcentaje de Score promedio de EDSS 4.4. (23)

En otro estudio (Bingjun Zhang Yi Zhong et al.) donde se evalúa la NMOSD con asociado a enfermedades inmunes y órgano específicas, no se encontró diferencia significativa y la EDSS se encontró entre los valores de 2.0 a 3.0. (19)

En nuestro estudio guarda relación con los estudios de Joanna Domingosa y Fernando Gracia donde manifiestan una media de EDSS similar, hay que señalar que los pacientes fallecidos (2) eran mayores de 50 años y fallecieron por complicaciones no propias de la enfermedad.

En el año 2014 fue donde se diagnosticaron la mayoría de estos casos, en total 6 pacientes, el primer caso detectado fue en el 2004 y el último caso detectado fue en el 2015.

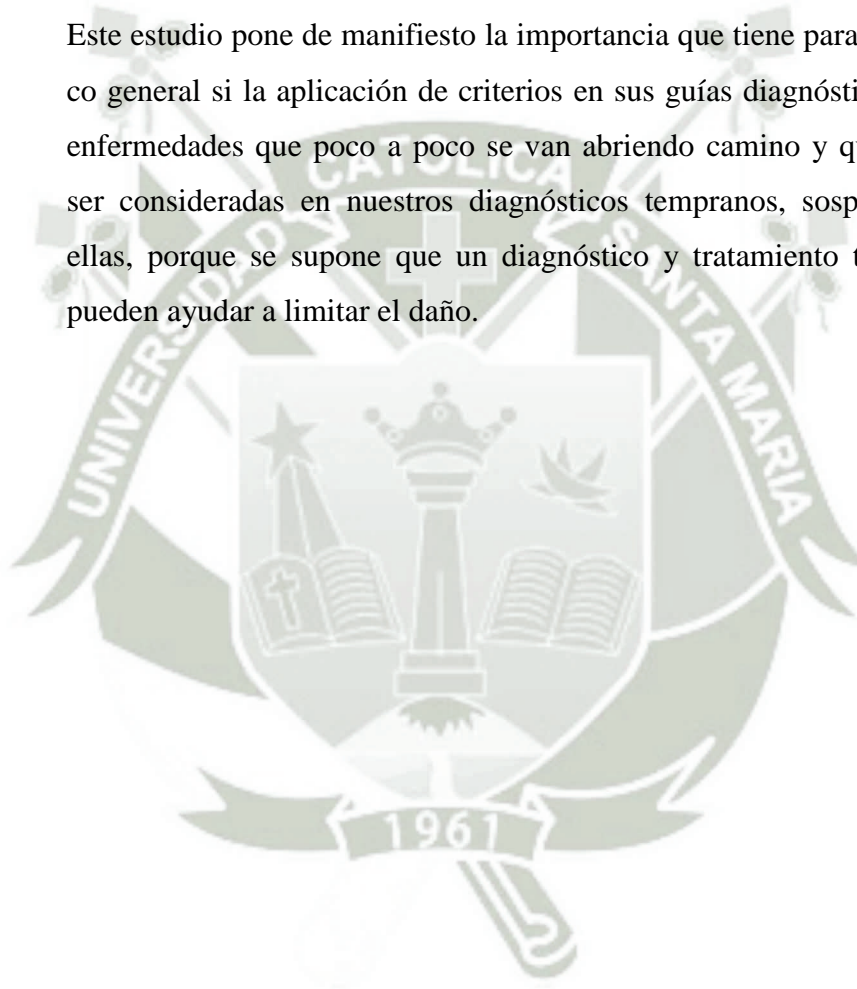
No se revisó en nuestro trabajo los exámenes de líquido cefalorraquídeo, bandas oligoclonales y potenciales evocados visuales por no ser definitorias en esta enfermedad como es el caso de RNM y AQP4, además de no contar con muchas de ellas y estar muy dispersos su resultado.

En cuanto al tratamiento que no ha sido una de las finalidades principales de este trabajo, ya que corresponde a médicos especialistas cual es la mejor terapia a utilizar, puesto que en la biografía revisada, es muy diversa y los casos controlados son de muy poca cantidad. En las historias clínicas revisadas se vio que en la etapa aguda de la enfermedad se indicó corticosteroides, y si no respondían a este, se indicaba plasmaféresis, y el empleo de otros inmunosupresores. Queda aun

mucho camino por avanzar en cuanto a la terapia de esta enfermedad, para lo cual se requieren trabajos a futuro.

La trascendencia de este estudio radica en abrir más el marco de conocimiento sobre esta enfermedad que actualmente se sabe que es una enfermedad con características clínicas, inmunológicas e imagenológicas propias, con un estudio inmunológico que ha abierto un camino inmenso a la investigación.

Este estudio pone de manifiesto la importancia que tiene para el médico general si la aplicación de criterios en sus guías diagnósticas, para enfermedades que poco a poco se van abriendo camino y que deben ser consideradas en nuestros diagnósticos tempranos, sospechar en ellas, porque se supone que un diagnóstico y tratamiento temprano pueden ayudar a limitar el daño.



CAPITULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

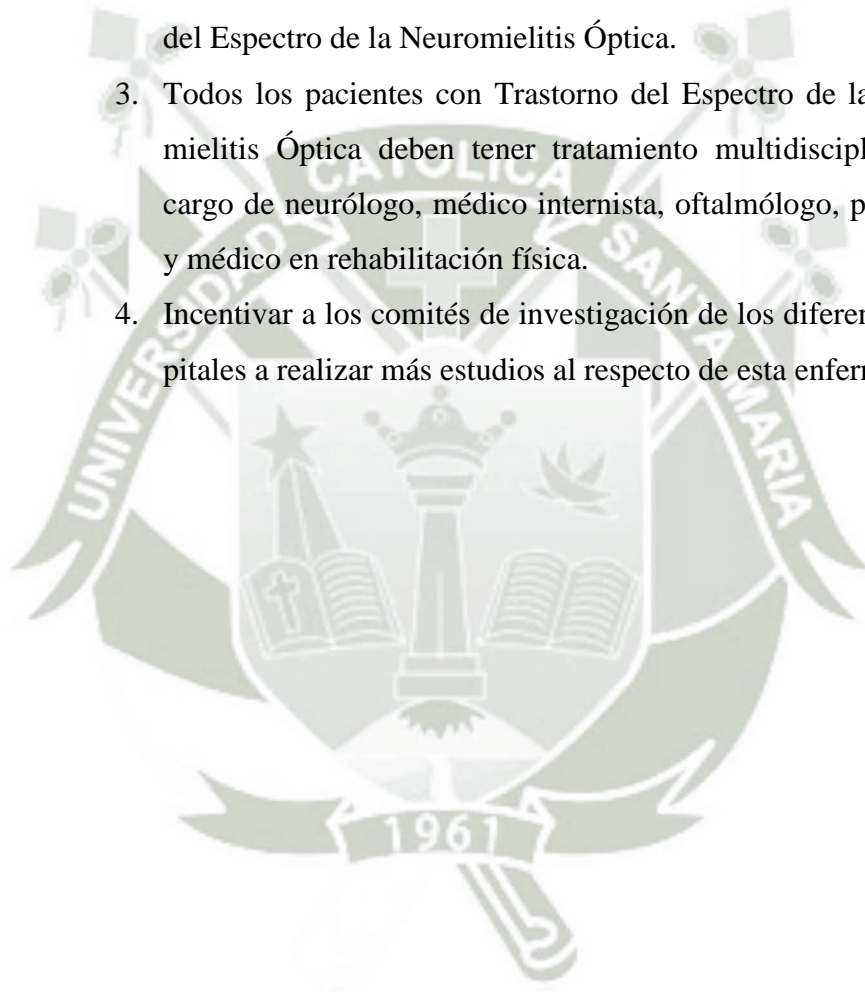
1. En el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa se cuenta con 18 pacientes con el diagnóstico de NMOSD entre 1995 y 2015.
2. Es más frecuente en el sexo femenino 88.89% con una media de 41.4%, la cual según el coeficiente de Spearman fue de -0,478 y con un $p= 0,482$
3. Fue más frecuente en los pacientes procedentes de la Sierra con un 72.22%.
4. Se presentó mayor frecuencia en la variedad recurrente con el 72.22% y en el sexo femenino en un 88.89%.
5. Al inicio de la enfermedad fue más frecuente la lesión en medula espinal con el 55.5% manifestando disminución de sensibilidad, retención urinaria y paraplejía como los más frecuentes. La NO estuvo en un segundo lugar con un 33.33% refiriendo dolor ocular y disminución de la agudeza visual como los síntomas más frecuentes y en 3 pacientes manifestaciones cerebrales
6. En las recaídas que fueron 13 pacientes NO+MTLE 61.54% fue la lesión más frecuente y la MTLE fue de 30.77%. El dolor ocular y disminución de agudeza visual se presentó en el 69.23% de los pacientes con recaída, así mismo la disminución de sensibilidad estuvo en el 76.92% y la paraparesia en el 46.15% y sólo hubo un solo paciente con síntomas y signos cerebrales.

7. La RNM fue positiva en el 94.44% en cambio la NMO-IgG fue positiva en el 50%, cabe resaltar que el 27.78% no se realizó esta prueba de recursos
8. En cuanto a las secuelas se evidenció que el 61.54% se encuentran afectados algunos de ellos son incapaces de caminar, requieren ayuda constante y otros están limitados a una silla de ruedas, andador, cama y fallecidos (EDSS >6.0)



RECOMENDACIONES

1. Difundir las guías o protocolos del Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica a serumistas y médicos generales por parte del Ministerio de Salud y EsSalud.
2. Todos los hospitales del EsSalud y del Ministerio de Salud deben tener el set inmunológico para diagnóstico del Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica.
3. Todos los pacientes con Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica deben tener tratamiento multidisciplinario a cargo de neurólogo, médico internista, oftalmólogo, psicólogo y médico en rehabilitación física.
4. Incentivar a los comités de investigación de los diferentes hospitales a realizar más estudios al respecto de esta enfermedad.



REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Marta Galdos Iztueta, Susana Noval Martín, Nerea Martínez Alday, Sergio Pinar Sueiro, Alejandro Fonollosa Callduch. PROTOCOLOS EN NEUROPATÍAS ÓPTICAS PARTE 1. REVISTA DE INFORMACION E INVESTIGACION OFTALMOLOGICA DE LABORATORIOS THEA. UNIVERSIDAD DE ALCALA DE HENARES MADRID. SETIEMBRE 2012.
2. Dr. Dean Wingerchuck y Dr. Brian Weinsheinker, Neuromyelitis óptica (Panel de consenso : Trastornos de;66:1485-1489) espectro de la Neuromielitis óptica .Revista clínica Mayo Usa July 2015.
3. Masoud Etemadifar, Zahra Nasr, Behrang Khalili, Maryam Taherioun, and Reza Vosoughi. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World:A Systematic Review and Meta-Analysis. Hindawi Publishing Corporation Multiple Sclerosis International . 2015;2015, Article ID 174720, 8 pages.
4. Viviana Alexandra Martínez Villota. Usefulness of anti-aquaporine-4 antibodies in the diagnosis of neuromyelitis óptica. Acta Neurol Colomb. Bogotá Sept./Nov.2011; 27(3).
5. Wingerchuck D.M. FRCP; Lennon V.A.; Pittock S.J. Lucchinetti C.F. and Wildemann B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis óptica. Neurology 2015, 1485-1489.
6. Diego Rosselli, Camilo Castañeda, Rafael Eduardo Ruiz, Ana María de la Hoz, Hoover Quitián, Natalia Castaño, Andrés Acosta, Iván Camilo Baracaldo, Alejandro Ruiz, Carlos Gómez-Restrepo. Análisis de impacto presupuestal de anticuerpos anti-NMO (acuaporina4) para el diagnóstico de le enfermedad de Devic o neuromielitis óptica para la población mayor de 18 años en Colombia. Archivos del Instituto de Tecnología en Salud. Reporte 90.Octubre del 2014.

7. Edgar Carnero Contentti, Felisa Leguizamon, Javier Pablo Hryb, María Julia Celso, José Luis Di Pace, Jorge Cancino, Macarena González Heidy K. Carrillo, Mónica Perassolo, Eduardo Knorre. Desórdenes del espectro de la neuromielitis óptica: estudio retrospectivo multicéntrico neurología argentina Octubre 2014 - Diciembre 2014; 06(4)
8. Fernando Gracia, Aron Benzadon, Felipe Villareal, Luis Carlos Castillo, David Dondis, Donna Lee, Nelson Novarro, Mario Miranda, Diana Grande, Blas Armien Prevalencia Estimada de NMO en Panamá 2014;34(3):8-11
9. Ismael Sánchez Gomar, María Díaz Sánchez, Antonio José Uclés Sánchez, José Luis Casado Chocán, Reposo Ramírez-Lorca, Ana Serna, Javier Villadiego, Juan José Toledo-Aral, and Miriam Echevarría. An immunoassay that distinguishes real neuromyelitis optica signals from a labeling detected in patients receiving natalizumab Universidad de Sevilla España BMC Neurology 2014.
10. Manabu Araki, MD, PhD Takako Matsuoka, MD mKatsuichi Miyamoto, mMD, PhD Susumu Kusunoki, MD, mPhD Tomoko Okamoto, MD, PhD Miho Murata, MD, PhD Sachiko Miyake, MD, PhD Toshimasa Aranami, MD, PhD Takashi Yamamura, MD, PhD Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis óptica A pilot study. American Academy of Neurology 2014: 1302-1306.
11. Ramnath Santosh Ramanathan, Konark Malhotra and Thomas Scott Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. Ramanathan et al. BMC Neurology 2014:14:51
12. Anu Jacob, MD; Marcelo Matiello, MD; Brian G. Weinshenker, MD; Dean M. Wingerchuk, MD; Claudia Lucchinetti, MD; Elizabeth Shuster, MD; Jonathan Carter, MD; B. Mark Keegan, MD; Orhun H. Kantarci, MD; Sean J. Pittock, MD Treatment of Neuromyelitis Optica

With Mycophenolate Mofetil American Medical Association ARCH
NEUROL SEP 2009; 66 (9)

- 13.** S. Jarius, D. Franciotta, F. Paul, R. Bergamaschi, P.S. Rommer, K. Ruprecht, M. Ringelstein, O. Aktas, W. Kristoferitsch, B. Wildemann. Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: Sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 320: 32–37
- 14.** L. Pandit, N. Asgari, M. Apiwattanakul, J. Palace, F. Paul, M.I. Leite, I. Kleiter, T. Chitnis, and the GJCF International Clinical. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler.* Jun 2015 ; 21(7): 845–853.
- 15.** Fredemann Paul, Natural history of neuromyelitis óptica. And spectrum disorders. London Neuocure 10 october 2014.
- 16.** Dr Brian Weinshenker, Dr Dean Wingerchuk, Panel científico delinea nuevo criterio para diagnosticar trastorno del sistema nervioso central. *Clinica Mayo, revista Neurology.* Usa 2015.
- 17.** Miho Akaza, Keiko Tanaka, Masami Tanaka, Teruhiko Sekiguchi, Tamako Misawa, Kazutaka Nishina, Izumi Kawachi, Masatoyo Nishizawa, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Can Anti-AQP4 Antibody Damage the Blood-Brain Barrier? *Eur Neurol* 2014;72:273–277
- 18.** Kavita Sohan Barhate, Malti Ganeshan, and Bhim Sen Singhal. A clinical and radiological profile of neuromyelitis optica and spectrum disorders in an Indian cohort. *Ann Indian Acad Neurol.* Jan-Mar 2014; 17(1): 77–81.
- 19.** Bingjun Zhang, Yi Zhong, Yanqiang Wnang, Yongqiang Dai, Wei Qiu, Lei Zhang, Haiyan Li and Zhengqi Lu. Neuromyelitis optica spectrum disorders without and with autoimmune diseases. Zhang et al. *BMC Neurology* 2014, 14:162

- 20.** Liene Elson, Yee Yen Goh, Rosie Trafford, Kerry Mutch, Anu Jacob HOW OFTEN DOES RESPIRATORY FAILURE OCCUR IN NEUROMYELITIS OPTICA? Association of British Neurologists (ABN) joint meeting with the Royal College of Physicians (RCP), London, 23–24 October 2013
- 21.** Narayanan Unni, Kavita Barhate, Nisha Ahmad, Malti Ganeshan, and Bhim Singhal Neuromyelitis optica-IgG testing in an Indian cohort with neuromyelitis optica and related demyelinating disorders: Our experience. *Ann Indian Acad Neurol.* Jul-Sep 2013; 16(3): 376–379.
- 22.** Ali M Al-Khathaami , Faisal Yunus , Mohammad J Alamgir, Suleiman Kojan , Mohammed Aljumah Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica-IgG seropositivity in Saudis with demyelinating diseases of the central nervous system. *Neurology Asia* 2014; 19(3) : 295 – 300.
- 23.** Su-Hyun Kim, MD; Woojun Kim, MD, PhD; Xue Feng Li, MD, MSc; In-Ja Jung, RN; Ho Jin Kim, MD, PhD. Repeated Treatment With Rituximab Based on the Assessment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years. *ARCH NEUROL.* NOV 2011; 68(11)



Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana



PROYECTO DE TESIS

**Título : Trastornos del Espectro de la Neuromielitis Óptica en el
Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo ESSALUD Arequipa entre
1995- 2015**

Autor: ANGEL ANTHONY SILVA TICONA

Para optar el título de médico cirujano

Asesor: MARIA LUZ CASTAÑEDA AGUILAR

Arequipa – Perú

2016

1. PREÁMBULO

Históricamente, la presencia de cuadro de Neuritis Óptica y Mielitis Transversa asociada hace más de cien años, inicialmente como una variedad de la Esclerosis Múltiple, y recientemente individualizada como una enfermedad diferente, asumiendo el nombre de Neuromielitis Óptica (Enfermedad de Devic o NMO) y no ha sido hasta hace pocos años que ha cobrado especial interés y relevancia como Trastornos del Espectro de la Neuromielitis Óptica (NMOSD), con criterios definidos desde el 2015. (1,2)

Todos estos cambios y avances se llevaron a cabo gracias a los adelantos en el campo de la inmunología, con el descubrimiento de los Anticuerpos AQP4, y el desarrollo de la Resonancia Magnética Nuclear, que han sido los medios auxiliares de esta patología, que han ayudado a la identificación e individualización de esta enfermedad, con nombre propio, diferenciándola de la Esclerosis múltiple, con la que se involucra. (2)

La Neuromielitis óptica ha sido reportada en todo el mundo pero con mayor prevalencia en áreas donde la esclerosis múltiple es rara (población de la india, asiática y negra). Estudios poblacionales sobre Neuromielitis óptica provenientes de Francia, Indias Occidentales, Cuba, Dinamarca y Japón indican tasas de prevalencia entre 0.3 y 4.4 por cada 100,000 habitantes y tasas de incidencia anual de entre 0.05 y 0.4 casos por cada 100,000 habitantes. (3). En la India del 11% al 42% de los casos de Esclerosis Múltiple cumplían criterios para NMO. (1) En la población francesa afro-caribeña de Martinica se encontró que la Neuromielitis óptica recidivante representaba 17.3% de los casos de enfermedades desmielinizantes. En Cuba 10% de todas las enfermedades desmielinizantes corresponden a Neuromielitis óptica. En Pa-

namá se estiman anualmente de 2 a 3 nuevos casos de NMO, representa menos del 2% de todas las enfermedades desmielinizantes (1).

El diagnóstico y tratamiento resultan complejos, por su reciente individualización como entidad con características propias, las que se encuentran en investigación (2,3). Actualmente el manejo de la enfermedad busca tratar los síntomas discapacitantes, por lo que dar un diagnóstico temprano de la patología, permite disminuir las complicaciones, la mortalidad, los costos y ayuda a mejorar el control de los pacientes. Antes el tratamiento se basaba en el aplicado a la Esclerosis Múltiple, con resultados inciertos e incluso empeoramiento, porque la fisiopatología es diferente desde el punto de vista inmunológico.

La NMO tiene una distribución mundial, es más frecuente en mujeres que en hombres y afecta entre 30 y 50 años, con un pico en la cuarta década de la vida, presentando mayor incidencia en asiáticos, africanos, americanos y mediterráneos. (2, 3).

La enfermedad se caracteriza por procesos agudos que afectan los nervios ópticos y la médula espinal, los que pueden darse simultáneamente o estar separados por periodos de varias semanas. El cuadro clínico consiste en pérdida de agudeza visual (ceguera) y mielitis con cuadriparesia o paraparesia, retención urinaria, espasmos, dolor en región cervical, como los más conocidos. Estos síntomas se pueden acompañar de anticuerpos AQP4 generalmente positivos y estudios de RMN compatibles con cuadros de NMO, a nivel medular compromiso de por lo menos tres o más cuerpos vertebrales y a nivel cerebral puede ser normal, aunque en alguna ocasiones se pueden encontrar lesiones hipotalámicas o periependimales, o encefálicas tumefactas, en sustancia blanca.(2, 3, 4).

Los criterios diagnósticos han variado con el tiempo, con el propósito de juntar los pacientes que han sido catalogados como variantes de otras enfermedades diferentes a la NMO, se amplió su rango y sus criterios de diagnóstico temprano. (4)

II. PLANTEAMIENTO TEORICO

1. Problema de investigación

1.1. Enunciado del Problema

¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud Arequipa entre los años 1995 – 2015?

1.2. Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Neurología
- Línea: Trastorno del espectro de Neuromielitis Óptica

Análisis de variables

VARIABLES	INDICADORES	VALORES O CATEGORÍAS	ESCALA
Edad	Según refiere historia clínica	Años	Categórica ordinal
Sexo	Según refiere historia clínica	Femenino Masculino	Categórica nominal
Natural	Según refiere historia clínica	Según refiere historia clínica	Categórica nominal
Procedencia	Según refiere historia clínica	Según refiere historia clínica	Categórica nominal
Curso	Según refiere historia clínica	Monofásica Recurrente	Categórica nominal
Síntomas de inicio	Según historia clínica	Amaurosis Disminución de agudeza visual Cuadriparesia Paraparesia Paraplejía Otros	Categórica nominal
Estudio inmunológico	Según historia clínica	AQP4-IgG: Positivo AQP4-IgG: Negativo	Categórica nominal
RMN médula espinal	Según refiere historia clínica	Según refiere historia clínica	

Secuelas	Según historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D 	Categórica nominal
Recaidas	Según Historia clínica	Según refiere historia clínica	Categórica nominal
EDSS	Según Historia clínica	Grados de la EDSS	Categórica ordinal

Interrogantes básicas:

1. ¿Cuáles son las características epidemiológicas del Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015?
2. ¿Cuál es el cuadro clínico al inicio del Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospita Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo Arequipa entre 1995 – 2015?
3. ¿Cuál es la relación entre la variedad clínica y el sexo en el Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015?
4. ¿Cuál es la relación entre la variedad clínica y el resultado del AQP4 en el Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015?

5. ¿Cuál es el cuadro clínico en las recaídas del Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo Arequipa entre 1995 – 2015?
6. ¿Cuáles son los resultados patológicos de la resonancia magnética en la medula espinal compatibles con Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo Arequipa entre 1995 – 2015?
7. ¿Cuál es el criterio diagnóstico utilizado de los pacientes con Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015?
8. ¿Cuál es la relación entre la escala de EDSS y el número de recaídas en los pacientes con el Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo Arequipa entre 1995 – 2015?

Tipo de Investigación:

El presente estudio es de tipo descriptivo.

Nivel de investigación:

En el presente estudio se empleará la estadística descriptiva como método científico. Haciendo un análisis retrospectivo de las variables relacionadas, recogiendo los datos de las historias clínicas en una ficha elaborada en base a los objetivos planteados, cuyo análisis servirá para alcanzar los objetivos propuestos.

Diseño:

Descriptivo, transversal.

1.3 Justificación del problema

Originalidad: El presente estudio tiene originalidad porque a nivel local y nacional no hay estudios sobre el tema.

Relevancia social: Su importancia radica en que la mayoría de pacientes, por las secuelas que presentan, quedan dependientes cuando tienen una edad económicamente activa.

Relevancia científica: Es una patología que año a año se descubre nuevos avances en cuanto a su fisiopatología lo que nos permite evaluar su avance y de esta manera disminuir sus secuelas.

Contemporaneidad: Anteriormente esta enfermedad fue catalogada como una de las variedades de Esclerosis Múltiple, en estos últimos tiempo se conoce que es una patología independiente.

Factibilidad: El presente estudio es factible porque no conlleva un alto presupuesto para su realización.

Interes personal: Durante mi año de internado fui testigo de muchos pacientes que presentaron cuadros que requirieron de ayuda de medios auxiliares para llegar a un diagnóstico preciso por problemas de disponibilidad no se llegó a esclarecer el diagnóstico.

1. MARCO TEORICO

Generalidades

Existe consenso en la definición de la Neuromielitis Óptica, como una enfermedad autoinmune, de tipo desmielinizante, inflamatoria, de etiología desconocida, mediada por procesos autoinmunes que afecta preferentemente los nervios ópticos y la médula espinal.

Al igual que otras enfermedades desmielinizantes poco frecuentes, su debut es generalmente abrupto, progresivo, con tendencia a la cronicidad, que ocasiona deterioro en la calidad de vida (1, 2, 3, 4).

Su forma de presentación puede ser monofásica o recurrente, siendo la segunda opción la más frecuente, y sobre todo en mujeres en una proporción de 8 a 1 en relación con los hombres, la edad promedio de presentación es de 40 años pero puede presentarse a cualquier edad (5,6)

Su distribución mundial y racial, está en estudio, existen trabajos muy disímiles en cuanto a este tema, que se verán posteriormente en el curso del trabajo.

Su clínica es variada, puede presentar síntomas mínimos, como procesos gripales, dolor de cabeza, por algunas semanas para luego debutar con síntomas más típicos, entre los que figuran, afecciones visuales, ceguera, paraparesia, cuadriparesia, alteraciones de la sensibilidad, de la función vesical, hipo, espasmos musculares, como los más mencionados (7,8).

La neuritis óptica y mielitis con lesiones longitudinales extensas que abarcan tres a más segmentos vertebrales, histológicamente se caracteriza por la desmielinización, daño de los astrocitos, pérdida neuronal y a menudo pronunciada necrosis (8, 9,10).

El proceso primario de esta afección se relaciona con una afección autoinmune, antígeno anticuerpo, se sabe que el antígeno está ubicado en áreas del Sistema Nervioso Central, preferentemente en órganos blancos como el nervio óptico y los cordones espinales (3, 7,9). Se ha relacionado a los canales de acuaporina 4, que están relacionados con canales de agua e intercambio de electrolitos presentes en el SNC, como los órganos blanco de esta reacción autoinmune, y los causantes de la patología. El canal de acuaporina es el biomarcador de la enfermedad (11, 12,13)

Con el apoyo de la RMN donde muestra afecciones con características propias, tanto del cerebro como de la medula espinal en una primera etapa y posteriormente con el agregado de Anticuerpos anti AQP-4, se ha avanzado en una mejor identificación de esta enfermedad (12,13,).

Para realizar un diagnóstico más preciso y que lo diferencie de otras patologías muy similares, como la Esclerosis Múltiple, se han elaborado criterios diagnóstico, los cuales han variado desde los primeros enunciados, realizados en 1999 por Wingerchuk, hasta los últimos publicados en el 2015, realizados por una serie de expertos en el tema, los cuales han modificado la clínica a considerar, siempre con el apoyo de examen auxiliares que incluyen: la resonancia magnética nuclear y la serología para el AQP4-IgG, los cuales se encuentran en constante comunicación con el fin de encontrar nuevos avances de esta patología.

El tratamiento se basa en la utilización de inmunomodulares e inmunosupresores. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento; se trata de una enfermedad que tiene poca respuesta al tratamiento y un mal pronóstico (1,12,13).

Anticuerpos acuaporina-4 (AQP4-IgG) se ha descrito en la Neuromielitis Óptica (NMO) y ha sido utilizado como un biomarcador de diagnóstico útil, para esta patología que tiene muchos nombres como Enfermedad de Devic, Neuromielitis Óptica y en el último decenio Trastornos del espectro de la Neuromielitis Óptica (NMOSD).(1)

La importancia de este estudio es llegar a un Diagnóstico temprano de esta enfermedad para evitar las secuelas que puede acarrear.

Historia

La evolución de esta patología en el tiempo nos habla de las dificultades que tenían los primeros maestros con la identificación de esta afección. Según la historia hallada se tiene que en 1844, la asociación de Neuritis Óptica y Mielitis fue descrita por primera vez por Giovanni Battista Pescetto en Italia (12). Si seguimos avanzando en el tiempo en 1870 Sir Thomas Clifford Allbut, analizó la asociación de dos alteraciones que se iniciaban en la médula espinal (mielitis), en cinco pacientes, doce o trece semanas después presentaron el compromiso ocular y 19 años después Achard y Guinon describieron un estudio clínico-patológico de esta entidad (12).

Recién en el año de 1894, Eugene Devic, fue el primero en utilizar el término de Neuromielitis Óptica, publicó dos artículos y describió 17 casos. Definió esta enfermedad como una patología monofásica consistente en mielitis aguda grave asociada a neuritis óptica bilateral, bien de forma simultánea o secuencial que resultaba en paraplejía y ceguera. (12,14,15,16) .

En 1914, Holden informa sobre 5 casos en los cuales la mielitis se complicó con ceguera completa. Desde 1936, Balser consideraba que la Enfermedad de Devic pudiese ser una forma de Esclerosis Múltiple

o de Encefalomiелitis. Se sumaron a lo anterior Bek en 1927, Stansbury en 1949, Ortiz de Zarate en 1968, Fukazawa en 1990, Nandler en 1993 y planteaban que la Enfermedad de Devic era una variante de la Esclerosis Múltiple (EM). (12)

Por este tiempo se inicia estudios como el de Leonardo y col., en 1987 realizaron un estudio de tipo neuropatológico donde observaron necrosis, cavitaciones y engrosamiento de la pared vascular a nivel del cordón espinal y otras alteraciones del líquido cefalorraquídeo que no se observaron en la EM. En el Reino Unido Swingler y Compston en 1986 y 1990 observaron que en la Enfermedad de Devic, no era frecuente en caucásicos, como se observa en la EM. A partir de estos estudios Miller, Tashiro en 1987, Paty y colaboradores en 1988, Thompson en 1990 y Fasekas en 1994 demostraron que la RMN del cordón espinal y el análisis del LCR, en los pacientes con Enfermedad de Devic era diferente al observado en la Esclerosis Múltiple.(12,17)

Epidemiología

Como la neuritis óptica, fue inicialmente involucrada como parte de la EM y muchos de estos casos fueron mal diagnosticados, fue considerado de esa patología, sin serlo, disminuyeron los casos de NMO. Si a lo anterior, sumamos que hace aproximadamente 20 años se iniciaron los estudios para plantear los criterios diagnósticos de esta enfermedad, las cuales fueron evolucionando hasta hace 1 año, y si agregamos que los exámenes de ayuda diagnóstica como la RMN y los anticuerpos AQP4 que son esenciales en los criterios diagnóstico; en muchos casos no están disponibles para todos los pacientes, sobre todo por su costo y porque en algunos países no se encuentra disponible, sobre todo el estudio inmunológico. Por lo antes expresado no se

cuenta con datos sólidos sobre la prevalencia y la incidencia de la NMO, habiendo pocos estudios serios sobre el tema. (5, 18,19)

Pese a que se encuentran una serie de controversias en las publicaciones, lo que sí es evidente, es que la NMO tiene una distribución mundial (18). En cuanto a su distribución geográfica y racial, se ha obtenido una serie de datos diversos, que el tiempo y los trabajos futuros podrán estandarizar, manifiestan que es más frecuente en negros de la India, Asiáticos, en pacientes con descendencia Africana, en Americanos y Mediterráneos y es menos frecuente en la raza blanca y con una menor distribución Europea en su composición genética; estos últimos datos son dispares a otros informes que manifiestan más frecuencia en la raza blanca, caucásica. En Latinoamérica (Brasil y México) manifiestan que es más frecuente en personas con distribución genética Europea (20, 21,22).

Tratando de realizar unidad de información se evidenció que la prevalencia está entre el 0.1 a 4.4 por 100000 en el mundo. Se estima entre 1 a 4.4 /100000 en el mundo Occidental, en el Caribe de 2.5/100000, en Martinica de 0.52/100000, en Cuba de 0.1/ 100000, Dinamarca de 4.4 / 100000. (7, 16,20, 22).

En cuanto a la edad, se manifiesta que todos son susceptibles de padecer la NMO, pero es más frecuente entre los 30 y 50 años, con una media a los 40 años de edad, pero también se presentaron en niños y ancianos. (19, 22)

Es más frecuente en el sexo femenino, las causas son desconocidas, pero se manifiesta relaciones de 10 a 1 en Japón, 3 a 1 en Francia. Otras publicaciones dan el 80% en mujeres. Sin embargo refieren que este predominio femenino solo se da en la variación recurrente de la

enfermedad, en cambio en la forma monofásica la relación es uno a uno, o cerca de esta. (6, 15, 19)

Existe cierta asociación de este padecimiento con otras patologías inmunes, juntas con la cual en algunas ocasiones puede manifestarse como el Lupus Eritematoso Sistémico, la Tiroiditis de Hashimoto, Síndrome de Sjogren, Sarcoidosis, Enfermedad Celiaca, infecciones como Tuberculosis, en pacientes de postparto, entre los 3 y 6 meses. (23, 24)

Fisiopatología.

El avance alcanzado con el descubrimiento de los anticuerpos AQP-4 (NMO-IgG) en el suero de pacientes con NMO, fue un indicativo de la implicación de la inmunidad humoral en la patología de esta enfermedad (13, 14,25). Por lo que se cree que los linfocitos B desempeñan un papel fundamental en la inmunología de la NMO (26).

Se sabe que el antígeno involucrado en la patología de esta enfermedad, es una proteína de membrana, llamada Acuaporina, la cual se descubrió inicialmente asociada a cuadros autoinmunes como Tiroiditis de Hashimoto, Síndrome de Sjogren y Lupus eritematoso sistémico (27).

La acuaporina es una proteína integra de membrana, que se encarga del transporte de agua, son monómeros helicoidales que rodean un poro acuoso estrecho. Estos monómeros forman tetrámeros estables formando matrices ortogonales en la membrana (28, 29, 30).

Se conocen 13 proteínas de acuaporina, nombradas de 0 a 12, se nombran según su permeabilidad en: acuaporinas (canales que trasportan agua), y acuagliceroporinas (canales permeables al agua y otros solutos pequeños como urea y glicerol) (12, 21, 30, 31). Se activan y des-

activan por distintos mecanismos reguladores, como la acción de la Hormona antidiurética, Arginina-Vasopresina o variaciones del pH (21).

Todas las moléculas de acuaporinas están en la membrana celular de las células, excepto la AQP2 y AQP6 que se encuentran en las membranas de las vesículas intracelulares (6). Por lo tanto la AQP4 es un canal de agua donde participa en el movimiento la osmosis bidireccional (19, 30, 31, 32).

La AQP4 se encuentra en la retina, en las células de Müller, en los pies de las células astrogiales, endimarias, alrededor de la membrana basal, junto al espacio subaracnoideo, en los ventrículos, en los vasos sanguíneos cerebrales, también en el musculo esquelético, en los pulmones, los riñones, glándulas exocrinas, es muy abundante en regiones osmosensibles como el nervio óptico e hipotálamo y el órgano subfornical. (12, 19, 21, 22, 28, 32). Participa en el movimiento del líquido cefalorraquídeo, en su resorción, por lo que está implicado en el edema cerebral (21, 33).

Esta ubicación de la AQP4, junto con los canales de potasio y glutamato, pueden estar implicados como posible mecanismo por las cuales la lesión de AQP4 puede causar daños tanto en la mielina y los axones en las zonas vulnerables, así como el edema por alteraciones del pasaje de agua en el cerebro, por ejemplo en el hipotálamo y las estructuras periventriculares (22, 24).

Se cree que los anticuerpos anti-AQP4 (subclase IgG1) cuando atraviesan la BHE, se unen a sus moléculas diana, activando el complemento lo que moviliza neutrófilos y eosinófilos, lo que provoca destrucción de tejidos (9, 21, 22, 34, 35).

Se sugiere que el espacio perivascular es el sitio primario de daño en la NMO, donde también ocurre una reacción inflamatoria inespecífica, iniciada por el depósito de complejos inmunes circulantes. De esta manera se activa la vía clásica del complemento y dirige a los macrófagos a los sitios perivasculares donde junto con los eosinófilos y neutrófilos generan citosinas, proteasas y radicales libres que contribuyen al daño vascular y del parénquima, dando como resultado un daño no selectivo de la sustancia gris y blanca, incluyendo tanto axones como oligodendrocitos (36)

La desmielinización puede ser secundaria al daño en los astrocitos, efecto fundamental en la desmielinización primaria ejecutada por células T antígeno-específicas para proteínas básicas de mielina y anticuerpos anti mielina. Posiblemente para inducir recaídas pueden requerir otros factores que alteren la BHE (17, 19, 36, 37).

Se han encontrado AQP4-IgG en la piamadre, en el espacio de Virchow-Robin, en microvasos de la sustancia blanca y gris del mesencéfalo, cerebelo y cordón espinal, los que se unen a su antígeno en la cara subluminal de los microvasos, esta localización sugirió al canal de acuoporina como el antígeno blanco específico para NMO (19, 22, 24, 38).

Se sabe que existen personas con AQP4-IgG positiva, asintomáticas, llevando una vida normal, sin alteración alguna, por lo que se cree, que deben existir diversos factores inductores de la enfermedad autoinmune como hormonas, ambiente, factores genéticos, drogas e infecciones, éste último se cree que pueden actuar como superantígenos, mediante la activación policlonal de linfocitos T y/o B, macrófagos, liberando citosinas, que rescatarían células con tolerancia autorreactivas, o modificando un antígeno, capaz de desencadenar la respuesta

autoinmune. Los virus pueden alterar la función reguladora de la respuesta inmunológica (21, 34, 39).

Los anticuerpos generados en respuesta inmune, pueden reaccionar en forma cruzada con componentes del huésped (mimetismo celular), o por alguna causa, clones de linfocitos B específicos para AQP4, se activan en forma inespecífica, realizando mutaciones pasando de IgM de baja afinidad a IgG de alta afinidad, formando el complejo AQP4-IgG (21, 30).

Los inmunocomplejos circulantes, es el responsable de la activación del complemento, generando factores quimiotácticos como el C5a, que contribuye con la activación y reclutamiento de eosinófilos y neutrófilos (21, 30).

Algunos estudios muestran en la NMO un aumento de la expresión de receptores de quimiocinas, como el CCR3, es un potente quimio-atrayente de eosinófilos (21, 30, 39).

Ahora, los eosinófilos son muy activos y contribuyen al proceso inflamatorio destructivo, liberan gránulos con propiedades citotóxicas, tienen muchos gránulos como la proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica eosinofílica (ECP), neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) y proteínas enzimáticas principalmente peroxidasa y colagenasa. Otra función citotóxica es la síntesis de *Novo* de metabolitos de Oxígeno, entre los que se encuentran el anión superóxido y la peróxido de hidrogeno (21).

Las células T de tipo 2 producen IL-4, IL-5 IL-10, las cuales activan a las células B y a los anticuerpos regenerados.. Existen interleucinas que dependen de la subpoblación de células B que están involucradas

en la patogenia de la NMO y la IL-6 aumenta la supervivencia y secreción de anticuerpos AQP4 (17,31).

Histopatología

Se empezaron a describir los hallazgos anatomopatológicos de la NMO y se notó la intensa desmielinización, la pérdida axonal y la proliferación de la microglia. Además de lo señalado anteriormente, se observó un infiltrado de polimorfonucleares, con eosinófilos perivasculares, proliferación vascular que se evidencia en los nervios ópticos y en el cordón espinal generando una lesión necrosante con cavitaciones. (6, 12, 24).

Clínica

Cuando se sospecha de NMO, al igual que cualquier otra patología, una historia clínica detallada es esencial para pensar en el probable diagnóstico, el examen físico debe centrarse no sólo en los síntomas primarios, sino también sobre indicadores diferentes de otras enfermedades, que podrían sugerir diagnósticos alternativos. Se debe poner una atención especial a síntomas dependientes del tronco cerebral, que pueden provocar dolor neuropático y espasmos tónico doloroso de duración muy breve (20 a 45 segundos) algo frecuentes y que tienen gran impacto con la calidad de vida. (36, 38, 40).

En cuanto a su modo de presentación, se describe un curso **monofásico**, que refieren está entre el 25 a 30%, de la enfermedad, muy agresivo al comienzo, pero asociado a menor discapacidad, respecto a la otra forma clínica, llamada **recurrente**, según se manifiestan está presente más en mujeres, con más compromiso motor, con brotes intensos, pero con peor pronóstico en su evolución en el tiempo. (36, 38, 40).

Las manifestaciones pueden ser muy variadas, pudiendo comenzar con fiebre, mialgia, cefalea, insomnio, cuadro poco específico, que puede hacernos pensar en proceso viral, semanas después presentan lo típico como debilidad en los músculos de las piernas, parestesias en miembros inferiores o en los cuatro miembros, alteraciones sensitivas por debajo de la lesión, disfunción de la vejiga, esto generalmente abarca un periodo de 14 días, puede ir acompañado de disminución de la agudeza visual, dolor ocular y pérdida de la visión. Lo más común es que la presentación de ambos episodios sea secuencial y no simultánea (4, 41). En la NMO hay múltiples ataques uní o bilateral de neuritis óptica y los episodios de neuritis y mielitis casi siempre están separados por semanas, meses o años inclusive, suelen ser de carácter muy severo, llegando a producir en algunos casos paraplejia o ceguera. Normalmente hay mejoría en algunas semanas, pero pueden persistir daños residuales a veces graves. (15, 19, 22, 24, 36, 38).

La ceguera en la NMO se desarrolla en el 60% de los pacientes de curso recurrente; (media de seguimiento 16.9 años); y en el curso monofásico de la NMO en el 22% (media de seguimiento de 7,7 años). Ahora ha sido bien establecido que los síntomas patológicos por compromiso del cerebro, no solo son frecuentes durante el curso de la enfermedad, sino incluso pueden anteceder a la neuritis óptica o mielitis transversa aguda durante meses o años. Cuando la mielitis cervical se extiende hacia el encéfalo y tronco cerebral (tiene un papel importante en la regulación de la presión de la sanguínea, el flujo cerebral y control de la osmolaridad) puede originar falla respiratoria aguda neurogénico, además de hipo prolongado y nauseas, vómitos en algunas ocasiones incoercibles, lo que puede reflejar el compromiso del Tallo del Encéfalo, del Área Postrema y que rara vez nos permite sospechar como la primera manifestación de esta enfermedad neurológica (19,

24, 36, 38). También es inespecífico el signo de Lhermitte, pues éste solo apunta a una lesión medular cervical (19,37). Esta región expresa un alto contenido de AQP4 y es muy susceptible a ataques frecuentes por los anticuerpos antiAQP4, ya que carece de barrera hematoencefálica (42).

Una serie de síntomas hipotalámicas, como la narcolepsia, anorexia y pérdida de peso, hiperfagia y la obesidad, la hipotermia o fiebre de origen desconocido, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, anhidrosis difusa, bradicardia o hipotensión, así como episodios de coma se han descrito en NMOSD. Curiosamente se han observado antes de neuritis óptica o mielitis, mientras otras se produjeron con AQP4 IgG positiva y anomalías hipotalámicas en la RM cerebral pero sin desarrollo posterior de neuritis óptica y mielitis (28, 42).

Exámenes auxiliares

Algunos hallazgos de laboratorio pueden ser inespecíficos como los anticuerpos antinucleares, que son positivos en el 47% de los pacientes

Tomografía Axial Computarizada: La tomografía axial se propone como una herramienta útil en la evaluación en el daño de la retina (40).

La tomografía de coherencia óptica (OCT), es una rápida y no invasiva técnica para obtener imágenes de los axones del SNC no mielinizados dentro de la retina (la llamada capa de fibras nerviosas de la retina-CFN). Los recientes avances técnicos han facilitado la alta resolución de presentación de estas capas retinianas profundas, tales como la capa de células ganglionares. La tomografía de coherencia óptica es

una herramienta cada vez más popular en la investigación de la neuroinmunología (40).

La tomografía de coherencia óptica muestra más marcadamente la pérdida de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en la Neuromielitis Óptica, tanto monofásica como recurrente. Estudios más recientes han revelado adelgazamiento macular como una medida indirecta adicional de pérdida axonal. Sin embargo, la capa nuclear interna manifiesta engrosamiento significativo, lo que puede sugerir patología retiniana recurrente, sin embargo se necesita mayores aportes para interpretar estos hallazgos (28).

Resonancia Magnética Nuclear: Esta prueba de ayuda diagnóstica, dio el primer paso en la identificación de NMO o NMOSD, que sirvió para delimitar entre lo que es la Esclerosis Múltiple y la Neuromielitis Óptica; la RMN es una importante técnica diagnóstica, se utiliza en la NMO, para ubicar lesiones en áreas ricas con AQP4, que sufren agresión inmunitaria, generalmente en médula espinal y en el cerebro, incluyendo el tercer y cuarto ventrículo. Se debe llevar a cabo independientemente de los signos y síntomas (9, 29, 35, 36, 40).

En los síntomas poco frecuentes de la NMO, que comprometen el tronco cerebral asociado con hipo, náuseas y los vómitos, que son sugestivos de NMO, estas lesiones pueden estar restringidas al tronco encefálico y la médula espinal cervical superior (35, 36).

En los estudios iniciales de la NMO con RMN, se aconsejaba que el estudio cerebral requiera que sea negativa para los criterios que indicaban Esclerosis Múltiple y de una resonancia espinal, que evidencie lesión longitudinal en la médula espinal, con extensión de tres o más segmentos vertebrales (12, 29).

La distribución de las lesiones cerebrales en adultos corresponde a áreas de mayor expresión de AQP4, como las células Ependimarias, el Hipotálamo y el Tallo Cerebral. La mayoría de las lesiones no son específicas y pueden ser asintomáticas y rara vez presentan lesiones que cumplan los criterios de Barkhof (9, 22, 43).

Las lesiones cerebrales son comúnmente identificadas en los niños en el 68% de seropositivos NMO-IgG entre ellos el 45% tenían síntomas cerebrales correspondientes a anomalías de RM. Las anomalías encontradas incluyen clínicamente lesiones silentes limitadas a la región periventricular, hipotálamo, lesiones talámicas, y diencefálicas, largas lesiones que se extienden rápidamente en forma radial o en forma de huesecillo, desde los ventrículos laterales en el cerebro. Así mismo lesiones confluyente en el tronco cerebral y lesiones cerebelosas, adyacente al acueducto de Silvio y cuarto ventrículo (44).

Las referencias aunque escasas manifiestan que, en niños las lesiones cerebrales son más frecuentemente asintomáticas que en adultos; además, el hallazgo de una mielitis aguda es menos predictiva de Neuromielitis Óptica que en adultos (9, 11, 12, 36).

En la NMO las lesiones de la médula tienden a extenderse sobre tres o más segmentos medulares de la columna vertebral. Las lesiones se evidencian como hiperintensidades en T2 indicando inflamación e hipointensidades en T1 que indica necrosis y cavitación que suele ocupar la mayor parte del área de sección transversal del segmento afectado y se asocia con captación de Gadolinio (11, 17, 36).

Se manifiesta que afectan más la parte central o la sustancia gris de la médula de la columna vertebral. En la etapa crónica, la lesión de la médula espinal puede mostrar una fragmentación en T2 de la resonancia

cia magnética, y la médula espinal puede mostrar una atrofia severa (45).

En la Neuritis Óptica (NO), la resonancia magnética por secuencia de supresión de grasa (SITR, Short-tau inversión recovery) muestra un aumento de la intensidad de la señal en la imagen T2 del Nervio Óptico, en el 84% de la Neuritis Óptica aguda y 20% durante la remisión en las neuritis ópticas en general. Se observa realce con contraste con Gadolinio en secuencia Spin echo T1 en NO aguda en el 94% (36). Refieren que se encuentran en estudios los métodos para evaluar las diferencias en la resonancia magnética para la presencia de Neuritis Óptica y la Esclerosis Múltiple (22).

Anticuerpos Anti-Aquaporina 4: Los anticuerpos antiNMO, fueron ingresando como un método de ayuda diagnóstica en el 2004 por Lenin et al tras analizar el suero de 103 pacientes estadounidenses con NMO y con EM óptico espinal. Encontró una sensibilidad y especificidad alta del 73 y 91% respectivamente, por lo que se interpretó entonces que la IgG anti NMO es el único biomarcador capaz de diferenciar la NMO de la EM, lo que se tomó posteriormente como un criterio de diagnóstico básico, en algunos caso independiente de su cuadro clínico (14). Por lo que se considera la prueba de laboratorio más importante y específica en el diagnóstico de NMO (36, 46).

Sin embargo el 25% de pacientes con cuadro clínico de NMO no se detectan anticuerpos, ya sea por la baja cantidad de los componentes o por la afinidad por los anticuerpos (47). Otros estudios dan negativo entre el 10 a 50% de los casos (45).

Se menciona que pueden existir falsos positivos y negativos en el estudio de los anticuerpos AQP-4, sobre todo en los caso relacionado con alteraciones del tronco cerebral y encefalitis, lo que trae consigo

tratamiento ineficaces y perjudiciales, se recomienda repetir la prueba en estos caso y seguir los lineamiento de criterios diagnóstico para NMOSD del 2015 (40, 48)

Se han realizado estudios de este anticuerpo y se lo relaciona con ser más frecuente en mujeres, a mayor titulación, manifiestan que las manifestaciones clínicas son más frecuentes y severas, al igual que en las recurrencias y gravedad de los síntomas que pueden dejar mayores secuelas. Se han reportado títulos séricos altos ($>1:250$) en recaídas y títulos bajos ($<1:250$) en etapas de remisión (21, 36).

Los anticuerpos de NMO-IgG para algunos autores además proporcionan información pronóstica útil para los pacientes que presentan un primer evento de LETM, pacientes cero positivos, tienen un mayor riesgo del 50% de sufrir recaídas en los siguientes 12 meses (49).

Se reporta que Jarius y cols. Estudiaron la presencia de anticuerpos de NMO en líquido cefalorraquídeo, los han encontrado en el 70% de los sueros de los pacientes seropositivos y estaban relacionados con títulos altos de anti-AQP4 en el suero y con una disfunción en la barrera hematoencefálica. (36, 50).

Las pruebas para detectar anticuerpos IgG contra AQP4 tiene una sensibilidad del 73% a 76% y una especificidad del 91 al 94%, y la prueba permanece detectable en muchos casos durante el tratamiento inmunosupresor (con excepción de intercambio de plasma) (40). Además, anti-AQP4 se pueden detectar en otros padecimientos autoinmunes como la Tiroiditis, el Lupus y el Síndrome de Sjogren en el 10 a 40% aun sin afección neurológica (36)

Se han desarrollado varios ensayos para detectar anticuerpos contra acuaporina-4 (NMO-IgG/ AQP4-Ab), muchas de estas técnicas son

sofisticadas y no están disponibles, lo que es problemático, ya que estas pruebas tienen importante implicaciones pronósticas y terapéuticas (36, 40).

La detección de anticuerpos AQP4 se puede realizar por varias técnicas y se pueden clasificar si son de tejido, células o en base a proteínas. Con el uso de estas pruebas serológicas, AQP-Ab se detectan en 60 – 90% de los pacientes que cumplen con los criterios clínicos y radiológicos para NMO (40).

En la detección de anticuerpos AQP4 con la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta, se prefiere utilizar tejido de mono como sustrato, dado que, sólo el 95% de aminoácidos de la molécula de AQP4 del ratón tienen homología con la proteína humana y últimamente se emplea el recombinante AQP humano de longitud completa y se encontró mayor sensibilidad. Se encontró que el estudio de Elisa proporciona una adecuada sensibilidad y especificidad para la prueba de AQP-4 de alto rendimiento (21, 42, 49).

Líquido cefalorraquídeo: Este estudio fue muy importante, antes del hallazgo de los AQP4-IgG, pero aun no pierde su vigencia, como un examen que complementa el estudio de la NMO. El examen de líquido cefalorraquídeo incluye recuento de células, la citología, las proteínas, lactato, relación albumina en LCR / Suero, IgG, IgA e IgM, bandas oligoclonales. El recuento de células blancas puede ser normal o leve pleocitosis en su mayoría polimorfonucleares, durante las recaídas puede haber aumento de neutrófilos y a veces eosinófilos (40).

La pleocitosis puede ser mayor a 50 células con presencia de polimorfonucleares, Un hallazgo inicial de bandas oligoclonales inicialmente positiva seguida de su negatividad es indicativo de NMO, pero no MS (40, 45).

En pacientes NMOSD con exacerbaciones agudas, tienen muy alto los niveles de proteínas glial fibrilar en el LCR, se manifiesta que estos niveles se correlacionan con la incapacidad funcional y la extensión de los ataques de mielitis. Los hallazgos de la proteína básica de mielina y neurofilamentos H son mucho menos prominentes en la NMO (45). Otro hallazgo importante es la elevación de interleucinas en el LCR (IL-6), que se encontraron mayores en el LCR de la NMO que la EM, pudiendo ser un marcador útil para diferenciar de otras enfermedades desmielinizantes de la NMO (40).

Evaluación electrofisiológica: Los potenciales evocados visuales están frecuentemente alterados en la NMO. Un estudio reciente encontró P 100 con latencia prolongada en torno al 40% y amplitud reducida (40). Los potenciales evocados visuales ocasionalmente pueden detectar lesiones subclínicas, tienen poco poder diagnóstico en la NMO (12).

Existen pocos estudios que evalúan específicamente la función electrofisiológica en pacientes con NMO. Un estudio cubano encontró potenciales evocados somatosensoriales anormales en 86% (42/49 pacientes), visuales en 83% (44/53 pacientes) y acústicos de tallo cerebral (BAEP) en 37% (19/51) (62). Las anomalías de BAEP fueron más frecuentes en la raza negra (78% vs. 29% $P = 0.003$). (22)

Diagnóstico

Al igual que toda enfermedad, la Historia Clínica toma una importancia fundamental para pensar en el diagnóstico de NMO, la RMN de las lesiones medulares que se extienden en áreas con gran concentración de anticuerpos AQP-4, involucrando a más de tres segmentos medulares consecutivos y en los últimos tiempos las características

particulares de lesiones en el tercer y cuarto ventrículo, sugieren el diagnóstico de NMO (6, 9, 21, 22).

Nunca se comprenderá la importancia que tiene en la NMO, el descubrimiento de anticuerpo de acuaporina-4 (AQP4-Ab, también denominados NMO-IgG). La especificidad de los anticuerpos contra AQP-4, permite el diagnóstico de NMO aun cuando el hallazgo clínico no sea suficiente, como en el caso de pacientes con un primer evento de mielitis transversa, en pacientes con lesiones cerebrales atípicas incipientes, o en casos muy especiales cuando no hay cuadro clínico sospechoso acompañado de RMN inicialmente negativa. Aquí radica la importancia de este proceso inmunológico para poder llegar a un diagnóstico temprano, para favorecer a los pacientes pudiéndose evitar recaídas y secuelas importantes. (6, 18, 21, 22, 40).

Las primeras propuestas elaboradas para el diagnóstico de Neuromielitis Óptica fueron dadas por Mandler y su equipo en 1993, teniendo como base la sintomatología, creando criterios conocidos como: Neuritis Óptica, la Mielitis aguda y la ausencia de lesiones del sistema nervioso central. Apoyados por primera vez de medios de ayuda diagnóstica como la Resonancia Magnética Nuclear en la columna vertebral principalmente para evidenciar lesiones medulares y el análisis del líquido cefalorraquídeo, su principal problema fue diferenciarlo de la Esclerosis Múltiple (12, 46)

En 1996 O'Riordan utilizó los mismos criterios para la NMO, pero adicionó el concepto de monofásico o multifásico o recidivante (12)

En 1999, Wingerchuk y col., revisó 71 casos de la Clínica de Mayo desde 1950 a 1993 y diseñó los criterios diagnósticos que lo concebía como una patología restringida a la médula y al nervio óptico, intro-

duciendo los criterios de soporte mayores y menores. . (14, 36, 38, 51).

Siete años después, en el 2006, gracias al descubrimiento de los anticuerpos IgG anti NMO como un marcador específico de esta patología, muchos investigadores así como el anterior, empezaron a revisar los criterios dados en el 2006, empezándose a abrir el campo de la patología de la NMO. (14, 18, 38, 51).

De acuerdo con los criterios citados por Wingerchuck en el 2006 y sus colaboradores (hace aproximadamente 10 años), un diagnóstico de NMO se puede hacer con alta especificidad si además de la Historia Clínica, cumple con los criterios absolutos que son Neuritis Óptica y Mielitis aguda y además de por lo menos dos de los tres criterios de apoyo, que son la RMN cerebral que no cumplan con los criterios (de Paty) para Esclerosis Múltiple, La RM medular tenga una lesión que se extienda a tres o más segmentos medulares y la seropositividad para anti-AQP4 o NMO-IgG. La ausencia de enfermedad por fuera del Nervio Óptico y la Médula Espinal. (3, 13, 24, 38, 40, 45, 48, 50, 52, 53, 54).

También fue útil la clasificación de Mandler del 2005 para diferenciar las formas completas y parciales de la NMO. La forma completa consiste en episodio agudo o recurrente que compromete el nervio óptico y la médula espinal simultáneamente o en forma secuencial. La serología positiva para el NMO-IgG. Mielitis total o parcial, neuritis óptica uní o bilateral. Ausencia de síntomas de compromiso encefálico del SNC, excepto del Hipotálamo y Tallo cerebral. Curso monofásico o recurrente. Compromiso medular de tres segmentos en la RMN de la médula espinal aunque puede ser normal y RMN cerebral normal con excepción del hipotálamo y tallo. La forma parcial consistió en com-

promiso de neuritis óptica o mielitis transversa y seropositividad para NMO-IgG.(24, 52)

Por la falta de unidad para poder realizar un diagnóstico más preciso y formar un consenso en esta patología y avanzar en su estudio, es que se creó un Panel Internacional para la NMO, creando una nueva nomenclatura catalogando a la NMO, Enfermedad de Devic, como Trastornos del espectro de la Neuromielitis Óptica (NMOSD), que posee variante según sea el resultado serológico positivo o no. Los criterios clínicos para el diagnóstico sin AQP4-IgG son más rigurosos junto con estudios de neuroimagen, así como para el diagnóstico de NMOSD pediátrico o la forma de esclerosis múltiple óptico espinal y otras que antes no fueron considerados en la NMO, peor que actualmente se incluyen en la misma. (42, 52, 53)

A continuación se transcriben los criterios de expertos (42, 52, 53) para la NMOSD en pacientes adultos:

Criterios diagnósticos para NMOSD con AQP4-IgG positivo:

1. Al menos una característica clínica principal.
2. Prueba positiva para AQP4-IgG. Utilizando la mejor forma de detección.
3. Exclusión de Diagnósticos alternativos.

Criterios diagnósticos para NMOSD, sin AQP4-IgG (desconocido o negativo).

1. Por lo menos dos características clínicas principales que se producen como resultado de uno o más ataques clínicos y el cumplimiento de todos los siguientes requisitos:

- a.- Al menos una característica clínica central debe ser Neuritis Óptica, Mielitis aguda longitudinalmente extensa (LETM) o síndrome de Área Postrema.
- b.- Difusión en el espacio de dos o más características clínicas básicas.
- c.-El cumplimiento de los requisitos de la RMN adicional, según sea el caso.
- d.- Las pruebas negativas para AQP4-IgG serán utilizando el mejor método de detección de anticuerpos.
- e.-Exclusión de diagnósticos alternativos.

Características clínicas básicas:

1. Neuritis óptica.
2. Mielitis aguda.
3. Síndrome de Área Postrema: episodio de hipo inexplicable o náuseas y vómitos.
4. Síndrome de tronco cerebral agudo.
5. Narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo con lesiones típicas de NMOSD en la RMN.
6. Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas-NMOSD.

Requisitos adicionales de la resonancia magnética para NMOSD sin AQP4-IgG o resultado desconocido para AQP4-IgG.

1. Neuritis Óptica aguda: a) Requiere resonancia magnética del cerebro que muestre: (a) Hallazgos normales o únicamente lesiones inespecíficas importantes o (b) La RM del nervio óptico con lesiones hiperintensas en T2 o que capten con gadolinio en T1 o lesión que se extiende sobre la mitad de la longitud del nervio óptico o que involucre al quiasma óptico.

1. Mielitis aguda: Requiere RM que exprese la asociación de lesión intramedular que se extienda por más de tres segmentos contiguos, o de atrofia de la médula espinal focal en pacientes con historia compatible con mielitis aguda.
2. Síndrome de Área Postrema: Requiere lesión en área Postrema asociada a médula espinal.
3. Síndrome agudo del tronco cerebral: requiere lesiones del tronco cerebral periependimario asociados.

Hallazgos atípicos para NMOSD.

1. Características clínicas y hallazgos de laboratorio.

Curso clínico progresivo global (deterioro neurológico relacionado a los ataques: considerar MS).

Considere tiempo atípico de agresión: menor de 4 horas (considerar isquemia / infarto medular), continuo empeoramiento más de 4 semanas el inicio del ataque (considerar la sarcoidosis o neoplasia).

Mielitis transversa parcial, sobre todo cuando no se asocia con lesiones de LETM en MRI (considerar MS).

La presencia de bandas oligoclonales en LCR (menos de 20% en NMO y más de 80% en MS).

Las comorbilidades asociadas con síndromes neurológicos que imitan NMOSD.

Sarcoidosis establecida o hallazgos clínicos, radiológicos o de laboratorio indicativo de lo mismo (por ejemplo. Adenopatías, fiebre, sudoración nocturna, angiotensina sérica elevada).

Cáncer establecido o con hallazgos clínicos, radiológicos o de laboratorio indicativos del mismo; considerar linfoma o enfermedad paraneoplásica.

La infección crónica, establecida con los hallazgos clínicos, radiológicos o de laboratorio sugestiva de las mismas (por ejemplo VIH, sífilis).

Señales de alarma en la Neuroimagen convencional:

1.-Cerebro.

- Características de imagen (con ponderación T2 MRI) sugestivo de EM (MS-típico).

Las lesiones con orientación perpendicular a una superficie ventricular lateral (dedos de Dawson).

Las lesiones adyacentes al ventrículo lateral en el lóbulo temporal inferior.

Lesiones yuxtacortical que involucra fibras en U subcorticales.

Lesiones corticales.

Enfermedades distintas de la EM y NMOSD con imágenes sugestivas características.

Las lesiones con (0,3 meses) gadolinio persistente.

2.-Médula espinal:

- Características más sugestivas de EM que de NMOSD.

Las lesiones de menos de 3 segmentos vertebrales en secuencia ponderal en T2 sagital.

Lesiones localizadas predominantemente (más 70%) en el cordón periférico axial en T2 ponderan-secuencias.

Cambios difusos de señal indistinta en las secuencias potenciales en T2 (como se ve a veces con larga data o progresión de MS).

Características de neuroimagen en NMOSD

Lesiones medulares agudas a la MRI:

Lesión LETM asociada con TM aguda.

El aumento de la señal sagital potenciada en T2 que se extiende a más de tres segmentos vertebrales completos.

Predominio medular central (más del 70% de la lesión que reside dentro de la materia gris central).

Lesión en las secuencias potenciadas con Gadolinio en T1.

Expansión de la inflamación rostral de la lesión en el tronco cerebral.

Disminución de la señal en secuencia potenciada en T1 correspondiente a la región de mayor en T2.

Lesiones medulares crónicas:

Extensa atrofia espinal longitudinal (bien delimitada la atrofia se extiende a más de 3 vertebras contiguas, segmentos completos de la médula) con o sin cambios de señal T2 focal o difusa que implica el segmento atrófico.

MRI del Nervio Óptico:

El aumento de la señal en T2 unilateral o Gadolinio T1 dentro del Nervio Óptico o Quiasma Óptico expresa lesiones extensas (por ejemplo, las que se extienden más de la mitad de la distancia del quiasma óptico) y las relacionadas con las regiones posteriores de los nervios y quiasma óptico se asocian con NMO.

Las lesiones que afectan la médula dorsal (especialmente el área postrema), ya sea pequeña y localizada, a menudo bilateral y contigua con lesión medular espinal cervical superior (55)

Secuelas

En relación con la severidad de los ataques, el 50% quedan dependientes a una silla de ruedas y el 50 a 62% son funcionalmente ciegos a los 5 años, con agudeza visual inferior a 20/200 y han perdido la capacidad de caminar sin ayuda (10, 23, 49). Si la afectación llega a la región cervical o el tallo cerebral, se convierte en factor de riesgo para sufrir de insuficiencia respiratoria neurogénica y las complicaciones médicas asociadas (49).

Es importante en la NMO evitar las recaídas, porque estas tienen un gran impacto sobre la discapacidad final de la enfermedad (49).

En un pequeño subgrupo de pacientes con la enfermedad puede seguir un curso benigno, sólo con discapacidad menor después de hasta 10 años (15).

En este estudio utilizamos la Escala ampliada del Estado de discapacidad de Kurtzke se basa en las mediciones de ocho áreas del sistema nervioso central, denominadas sistemas funcionales. Nos permite medir el grado de deficiencia en estos sistemas, como el entumecimiento transitorio de la cara o los dedos o los trastornos visuales, dándonos una idea global de la funcionalidad del paciente.

Pronóstico

El pronóstico de estos pacientes suele ser malo, pero potencialmente modificable si se diagnostica a tiempo, un 60% de las recaídas ocurrieron dentro del primer año y el 90% dentro de los 3 primeros años. Dentro de los 5 primeros años del inicio de la enfermedad, más del 50% quedan ciegos de uno o ambos ojos (15).

Dentro de los factores de mal pronóstico se encuentra su asociación con otras enfermedades autoinmunes, la persistencia de compromiso

motor después del primer episodio y episodios repetitivos en los dos primeros años de la enfermedad (15, 22).

La IgG-NMO es útil para predecir las recaídas en pacientes con mielitis transversa extensa (55).

Aproximadamente el 30% de los pacientes con NMO mueren al cabo de cinco años después de iniciada la enfermedad, por falla respiratoria, secundaria a lesión medular o espinal (55).

Los eventos son más severos en la forma monofásica de la NMO, que en la recurrente. Los eventos recurrentes causan deterioro clínico progresivo (22). Un mayor intervalo entre los dos primeros episodios clínicos, mayor edad de inicio, el sexo femenino y menor deterioro motor en el evento de mielitis inicial base, predicen un curso recurrente. La frecuencia de los ataques desmielinizantes durante los 2 primeros años de la enfermedad y una menor recuperación motora después del evento de mielitis inicial, se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en NMO recurrente (22).

En un estudio basado en casos severos, 32% de pacientes con NMO recurrente fallecieron (media de seguimiento 60.2 meses) aunque no ocurrieron muertes en NMO monofásica. En otra cohorte se encontró 24 muertes entre 96 pacientes (25%), los predictores de mortalidad fueron: mayor frecuencia de ataques en el primer año de enfermedad, ceguera y alteración de esfínteres al inicio (62). En una cohorte de Brasil, con NMO recurrente, la mortalidad fue del 50% (22, 56, 57).

En muchos casos, el pronóstico es malo, comparado con pacientes que padecen EM [19]. Los pacientes con NMO tienen un inicio en edades más avanzadas, las mujeres son las más frecuentemente afectadas y su curso es más grave [19]. En un 60%, las recaídas ocurren dentro del

primer año y en el 90% dentro de los primeros tres años después del diagnóstico [19]. El máximo déficit clínico se podría esperar después de semanas o meses de un ataque agudo [19]. Dentro de los cinco años del inicio de la enfermedad, más del 50% de los pacientes queda ciego de uno o ambos ojos a causa de la neuritis Óptica (27, 36).

Tratamiento

La rareza de la NMO impide el desempeño de ensayos controlados que evalúen la eficacia del tratamiento. La mayoría de recomendaciones se basan principalmente en informes de casos retrospectivos lo cual solo cumple clase de evidencia III – IV, por lo que existen varias zonas poco establecidas (12, 36, 40).

Existe actualmente unanimidad en la manifestación, que no existe cura para la enfermedad, pero los síntomas pueden ser tratados (56).

El objetivo es:

- 1.- La mejoría o remisión de los síntomas e inicio de la terapia temprana (40, 42, 48).
- 2.- Estabilizar a largo plazo la enfermedad previniendo las recaídas (40, 44, 48, 49).
- 3.- Terapia de los síntomas residuales (40, 44).

Los ataques agudos se tratan con dosis altas de esteroides, cuando el cuadro no responde a corticosteroides se emplea la Plasmaféresis y finalmente las Inmunoglobulinas (58).

No existe ninguna terapia preventiva cuya eficacia se haya comprobado por ensayos clínicos comprobados. La mayor parte de los investigadores creen que una inmunosupresión definitiva es necesaria en la NMO. También se recomienda para pacientes seropositivos el test NMO-IgG, con un solo episodio de mielitis transversa por el alto riesgo de un nuevo ataque (44, 48, 58)

En el caso de seronegativas de NMO, que más se manifiesta en la forma monofásica, no queda claro si el tratamiento debe ser el mismo que el seropositivo, debe descartarse causas infecciosas, metabólicas y paraneoplásicas y de igual manera no hay un tratamiento establecido para las formas atípicas de AQP4 positivo (40, 44, 58).

En el ataque agudo de la enfermedad, luego de descartar las infecciones, los esteroides se aplican en cinco días 1 g de Metilprednisolona por vía IV, seguidos luego de la dosis oral, en combinación con un inhibidor de la bomba de protones y profilaxis de la trombosis (13, 22, 36, 40, 48, 49). Reduce el riesgo de fracasos en los treinta primeros días, pero no mejora el resultado final visual (22, 49, 59).

El mecanismo de acción de los corticoides, poco entendida, es regular la expresión génica, recientemente se ha observado que a dosis altas, tiene efecto no genómico significativo, lo que se explica por la rápida respuesta clínica. Estos efectos esta mediados muy probablemente por un efecto directo en las membranas celulares y en la función mitocondrial, induciendo una reducción de la producción de adenosin-5-trifosfato y de apoptosis celular. Los efectos genómicos y no genómicos pueden explicar los efectos positivos de los corticoides en la NMO, induciendo una reducción de la inflamación, apoptosis de leucocitos, la supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares y estabilidad de la permeabilidad capilar (60, 61).

Si con el uso de los corticoides, los síntomas no mejoran claramente, se procede a administrar la Plasmaféresis, se administra diariamente o cada dos días durante un máximo de cinco a siete sesiones (12, 13, 24, 36, 55, 60). Si el intercambio de plasma ha sido utilizado con éxito en el pasado, también puede ser considerado como un tratamiento de primera línea para la recaída aguda. Los estudios retrospectivos y se-

ries de casos han reportado marcada mejoría en la función visual y neurológico en pacientes con NMO, independientemente si AQP-IgG sea positivo o negativo (12, 36, 63, 64, 65). Es una técnica de purificación de la sangre para eliminar los anticuerpos, complemento, citoquinas y quimioquinas (48). Sin embargo sus efectos no son permanentes y los anticuerpos anti AQP-4 se elevan rápidamente (36). Se recomienda especialmente en los pacientes que tienen alto riesgo de depresión respiratoria de origen neurogénico y en pacientes con pérdida visual aguda grave por neuritis óptica (36).

Los pacientes con recaídas, en un 50% presentaron una mejoría luego de la utilización de inmunoglobulinas intravenosas (IVIG), cuando no hubo respuesta a los esteroides con o sin TPE (36, 40, 51). A altas dosis refieren efectos beneficiosos durante un máximo de 2 años (40)

Los datos sobre el tratamiento a largo plazo de NMO son escasos, todos retrospectivos, y se refieren principalmente a la Azatioprina (AZA) y Rituximab (RX), actualmente las terapias de primera línea más utilizadas (40).

Como alternativa, la Azatioprina (2-3 mg/kg/d) asociada a corticoides (24, 62) ha demostrado reducir la tasa de recaídas y mejorar la discapacidad neurológica. Requiere control hemático y enzimas hepáticos, los linfocitos puede disminuir hasta en 1000 (36, 40).

Cuando no se tolera la Azatioprina, se recomienda el uso de Mifeprenolato mofetilo en dosis de 1-3g/día. Otra posibilidad terapéutica es el Rituximab, en infusión de 375mg/m, una vez a la semana, por cuatro semanas (62, 66).

El Rituximab representa una opción atractiva de tratamiento por su selectiva acción contra las células B (dosis de 375 mg/m²) (36). La de-

pleción de células B se ha demostrado como tratamiento eficaz en la NMO/NMOSD. Se debe supervisar la depleción y/o repoblación de células B (5, 40, 66). Rituximab es uno de los agentes que ha demostrado eficacia en estudios de casos de NMO. (26, 67, 68). basado en la evaluación positiva de más de 24 meses con una buena tolerabilidad.(5, 69, 70). Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico que actúa agotando tanto las células B vírgenes y de memoria. (71)

Otros fármacos inmunosupresores como el Metrotexate, y la Mitoxantrona, se recomienda como de segunda línea (40, 66).

La infusión intravenosa de Mitoxantrona parece reducir las recaídas (12 mg/m² mensualmente durante seis meses, luego tres tratamientos adicionales cada tres meses) (36, 40). Por sus efectos secundarios cardiotóxicos y leucemia aguda entre otros es recomendada como segunda línea en el tratamiento de la NMO (40).

El Micofenolato suprime la actividad de linfocitos B, útil cuando hay intoxicaciones por Azatioprina, como sustituto, sus efectos secundarios incluyen estreñimiento, diarrea. Nauseas, vómitos, hipertensión, edema periférico, dolor de cabeza, confusión, temblor, hemorragia gastrointestinal, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, sepsis, mielosupresión, mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias (40, 49).

A largo plazo se recomienda Azatioprina y corticoides, estudios iniciales con Rituximab han mostrado buena efectividad, aun cuando las dosis y esquemas de tratamiento no se han establecido. (22).

También se requiere terapia de mantenimiento para evitar más ataques y se basa en los corticosteroides orales de baja dosis y fármacos inmunosupresores no específicos, como Azatioprina y Micofenolato mofe-

tilo éste es un inhibidor competitivo de la enzima Inosina 5' monofosfato deshidrogenada, contra la proliferación linfocítica y la respuesta humoral dependiente de células T y B mediante la inhibición de la síntesis de purinas, deben tener controles de función de médula ósea que causa leucopenia. Nuevas estrategias de terapia usando anticuerpos monoclonales como Rituximab se han probado en NMO, con resultados positivos en estudios abiertos. Sin embargo, no hay un control aleatorizado para confirmar la seguridad y eficacia de los medicamentos que se utilizan actualmente en NMO.(45, 67)

Manejo de los síntomas y rehabilitación

Los síntomas de dolor, rigidez, fatiga, alteraciones en vejiga y el intestino, tienen que ser controlados con medicamentos apropiados. La rehabilitación es un aspecto importante de la enfermedad. Programas de rehabilitación y luego regreso a la comunidad. El tratamiento es multidisciplinario idealmente debe tener neurólogo, enfermera especialista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, nutricionista, psicólogo, oftalmólogo (57).

Recaídas:

El curso de la enfermedad puede ser con recaídas en el 80% de los casos o monofásica en el 20% restante. La mayoría de los pacientes presentan una recaída en el transcurso del primer año después de la manifestación inicial. El pronóstico de la NMO que no recibe tratamiento es peor que en la Esclerosis Múltiple, más aun cuando las recaídas han sido frecuentes (12, 62) Las recaídas en la mayoría de los casos, con recuperación incompleta, con déficit neurológico, el tratamiento inmunosupresor a largo plazo debe iniciarse una vez confirmada la NMO. Esto también se aplica a NMO AQP4- negativas con una primera recaída severa y remisión incompleta. Sin embargo las NMO se-

ronegativas a menudo siguen un curso monofásico, pudiendo estar justificado disminuir la terapia inmunosupresora, después de algunos años de estabilizada la enfermedad y de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios en este grupo de pacientes (40).

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local

3.1 No hay estudios

A nivel nacional

3.2 No hay estudios

A nivel internacional

Se ha tomado varios estudios, algunos de ellos:

Título: Neuromyelitis óptica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease

Autor: Kazuo Fujihara, Tatsuro Misu, Ichiro Nakashima, Toshiyuki Takahashi, Monika Bradl, Hans Lassmann, et al.

Resumen: Neuromyelitis optica (NMO) is characterized by severe optic neuritis and transverse myelitis. The relationship of NMO Neuromyelitis to multiple sclerosis (MS) has long been debated, but NMO has been classified as a demyelinating disease. Since the discovery of an NMO-specific autoantibody to aquaporin 4 (AQP4), a dominant water channel in the central nervous system densely expressed on end-feet of astrocytes, the clinical, magnetic resonance imaging and laboratory findings to distinguish NMO from MS have been clarified. Furthermore, pathological studies showed an extensive loss of immunoreactivities to astrocytic proteins, AQP4 and glial fibrillary acidic protein (GFAP), and perivascular deposition of immunoglobu-

lins and activated complements with a relative preservation of the staining of mielin basic protein (MBP) in acute NMO lesions, but not in MS. In support of these pathological findings, the GFAP levels in the cerebrospinal fluid (CSF) during acute exacerbation of NMO are remarkably elevated compared with MBP and neurofilament, whereas the CSF-GFAP in MS is not different from those in controls. Additionally, recent experimental studies have convincingly shown that AQP4 antibody is pathogenic in causing astorocytic destruction and dysfunction in vitro, ex vivo and in vivo. These findings strongly suggest that damage of astrocytes is far more severe than those of myelin and neurons, and that autoimmune astrocytopathy is the primary pathology in NMO. Based on these accumulated data, we propose that NMO should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease.

Clinical and Experimental Neuroimmunology 3 (2012) 58–73

Título: Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic)

Autor: Alfredo Pinzón, Tatiana Echeverry, Aida Bibiana Rodríguez, Bogotá DC

Resumen: Presentamos el caso de una mujer joven inicialmente tratada por esclerosis múltiple, quien presento recurrencia del compromiso ocular severo. La enfermedad de Devic es un desorden desmielinizante que se presenta como una mielitis transversa asociada con neuritis óptica, típicamente bilateral. El principal diagnóstico diferencial es justamente la esclerosis múltiple.

Acta Med Colomb 2010; 35: 21-25

Título: Optic-Spinal Inflammatory Demyelinating Disease: (OS-IDD) patients in Siriraj Hospital

Autor: Songkram Chotik-anuchit, Sasitorn Siritho, Siri-on Tritrakarn, Orasa Chawalprit , Naraporn Prayoonwiwat.

Resumen: Objective: To study the demographic data of optico-spinal inflammatory demyelinating disease (OS-IDD) patients at Siriraj Hospital between January 1997 and October 2006

Design: Retrospective study of OS-IDD patients.

Results: There were 84 OS-IDD patients. Cerebrospinal fluid analysis revealed higher white blood cell count and neutrophilia in neuromyelitis optica (NMO) patients than those of multiple sclerosis (MS) patients. NMO had an average length of 4.1 segments of the cervical and 6.5 segments of thoracic cord involvement.

Conclusion: Among Thai OS-IDD patients, on the basis of clinical features, NMO was hardly differentiated from MS.

J Med Assoc Thai 2011; 94 (1): 27-35

Título: Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review

Autor: Douglas Sato, Dagoberto Callegaro, Marco Aurélio Lana-Peixoto, Kazuo Fujihara, on behalf of Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (BCTRIMS)

Resumen: Neuromyelitis óptica (NMO) is an inflammatory disease of the central nervous sistema characterized by severe optic neuritis and transverse mielitis , usually with a relapsing course. Aquaporin 4 antibody is positive in a high percentage of NMO patients and it is directed against this water channel richly expressed on foot processes of astrocytes. Due to the severity of NMO attacks and the high risk for disability, treatment should be instituted as soon as the diagnosis is confirmed. There is increasing evidence that NMO patients respond

differently from patients with multiple sclerosis (MS) and, therefore, treatments for MS may not be suitable for NMO. Acute NMO attacks usually are treated with high dose intravenous corticosteroid pulse and plasmapheresis. Maintenance therapy is also required to avoid further attacks and it is based on low dose oral corticosteroids and non specific immunosuppressant drugs, like azathioprine and mycophenolate mofetil. New therapy strategies using monoclonal antibodies like rituximab have been tested in NMO, with positive results in open label studies. However, there is no controlled randomized trial to confirm the safety and efficacy for the drugs currently used in NMO

4. OBJETIVOS.

4.1. General

Determinar las características epidemiológicas del Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 - 2015

4.2. Específicos

- 1) Estudiar el cuadro clínico al inicio del Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015.
- 2) Determinar la relación entre la variedad clínica y el sexo en el Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015.
- 3) Determinar la relación entre la variedad clínica y el resultado del AQP4 en el Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica en el

servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015.

4) Especificar el cuadro clínico en las recaídas en el Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015.

5) Enunciar los resultados patológicos de la resonancia magnética en la medula espinal compatibles con Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015.

6) Describir el criterio diagnóstico utilizado de los pacientes con trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015.

7) Describir la escala de EDSS según el número de recaídas en los pacientes con el Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa entre 1995 – 2015.

5 HIPÓTESIS

Debido a que se trata de un trabajo de tipo descriptivo no existe hipótesis.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: Observación documentaria

Instrumentos: Ficha de recojo de datos según historia clínica

Materiales: Lápiz, papel, cuaderno de registro

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin

Escobedo EsSalud- Arequipa, Servicio Neurología

2.2. Ubicación temporal: Se considera todo paciente registrado en

tre el 1° de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre del 2015

2.3. Unidades de estudio: Paciente con diagnóstico del Trastorno del espectro de Neuromielitis óptica

2.4. Población:

1. Muestra: Todos los pacientes atendidos por el Servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Arequipa desde 1995 hasta 2015 con el diagnóstico de Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica.

2. Criterios de inclusión: Pacientes con Diagnóstico de Trastorno del espectro de la Neuromielitis Óptica atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo desde 1995 hasta 2015 .Que cumplan con los criterios del panel de expertos del 2015

3. Criterios de exclusión: Los que no cumplan con los criterios de inclusión. Historias clínicas mal elaboradas

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Elección del tema a investigar

Asesoramiento del Plan de tesis

Planteamiento y permiso del Gerente General del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo y Jefe del Área de Neurología para ejecutar el trabajo de investigación

Solicitud formal a la Facultad de Medicina de la UCSM, contando con el proyecto de tesis

3.2. Recursos

a) Humanos

Autor: Ángel Anthony Silva Ticona

Alumno de la Facultad de Medicina

Humana de la Universidad Católica de Santa María Arequipa.

Tutora: Dra. María Luz Castañeda Aguilar

Médico Asistente del Servicio de Neurología
del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin
Escobedo EsSalud Arequipa

Colaboradores

b) Recursos Materiales

Ficha de recolección de datos

Impresora y Material de impresión

Material de escritorio

c) Recursos Económicos

Autofinanciado

3.3. Criterios para manejo de resultados

Frecuencia de Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDADES	octubre	noviembre	diciembre	enero	febrero	marzo
	Revisión bibliográfica	X	X	X		
Elaboración y Aprobación del proyecto			X	X		
Recolección de datos y Elaboración del informe			X	X	X	X

Presentación del informe						X
--------------------------	--	--	--	--	--	---

Fecha de inicio: Octubre del 2015

Fecha probable de término: Marzo del 2016



REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Agrawal A, Lourdusamy D, Agarwal A, Holland NR. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting as Brown-Sequard syndrome. *Edorium J Neurol*.2015; 2:1–4.
2. Arias-González Nancy Paola y Valencia-Paredes Daniel. Neuro-mielitis óptica, anticuerpos anti-acuaporina. *Revista Médica MD*. 2014; 6(1):57-61
3. Jacob Anu, McKeon Andrew, Nakashima Ichiro, Kazutoshi Sato Douglas, Elson Liene, Fujihara Kazuo, De Seze Jerome. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *Neurol Neurosurg Psychiatry*.2013; 84:922–930.
4. Levin Marc, Bennett Jeffrey, Verkman A. Optic neuritis in neuromyelitis óptica. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2013; 36:159-171.
5. Fernández-Megía B. Casanova-Estruch, F. Pérez-Miralles , Ruiz-Ramos , Alcalá-Vicente y Poveda-Andrés. Evaluación del uso de rituximab en la neuromielitis Óptica. *Neurología*. 2015;30(8):461-464.
6. Fujihara Kazuo, MD. NMO and its spectrum disorders: An International perspective 2014 .The American Academy of Neurology Institute. AAN Annual Meeting Program.2014.
7. Rodríguez Padrón Damaris, Carrera Iset Maria Ivonne, Pérez Leyva Ernesto , López Pereira Liset, Hernández García Annalia, Silva Velazco Edilio. Influencia de las acuaporinas en la génesis de múltiples enfermedades. *CCM* 2014; 18(2): 259-273.
8. Rossel Thomas, MD Zekeridou Anastasia, MD Ochsner Francois, MD Renau Susanne, MD. Aquaporin-4-positive Myelitis associated with Sjogren Syndrome and colonic adenocarcinoma. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:103-104; doi: 10.1212

9. Barnett Y., Sutton I.J., Ghadiri M., Masters L., Zivadinov R., and Barnett M.H. Conventional and Advanced Imaging in Neuromyelitis Optica. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35:1458–66
10. Jariu S., Franciotta D., Paul F, Bergamaschi R., Rommer P , Ruprecht K. , Ringelstein M. , Aktas O., Kristoferitsch W., Wildemann B. Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: Sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *Journal of the Neurological Sciences.* 2012;320:32–37.
11. Pröbstel Anne-Katrin, Rudolf Gabrielle, Dornmair Klaus, Colongues Nicolas, Chanson Jean-Baptiste, Sanderson Nicholas SR, Lindberg Raija LP, Kappos Ludwig, de Seze Jerome and Derfuss Tobias. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. Pröbstel et al. *Journal of Neuroinflammation.* 2015;12:46
12. Pinzón Alfredo, Echeverry Tatiana, Rodríguez Aida Bibiana. Neuromielitis óptica (Enfermedad de Devic). *Acta Med Colomb.* 2010;35 (1):21-25
13. Sohan Barhate Kavita, Ganeshan Malti, and Sen Singhal Bhim. A clinical and radiological profile of neuromyelitis optica and spectrum disorders in an Indian cohort. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014 ; 17(1): 77–81.
14. Ayuga-Loro Fernando, Teijeira-Azcona Ana. Variabilidad clínica en la neuromielitis óptica: descripción de tres casos. *Rev Neurol.* 2011; 52 (3): 154-158
15. Jimenez-Canizales Carlos Eduardo; Alzate-Carvajal Veronica; Martinez-Hernandez Cindy Vanessa; Mondragon-Cardona Alvaro Eduardo. Neuromielitis optica tratada inicialmente como esclerosis múltiple: A proposito de un caso. *Revista médica de Risaralda.* 2012; 18(1): 5

16. Martínez Villota Viviana Alexandra. Utilidad de anticuerpos antiacuaporinas 4 en el diagnóstico de neuromielitis óptica. *Acta Neurol Colomb.* 2011; 27 (3): 177-185
17. Petelin Gadze Zeljka, Hajnsek Sanja, Basic Silvio, Sporis Davor, Goran Pavlisa Goran and Nankovic Sibila. Patient with neuromyelitis optica and inflammatory demyelinating lesions comprising whole spinal cord from C2 level till conus: case report. *BMC Neurology.* 2009; **9**:56.
18. Galdos Iztueta Marta, Noval Martín Susana , Martínez Alday Nerea, Pinar Sueiro, Sergio, Fonollosa Callduch Alejandro. Protocolos de neuropatías ópticas. *Revista de investigación e información oftalmológica.* 2012.
19. Marina Gabriela Dra. Aspectos Inmunopatogénicos de la Neuromielitis Óptica. *Bioquímica del Área Inmunología de Génesis-MANLAB.* 2011.
20. Gracia Fernando, Benzadon Aaron, Villarreal Felipe, Castillo Luis, Lee Donna, Novarro Nelson, Miranda Mario, Grande Diana, Armien Blas, Dondis David. Prevalencia Estimada de la Neuromielitis Óptica en Panamá.
21. Marrie Ruth Ann, MD, PhD; Gryba Caroline, BSc. The Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica. *Int J MS Care.* 2013;15:113–118.
22. Matthews Lucy, MRCP Marasco Rita, MD Jenkinson Mark, DPhil Küker Wilhelm, PhD Luppe Sebastian, MD Leite Maria Isabel, DPhil Giorgio Antonio, MD, PhD De Stefano Nicoas, MD, PhD Robertson Neil, DM Johansen-Berg Heidi, DPhil Evangelou Nikos, DPhil Palace Jacqueline, DM. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 80 April 2, 2013.
23. Orengo James MD, PhD Pekmezci Melike, MD Cree Bruce, MD, PhD, Mas. simultaneous serum aquaporin-4 antibody and csf nmda

receptor antibody–positive encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e101; doi: 10.1212

24 Pittock Sean J., MB, MMedSci, MD. NMO AND THE EVOLVING SPECTRUM OF AQUAPORIN-4 AUTOIMMUNITY. 2014 The American Academy of Neurology Institute

25. Quintero Cusguen Patricia, Gutiérrez Álvarez Ángela María, Neuromielitis óptica. Reporte de caso. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia)*. 2009;7 (1): 95-99

26. Bennett Jeffrey, MD, PhD O'Connor Kevin, PhD Bar-Or Amit, MD, FRCP Zamvil Scott, MD, PhD Hemmer Bernhard, MD Tedder Thomas PhD von Büdingen Christian, Stuve Mdolaf, MD, PhD Yeaman Michael, PhD Smith Terry, MD Stadelmann Christine, B lymphocytes in neuromyelitis óptica . 2015 American Academy of Neurology. USA.

27. Kazutoshi Sato Douglas, Callegaro Dagoberto, Lana-Peixoto Marco, Nakashima Ichiro, Fujihara Kazuo. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum - The challenges on disease definition and pathogenesis *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72(6):445-450.

28. Liao Ming-Feng, Chang Kuo-Hsuan, Lyu Rong-Kuo, Huang Chin-Chang, Chang Hong-Shiu, Wu Yih-Ru, Chen Chiung-Mei, Chu Chun-Che, Kuo Hung-Chou and Ro Long-Sun. Comparison between the cranial magnetic resonance imaging features of neuromyelitis optica spectrum disorder versus multiple sclerosis in Taiwanese patients. *Liao et al. BMC Neurology* 2014, 14:218.

29. Pittock Sean J., MD; Lennon Vanda A, MD, PhD; Krecke Karl, MD; Wingerchuk Dean M, MD; Lucchinetti Claudia F., MD; Weinstenker Brian G, MD. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol*. 2006;63:390-396.

30. Bennett Jeffrey, MD, Ph. Pathogenesis of NeuromyelitisOptica: Implications for Treatment. University of Colorado School of Medi-

cine NMO Course CMSC/ACTRIMS Collaborative Meeting May 30, 2014

31. Raveendra Bindu, Hao Wu, Baccala Roberto, Reddy Muralidhar, Schilke Jessica, Bennett Jeffrey, Theofilopoulos Argyrios, and Kodadek Thomas. Discovery of Peptoid Ligands for Anti-Aquaporin 4 Antibodies. *Chemistry & Biology* 2013; 20: 351–359

32. Akaza Miho, Tanaka Keiko, Tanaka Masami, Sekiguchi Teruhiko, Misawa Tamako, Nishina Kazutaka, Kawachi Izumi, Nishizawa Masatoyo, Mizusawa Hidehiro, Yokota Takanori. Can Anti-AQP4 Antibody Damage the Blood-Brain Barrier? . *Eur Neurol* 2014;72:273–277.

33. Fujihara Kazuo, Misu Tatsuro, Nakashima Ichiro, Takahashi Toshiyuki, Bradl Monika, Lassmann Hans, Takano Rina, Nishiyama Shuhei, Takai Yoshiki, Suzuki Chihiro, Sato Douglas, Kuroda, Hiroshi, . Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 3 (2012) 58–73. Japon

34. Asgari Nasrin , Ohm Kyvik Kirsten , Steenstrup Troels , Stenager Egon , Thue Lillevang Soeren. Antibodies against interferon-beta in neuromyelitis optica patients. *Journal of the Neurological Sciences* 339 (2014) 52–56.

35. Weinshenker Brain. Placebo Studies should not be Undertaken in Neuromyelitis Optica: Commentary *Multiple Sclerosis Journal*. Mayo Clinic, Rochester, USA 2015;21(6) 693– 694.

36. Chiquete Erwin, Navarro-Bonne Jorge, Ayala-Armas Raúl, Gutiérrez-Gutiérrez Noé, Solórzano-Meléndez Alejandro, Rodríguez-Tapia Diana, Gómez-Rincón Marianela, Ruiz-Sandoval José. Neuromielitis óptica: actualización clínica. *Rev Neurol* 2010; 51 (5): 289-294

37. Gratton Sean, Amjad Faria, Ghavami Forough. Bilateral hearing loss as a manifestation of neuromyelitis óptica. *Neurology* 2014;82;2145-2146.
38. Asgari Nasrin, M.D. Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO) *Dan Med J* 2013;60: (10):B4730.
39. Vaknin-Dembinsky Adi, Karussis Dimitrius, Avichzer Jasmine, Abramsky Oded NMO spectrum of disorders: A paradigm for astrocyte-targeting autoimmunity and its implications for MS and other CNS inflammatory diseases. *Journal of Autoimmunity* xxx (2014) 1e7.
40. Tüzün Erdem, Tzartos Jhon, Ekizoğlu Esme, Stergiou Christos, Zisimopoulou Paraskevi, Çoban Arzu, Shugaiv Erkingul, Türkoğlu Recai, Kürtüncü Murat, Baykan Betül, Tzartos Socrates. Aquaporin-1 Antibody in Neuromyelitis Optica Patients. *Eur Neurol* 2014;72:271–272
41. Himeda Toshiki and Ohara Yoshiro. Roles of two non-structural viral proteins in virus-induced. Demyelination. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2 (2011) 49–58.
42. Larreategui Mario, Cerrud Rodriguez Roberto, Del Rosario Alexis. Neuritis óptica con NMO-IGG positivas sin evidencia de mielitis transversa: reporte de caso. *Revista Medica de Panama* 2014;342:87-11.
43. Doring T., Lopes F., Kubo T, Tukamoto G, Kimura G, Strecker R, Domingues R, and Gasparetto E. Neuromyelitis Optica: A Diffusion-al Kurtosis Imaging Study. July 31, 2014 as 10.3174/ajnr.A4050
44. Jacob Anu, MD; Matiello Marcelo, MD; Weinshenker Brian, MD; Wingerchuk Dean, MD; Lucchinetti Claudia, MD; Shuster Elizabeth, MD; Carter Jonathan, MD; Keegan Mark, MD; Kantarci Orhun, MD;

- Pittock Sean, MD. Treatment of Neuromyelitis Optica With Mycophenolate Mofetil. Arch Neurol. 2009;66(9):1128-1133.
45. Kazutoshi Sato Douglas, Callegaro Dagoberto and Lana-Peixoto Marco. Treatment of neuromyelitis optica: An evidence based review. ARTICLE in ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA · JANUARY 2012.
46. Hadjikoutis S., Morgan J, Wild J and Smith P. Ocular complications of neurological therapy. European Journal of Neurology 2005, 12: 499–507.
47. Ringelstein Marius, Salhofer-Polanyi Sabine , Rommer Paulus . Contribution of spinal cord biopsy to the differential diagnosis of longitudinal extensive transverse mielitis, Nervenarzt 2014 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00115-014-4137-0. Berlin.
48. Khorooshi Reza, Wlodarczyk Agnieszka, Nasrin Asgari Nasrin, Owens Trevor, Neuromyelitis optica-like pathology is dependent on type I interferon response. Experimental Neurology 247 (2013) 744–747.
49. Cerrud Rodriguez Roberto, Larreategu Marioi, Del Rosario Alexis. Neuritis óptica con NMO-IgG positiva sin evidencia de mielitis transversa: reporte de caso. 2014; 34 : 2.
50. Petzold, S Pittock, V Lennon, Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010 81: 109-111.
51. Wong Ericka, Vishwanath Vijay, Kister Ilya. Rituximab in neuromyelitis optica: A **review** of literatura. World Journal of Neurology. 2015; 5(1): 39-46.
52. Wingerchuk Dean M. , MD. A PRACTICAL GUIDE TO THE TREATMENT OF NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS. 2014 The American Academy of Neurology Institute. Mayo Clinic

53. Wingerchuk D.M., MD, FRCP(C); Lennon V.A., MD, PhD; Pittock S.J., MD; Lucchinetti C,F, MD; and Weinshenker B.G., MD, FRCP(C). Revised diagnostic criteria for neuromyelitis óptica. NEUROLOGY 2006;66:1485–1489.
54. Trebst Corinna • Jarius Sven • Berthele Achim • Friedemann Paul • Schippling Sven • Wildemann Brigitte • Borisow Nadja • Kleiter Ingo • Aktas Orhan • Kumpfel Tania. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group. J Neurol 2014; 261:1–16.
55. Kim Ho Jin, MD, PhD Friedemann Paul, MD Lana-Peixoto Marco, MD, Tenenbaum Silvia, MD Asgari Nasrin, MD, PhD Palace Jacqueline, DM, FRCP Klawiter Eric, MD Sato Douglas, MD de Seze Jerome, MD, PhD Wuerfel Jens, MD Banwell Brenda, MD Villoslada Pablo, MD Saiz Albert, MD Fujihara Kazuo, MD, PhD Kim Su-Hyun, MD. MRI characteristics of neuromyelitis óptica spectrum disorder. Neurology® 2015;84:1165–1173.
56. Etemadifar Masoud, Nasr Zahra, Khalili Behrang, Taherioun Maryam, and Vosoughi Reza. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. Volume 2015, Article ID 174720, 8 pages.
57. Daza Barriga Jorge, Roncallo del Portillo Angelica, Neuromielitis Optica: estado del arte. Revista de la división de salud de la Universidad del Norte.
58. Bienia Benjamin and Balabanov Roumen. Immunotherapy of Neuromyelitis Optica. Hindawi Publishing Corporation Autoimmune Diseases Volume 2013, Article ID 741490, 7 pages.
59. Balcer Laura J., M.D., M.S.C.E. Optic Neuritis. The new england journal of medicine. march 23, 2006.
60. Mealy Maureen, RN; Wingerchuk Dean, MD; Palace Jacqueline, FRCP, DM; Greenberg Benjamin, MD; Levy Michael, MD, PhD.

Comparison of Relapse and Treatment Failure Rates Among Patients With Neuromyelitis Optica Multicenter Study of Treatment Efficacy. JAMA Neurology March 2014 Volume 71, Number 3.

61. Sato Douglas, Dagoberto Callegaro Dagoberto, Marco Aurélio Lana-Peixoto OAurelio, Kazuo Fujihara Kazuo. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. Arq Neuropsiquiatr 2012;70(1):59-66.

62. Ramos-Casals Manuel, Díaz-Lagares Cándido, Brito- Serón Pilar. Recomendaciones sobre el uso *off-label* de rituximab en enfermedades autoinmunes sistémicas. Guías de práctica clínica Sociedad Española de medicina interna. 2009.

63. Magranera M. J., Coretb F y Casanova B. Estudio del efecto del tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en la neuromielitis óptica. Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España 2011

64. Makhani Naila, MD, Bigi Sandra, MD, Banwell Brenda, MD, Shroff Manohar, MD. Diagnosing Neuromyelitis Optica. Neuroimag Clin N Am 23 (2013) 279–291.

65. Ratelade Julien, Verkman A.S., Neuromyelitis optica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 44 (2012) 1519–1530.2012.

66. Santosh Ramanathan Ramnath, Malhotra Konark and Scott Thomas Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. Ramanathan et al. BMC Neurology 2014, 14:51

67. Peña Joaquin A., Ravelo Maria Elena, Mora-La Cruz Eduardo, Montiel-Nava Cecilia **Article** NMO in pediatric patients - Brain involvement and clinical expression. Arq Neuropsiquiatr .2011; 69(1):34-38.

68. Domingos Joana, Luís Isidorob, Figueiredoc Rita, Brumd Mari-sa, Capelae Carlos, Barrosf Pedro, Santosa Ernestina, Macáriob Maria do Carmo, Marques Jose, Pedrosae Rui, Valeh Jose. Neuromyelitis optica in Portugal (NEMIPORT) A multicentre study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 134 (2015) 79–84
69. Kim Su-Hyun y Kim Ho Jin. Lack of response to rituximab therapy in patients with neuromyelitis optica: True nonresponders or insufficient treatment?. *JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES* · MAY 2012.
70. Kim Su-Hyun, MD; Kim Woojun, MD, Li Xue Feng , MD, Jung In-ja, RN; Kim Ho Jin, MD. Repeated Treatment With Rituximab Based on the Assessment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years. *ARCH NEUROL.* 2011; 68 (11)
71. Papadopoulos Marios, Bennett Jeffrey and Verkman Alan. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Rev. Neurol.* advance online publication 12 August 2014.

ANEXOS

Anexo N°1

FICHA DE RECOLECCION	
Nombre:	F. Nac.:
Edad:	Sexo:
Grado de instrucción:	
Ocupación:	
Natural:	
Procedencia:	
Tiempo de enfermedad:	
Síntomas principales:	
Cuadro clínico:	
Cerebral: Zona	
Nervio Óptico: 1 ó 2	
Médular: Nivel	
Exámenes auxiliares:	
Estudio de LCR	
Bandas oligoclonales	
Anticuerpos: Antiaquaporina 4	
Inmunológicos	
Marcadores tumorales	
Otros: Tiroiditis	
Vasculitis	
LES	
RNM cerebral:	
RNM Nervio Óptico:	
RNM Médula espinal:	
Curso: Monofásico:	Recurrente:

Evolución:

Favorable:

Estacionario:

Desfavorable:

Tratamiento recibido:

Sintomático

Inmunosupresor

Plasmaféresis

Recaídas: Fechas

EDSS: Inicio

Último ingreso

Secuelas:

Cerebral:

Medular:

Nervio Óptico:

Cognitivo

Anexo N°2

ESCALA AMPLIADA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS) de Kurtzke

Escala EDSS de Kurtzke. Criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+ añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
 - 1. función normal.
 - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
 - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal.
 - 6. incontinencia diaria.
 - 7. catéter vesical.

- Intestino
 - 1. función normal.
 - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
 - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
 - 6. ningún control intestinal.
 - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.

- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS ha-

bitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 sólomente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.

Anexo N°03

MATRIZ DE SISTEMATIZACION

PACIENTES	EDAD	SEXO	INICIO DE ENFERMEDAD	Hipo	vomitos	depresion respiratoria	dolor ocular	disminucion agudeza visual
Paciente 01	37	Femenino	oct-14					
Paciente 02	63	Femenino	dic-14					
Paciente 03	52	Femenino	setiembre - 2007				x	x
Paciente 04	26	Femenino	oct-06				x	x
Paciente 05	48	Femenino	may-13				x	x
Paciente 06	45	Femenino	feb-13				x	x
Paciente 07	39	Femenino	feb-04	x		x		
Paciente 08	26	Femenino	may-10					x
Paciente 09	30	Femenino	may-14					
Paciente 10	28	Femenino	jul-08	x		x		
Paciente 11	50	Masculino	dic-14					
Paciente 12	31	Femenino	mar-14					
Paciente 13	42	Femenino	jul-10					
Paciente 14	82	Masculino	jul-14				x	x
Paciente 15	47	Femenino	may-15					
Paciente 16	17	Femenino	mar-04				x	x
Paciente 17	42	Femenino	ago-08				x	x
Paciente 18	40	Femenino	dic-15					

amaurosis	disminucion de la sensibilidad	cuadriplejia	cuadriparesia	paraplejia	paraparesia	monoparesia	retencion urinaria	hipo recaida	vomito recaida
	x			x			x		
	x			x			x		
x									
x									
x									
x								x	x
	x			x			x		
	x			x			x		
	x				x	x	x		
	x	x					x		
	x		x				x		
	x			x			x		
x	x			x			x		
	x				x		x		
x									
	x			x			x		

depresión respiratoria recaída	dolor ocular recaída	disminucion agudeza visual recaída	amaurosis recaída	disminucion sensibilidad recaída	cuadriplejia recaída	cuadriparesia recaída
		xx				
	xx	x		xxxxx		
	x	xx	xx	xx		
		x				x
	x	x				
	x	x		xxxx		
	x	x		x		x
x					x	
	x	x		x		
		x	x	xx		
	xx	xx		x		
	xx	x	x	xxxxxxxx		

parapleja recaída	paraparesia recaída	hemiparesia recaída	monoparesia recaída	retencion urinaria recaída	curso monofasico	curso recurrente	AQP 4	bandas oligoclonales
						x	negativo	normal
					x		no se hizo	normal
xxx	xx			xxxx		x	positivo	normal
	xx			xx		x	no se hizo	no se hizo
		xx	x			x	positivo	normal
x				x		x	positivo	normal
						x	positivo	normal
	xxxx			xxx		x	positivo	no se hizo
					x		negativo	normal
	x			x		x	no se hizo	no se hizo
				x		x	no se hizo	no se hizo
x				x		x	positivo	normal
	x	x		x		x	positivo	patologico
					x		positivo	normal
					x		negativo	no se hizo
	x					x	positivo	no se hizo
xx	xxxxxxxx			xxxxxxxx		x	no se hizo	no se hizo
					x		negativo	patologico

potenciales evocados iniciales	potenciales evocados recaída	RNM cerebral inicio	RNM cerebral recaída	RNM nervio optico inicio	RNM nervio optico recaída	RNM cervical inicial
normal		normal				patologico
normal		normal				patologico
	patologico				patologico	
patologico						
patologico	patologico					
patologico	patologico		patologico			
	patologico	patologico				
	patologico		normal		patologico	normal
normal			patologico			patologico
normal			normal			
		patologico	patologico			patologico
	patologico		normal		patologico	
	patologico	normal	patologica			
patologico		normal		patologico		normal
normal		normal				
patologico	patologico	normal		normal	normal	normal
patologico	patologico	normal	normal			normal
normal		patologico				normal

RNM cervical recaída	RNM dorsal inicio	RNM dorsal recaída	LCR células	LCR glucosa	LCR proteínas	funcion tiroidea	marcadores tumorales	LES
patologico	patologico		10	42	21	hipotiroidismo subclinico	normal	normal
	patologico		1	52	16.7	normal	normal	normal
patologico		patologico				normal	normal	normal
	patologico	patologico				hipertiroidea	normal	normal
patologico			2	53	33	normal	normal	normal
patologico		patologico	5	37	56	normal	normal	normal
			3	48	45	normal	normal	normal
patologico		patologico				hipertiroidea	normal	normal
	patologico					normal	normal	normal
patologico						normal	normal	normal
patologica	patologico					normal	normal	normal
		patologica				normal	normal	normal
patologica		patologica	3	58	44	normal	normal	normal
	patologico		2	55	43	normal	normal	normal
	patologico		2	65	41	normal	normal	normal
normal		patologica	2	74	39	normal	normal	normal
patologico	normal	patologico				normal	normal	normal
	patologico		1	52	35	patologico: tiroglobulinas altas	normal	normal

metilprednisolona inicio	inmunoglobulina G inicio	plasmaferesis inicio	ciclofosfamida inicio	micofenolato inicio	rituximab inicio	azatioprina inicio	interferon B1B inicio
x	x	x					
x				x			
x			x				
x			x				
x							
x							
x							
x							
x			x				
x			x				
x							
x							
x							x
x						x	
x				x	XXXXXXXXXX	x	
x							
x			x				
x							

Metilprednisolona recaída	Inmunoglobulina G recaída	Plasmaferesis recaída	Ciclofosfamida recaída	azatioprina recaída	metotrexate recaída	micofenolato recaída	rituximab recaída
xx						x	xxxxxx
x		x	x	x		x	x
x			x	x			
x						x	xxxxxxxxxx
x		x					xxxxxx
x							xxxxxx
x						x	
x			x				
x							xx
x		x					xxxx
x					x		xxxxxxxxxx
x				x			
x		x	x	x		x	xxxxxx

inicio de la primera recaída	numero de recaídas	EDSS inicio	EDSS recaída	cuadrupleja secuela	parapleja secuela	paraparesia secuela	vision disminuida	uso de pañal
3 meses	2	8.5	8.0		x			
		8.5	6.0			x		x
12 meses	5	3.0	6.0			x	x	x
8 meses	3	3.5	6.0			x	x	
13 meses	2	3.0	3.0				x	
4 meses	3	3.0	4.5				x	x
132 meses	1	9.5	3.0				x	
15 meses	6	8.0	6.0			x		x
		8.5	6.0			x		
24 meses	3	8.5	10.0					
5 meses	1	9.5	9.5	x				x
12 meses	4	9.0	7.5		x		x	
36 meses	3	4.0	3.0				x	x
		9.5	10.0					
		8.0	4.0			x		x
48 meses	3	3.0	3.0			x	x	
5 meses	12	6.0	8.0		x			
		8.5	8.0			x		

uso de sonda vesical	silla de ruedas	andador	bastón	cama permanente	marcha atáxica	fallecido
x	x					
		x				
		x				
					x	
			x			
x		x				x
				x		
x	x				x	
						x
x	x					
x	x					