

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON TRASTORNOS  
DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ -  
COLOMBIA.**

Autores:

Giovanny Cortés Bernal

Paola Andrea Ortiz Salas

Luis Fernando Roa W.

Jesús Hernán Rodríguez

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especializaciones Médico – Quirúrgicas

Especialización en Neurología

Febrero 2019

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Título de la investigación: Caracterización clínica de pacientes con trastornos del espectro neuromielitis óptica en la ciudad de Bogotá - Colombia.

Instituciones participantes: Hospital Universitario Mayor – Méderi y Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología.

Tipo de investigación: Postgrado.

Investigador principal: Giovanni Cortés Bernal

Investigadores asociados: Luis Fernando Roa W., Jesús Hernán Rodríguez.

Asesor metodológico: Paola Andrea Ortiz Salas.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Los autores agradecemos a nuestros docentes, asesores y al Hospital Universitario Mayor - Méderi y la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, por permitirnos la realización de este estudio, sin ellos no habría sido posible.

## Tabla de contenido

1.	Título .....	7
2.	Resumen .....	8
3.	Abstract.....	9
4.	Planteamiento del problema y pregunta de investigación .....	10
5.	Marco teórico.....	12
5.1.	Neuromielitis Óptica - NMO (Enfermedad de Devic).....	12
5.2.	Epidemiología .....	13
5.3.	Clasificación .....	14
5.4.	Características clínicas .....	15
5.5.	Patogénesis.....	16
5.6.	Mecanismos inmunopatológicos en NMO.....	18
5.7.	Hallazgos imagenológicos .....	19
5.8.	Criterios diagnósticos.....	23
6.	Objetivos.....	24
6.1.	Objetivo General.....	24
6.2.	Objetivos específicos .....	24
7.	Propósito.....	24
8.	Metodología.....	25
8.1.	Tipo y diseño general del estudio .....	25
8.2.	Población objeto.....	25
8.3.	Marco muestral .....	25
8.4.	Tamaño de muestra y muestreo .....	25
8.5.	Criterios de selección.....	25
8.6.	Variables de estudio.....	26
8.7.	Proceso de obtención de la información .....	29
8.8.	Técnicas de procesamiento y análisis de los datos .....	29
9.	Aspectos Éticos.....	30
10.	Cronograma de actividades .....	30
11.	Presupuesto.....	31
12.	Resultados.....	31
13.	Discusión .....	35
14.	Conclusiones y Recomendaciones.....	37
15.	Referencias .....	38

16. Anexos ..... 41

## **1. Título**

Caracterización clínica de pacientes con trastornos del espectro de neuromielitis óptica en la ciudad de Bogotá - Colombia.

## 2. Resumen

**Introducción:** La neuromielitis óptica es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central caracterizada por ataques de neuritis óptica y mielitis transversa longitudinalmente extensa. El descubrimiento del biomarcador diagnóstico anticuerpo anti-acuaporina-4 y los hallazgos imagenológicos en resonancia magnética cerebral, han permitido el reconocimiento de un fenotipo clínico más amplio y detallado denominado espectro neuromielitis óptica. **Objetivo:** Determinar las características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados con NMO/NMOSD en dos instituciones de cuarto nivel de complejidad en Bogotá. **Métodos:** Se realizó un estudio tipo serie de casos. Fueron incluidos aquellos pacientes >18 años con diagnóstico de NMO/NMOSD, valorados en el servicio de neurología de dos hospitales de alta complejidad entre los años 2013 y 2017, con disponibilidad de estudios imagenológicos y resultados de serología. Se evaluaron variables demográficas, clínicas e imagenológicas y se realizó un análisis de estas variables según seropositividad del Ac-AQP4. **Resultados:** Se incluyeron 26 pacientes con NMO/NMOSD (18 mujeres, mediana de edad de 53.5 años; P25-P75= 40.5-58.0, todos de raza mestiza). La mediana de edad de inicio fue de 46.5 años (P25-P75=34.2-54.0), la mayoría de los pacientes tuvo manifestaciones clínicas a nivel sensitivo (n=22) y motor (n=20), en seis (n=6) pacientes se identificó una enfermedad autoinmune concomitante y en siete (n=7) pacientes se identificó discapacidad mayor. Se registró seropositividad para Ac-AQP4 en dieciséis pacientes (n=16), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las variables de estudio según el resultado de la serología. Los hallazgos imagenológicos más frecuentes fueron lesiones del nervio óptico (n=14) y lesiones en cordón medular (n=16). **Conclusiones:** La NMO/NMOSD es una patología inflamatoria mediada por anticuerpos, con preferencia por pacientes del sexo femenino con edades superiores a los 40 años y cuyo mayor compromiso se manifiesta en el nervio óptico y el cordón medular. La seropositividad del Ac-AQP4 en pacientes con esta patología parece relacionarse con características clínicas, imagenológicas y de laboratorio particulares, que deben ser estudiadas de manera más detallada en poblaciones más amplias.

**Palabras clave:** Neuromielitis óptica, Enfermedad de Devic.



### 3. Abstract

**Introduction:** Neuromyelitis Optica is an inflammatory disease of the central nervous system characterized by attacks of optic neuritis and longitudinally extensive transverse myelitis. The discovery of the anti-aquaporin-4 antibody diagnostic biomarker and the magnetic resonance imaging findings in the brain have allowed the recognition of a broader and more detailed clinical phenotype entitled Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.

**Objective:** To determine the demographic and clinical characteristics of patients diagnosed with NMO/NMOSD in two institutions of high level of complexity in Bogotá. **Methods:** A case series study was carried out. Patients >18 years of age with a diagnosis of NMO/NMOSD, assessed in the neurology service of two high level of complexity hospitals between 2013 and 2017, with the availability of imaging studies and serology results, were included. Demographic, clinical and imaging variables were evaluated, and an analysis of these variables was performed according to seropositivity of Ac-AQP4. **Results:** Twenty-six patients with NMO/NMOSD were included (18 women, median age of 53.5 years, P25-P75=40.5-58.0, all of them of mixed-race). The median age of onset was 46.5 years (P25-P75=34.2-54.0), most patients had clinical manifestations at sensory (n=22) and motor levels (n=20), in six patients (n=6) a concomitant autoimmune disease was identified and in seven (n=7) patients' greater disability was identified. Seropositivity for Ac-AQP4 was found in sixteen patients (n= 16), no statistically significant differences were found in the distribution of the study variables according to the serology result. The most frequent imaging findings were optic nerve lesions (n=14) and spinal cord lesions (n=16). **Conclusions:** NMO/NMOSD is an inflammatory pathology mediated by antibodies, with preference for female patients with ages over 40 years and whose greatest commitment is manifested in the optic nerve and cord medullar. The seropositivity of Ac-AQP4 in patients with this pathology seems to be related to specific clinical, imaging and laboratory characteristics, which should be study more detailed and in broader populations.

**Key words:** Neuromyelitis Optica, Devic's syndrome, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.

#### **4. Planteamiento del problema y pregunta de investigación**

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

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

La evidencia disponible sobre la NMO/NMOSD está basada principalmente en estudios en población caucásica de tipo reportes y series de caso. Las estimaciones de prevalencia, morbilidad y mortalidad (1-3,8) parecen ser insuficientes y en el caso particular de la población colombiana se desconoce el comportamiento de estos indicadores. Así mismo, en Colombia, es limitada la información sobre las características demográficas y clínicas de estos pacientes, se encuentra únicamente un estudio que caracteriza los pacientes con este tipo de enfermedad desmielinizante (5); se considera de gran valor identificar las características demográficas, clínicas y el curso de la enfermedad, para establecer si es similar a la información previamente documentada.

Por lo anterior, se propone responder a la pregunta ¿Cuáles son las características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados con neuromielitis óptica (NMO) y el espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) en pacientes colombianos atendidos en dos instituciones de cuarto nivel de complejidad en la ciudad de Bogotá-Colombia entre los años 2013 y 2017?

#### **4. Justificación**

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

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

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

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

## **5. Marco teórico**

### **5.1. Neuromielitis Óptica - NMO (Enfermedad de Devic)**

La NMO se encuentra dentro del grupo de enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas (IIDD, por su sigla en inglés) (1). Se considera una patología de origen autoinmune que compromete principalmente dos estructuras del SNC, el nervio óptico y el cordón espinal (7). Inicialmente fue considerada como un subtipo de EM, sin embargo, actualmente se identifica como una entidad independiente gracias al conocimiento fisiopatológico desarrollado en los últimos años. Con el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, tales como los anticuerpos IgG-NMO (considerados anticuerpos para el canal AQP4), se ha precisado también el diagnóstico de esta patología (3,6).

En el grupo de NMO se han clasificado unos trastornos denominados “del espectro de neuromielitis óptica” (NMOSD) (7,11) que describen pacientes con manifestaciones clínicas con neuritis óptica recurrente, bilateral o con compromiso quiasmático y mielitis transversa en recaídas, esta última en ocasiones como única manifestación sin aparición de neuritis óptica o viceversa. También se incluyen entre estos trastornos, las lesiones diencefálicas y del tronco encefálico, propias de esta enfermedad y que no se incluían en los criterios diagnósticos previos al año 2006 (11).

Además de las características clínicas, se agrupan por las pruebas serológicas como, NMOSD con o sin AQP4-IgG (11), grupo en el que también se incluyen pacientes con AQP4-IgG positivo/negativo y trastornos autoinmunes coexistentes (Lupus eritematoso sistémico - LES, síndrome de Sjögren) (10–12).

## 5.2. Epidemiología

La disponibilidad de estudios epidemiológicos para NMO es limitada, la mayoría de información disponible proviene de reportes y series de casos; los estudios con mayor cantidad de pacientes se han realizado en Islas del Caribe (2) y Dinamarca (13)(9). Un estudio realizado en Martinica (Antillas francesas) señaló una prevalencia de 10/100,000 habitantes (16), uno realizado en Cuba describió una prevalencia de 0.52/100,000 habitantes, con una incidencia en ambos estudios de 0.1/100,000 habitantes (10,12,17). El estudio Dinamarca reportó una prevalencia bastante mayor a las anteriores siendo 4.4/100,000 habitantes (18).

Un estudio retrospectivo en hospitales de III y IV nivel en la ciudad de México, señaló una prevalencia de 1/100,000 Mexicanos mestizos (19). En Estados Unidos se realizó un análisis multicéntrico, recolectando información de 187 pacientes con NMO, de los cuales 86 correspondían a NMO-IgG-seropositivos; 40 pacientes con NMO-IgG seronegativos; y 61 pacientes NMO-IgG seropositivo con NMOSD. Una proporción de 29,4% de estos pacientes fueron erróneamente diagnosticados con EM (8). Por otra parte, un estudio realizado en Tailandia señaló una alta proporción de pacientes con Ac-AQP4 positivos comparado con pacientes norteamericanos, 39% vs 10% (12).

En cuanto a la edad de inicio, la mayoría de los estudios describen que ocurre en la cuarta década de la vida, sin embargo, el primer episodio puede presentarse en niños o pacientes longevos. La NMO afecta predominantemente a adultos jóvenes (promedio de edad entre 32.6-45.7 años) (4,6,7). Se ha descrito que esta patología tiene predominancia en el sexo femenino con una razón mujer: hombre de 3:1 en Francia y 10:1 en Japón; este predominio en sexo femenino es superior incluso que en la EM (4,9,12). Se ha encontrado que la NMO es más frecuente entre población no caucásica, en donde la prevalencia de EM es baja (1,3,9,17). Varios estudios reportan una alta tasa de NMO en poblaciones asiáticas, provenientes de india y de raza negra en comparación con raza blanca (3,13,16).

Un estudio descriptivo multicéntrico en Sudamérica encontró que entre 1917 pacientes con IIDDD, 226 correspondían a NMOSD (11.7%) (1). En este estudio también se describió

predominio de NMO en mujeres, con una razón de 5:1. Además señaló que el diagnóstico de NMO fue más frecuente en raza caucásica en una relación 0,86:1, y para NMOSDS 1.3:1, con un predominio para raza blanca. La edad de inicio promedio para NMO fue de 31,2 años (DE=13,56) y para NMOSDS 34,1 años (DE=12,7). La presentación de inicio pediátrico ocurrió en el 15% de los pacientes; más de una cuarta parte de esos pacientes tuvieron su primera crisis antes de los 10 años. El peor pronóstico fue para pacientes africanos-caribeños con anticuerpos positivos.

En el estudio de Papais-Alvarenga et al (5), se encontró una mayor frecuencia de NMO entre individuos no blancos de Argentina, Paraguay, Brasil y Venezuela. En este estudio no se incluyó población colombiana, sin embargo, se presume que por características epidemiológicas no haya diferencias significativas.

### **5.3. Clasificación**

La NMO tiene un curso monofásico o de recaídas, el síndrome de Devic clásico se caracteriza por ser monofásico con un compromiso de MT y NO, los cuales ocurren rápidamente de manera simultánea o como sucesión rápida (3). La forma NMO con recaídas presenta un curso recurrente en el 80% de los casos (17), afecta en la misma proporción a hombres y mujeres; el curso monofásico se considera cuando hay una ausencia de recaídas en un periodo de 5 años o más (representa el 10% de los casos) (7).

El término de trastorno del espectro Neuromielitis óptica (NMOSD) se conoce a partir del 2015 por presencia de seropositividad anti-AQP4 en adición a formas de NMO limitadas, dentro de las que se incluyen MTLE simple o recurrente, NO bilateral y simultánea o recurrente; EM óptico-espinal asiática, NO o ME extensa longitudinalmente, asociada a enfermedad sistémica autoinmune; NO o MT asociada con lesiones cerebrales típicas de NMO (tronco encefálico, hipotalámicas, periventriculares o cuerpo calloso) (3,17).

#### 5.4. Características clínicas

La NMO se presenta generalmente unilateral, o en menor proporción, con dolor ocular bilateral y pérdida de visión. Generalmente se caracteriza por ser aguda, con episodios severos de NO y MT, tendiendo a ser más severa y a dejar más secuelas que la NO asociada a EM (7,12). El compromiso bilateral o una NO secuencial sugiere más NMO que EM. Las lesiones medulares generalmente involucran la región cervical y típicamente se presentan como MTLE), que por definición involucra 3 o más segmentos vertebrales. Hay baja frecuencia de presencia de bandas oligoclonales y alta tasa de positividad de Ac-AQP4 (7,20).

La mielitis en NMO a diferencia de la presentada en EM involucra compromiso transversal, lo que clínicamente se traduce en tetraplejias o paraplejia, niveles sensitivos y compromiso de esfínteres (7). También puede acompañarse de dolor y espasmos tónicos paroxísticos a nivel del tronco y extremidades (7,12). Dentro de los síntomas sensitivos se encuentran las parestesias, disestesias, dolor radicular, y signo de *Lhermitte*; las lesiones se pueden extender a tronco encefálico, lo que se manifiesta clínicamente como hipo intratable, náuseas, vomito e incluso falla ventilatoria (6).

La NMO siempre se ha descrito como una patología que involucra solo nervio óptico y cordón espinal, no obstante, algunos pacientes manifiestan síntomas de compromiso cerebral y de tronco encefálico. Estas manifestaciones se evidencian en mayor proporción en los pacientes con NMOSD con Ac-AQP4 positivos, con hallazgos en la RM cerebral hasta en un 60% de los casos, principalmente en regiones donde se encuentra gran cantidad o concentración de canales AQP4 (12).

La NMOSD incluye formas de NMO (NO y MT recurrentes) con compromiso medular de área postrema y núcleo solitario, son localizaciones anatómicas con una gran cantidad de AQP4 y clínicamente se manifiesta con hipo, vómito y trastornos hipotalámicos tales como SIADH, hipotermia, hipotensión, bradicardia, narcolepsia y anorexia (3,12). Otros síntomas de tronco encefálico incluyen vértigo, pérdida auditiva, parálisis facial, neuralgia de

trigémico, diplopía, ptosis y nistagmos (20). Puede presentarse encefalopatía que simula encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM, por su sigla en inglés) o síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por su sigla en inglés). De igual manera pueden presentarse manifestaciones endocrinas, dentro de las cuales se encuentran amenorrea, galactorrea, diabetes insípida, hipotiroidismo e hiperfagia.

Por otra parte, algunos predictores de recaídas previamente descritos son sexo femenino, edad de inicio tardía, intervalo prolongado entre dos episodios y presencia de otras enfermedades autoinmunes (12,20). Se ha descrito la relación de algunas enfermedades autoinmunes con la presentación de NMO hasta en un 30% de los casos, lo que sugiere que se puede tener una predisposición genética o autoinmunidad aberrante. Dentro de estas patologías autoinmunitarias se encuentran: lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS), miastenia gravis (MG), síndrome anticardiolipina, enfermedades asociadas a ANCA, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, colitis ulcerativa, púrpura trombocitopenia idiopática, sarcoidosis (3,16).

Además, la presencia de Ac-anti NMO y seropositividad, predice un curso con recaídas (12,20). La presentación de NMO se ha relacionado con la presencia de anticuerpos en contra de panel extracelular e intracelular como ANAs, anti-dsDNA, anti-ENA, anti-TPO, anti-Tg, AChR-Ab, anticuerpos relacionados con enfermedad celíaca, anti-MOG (3,6)

## **5.5. Patogénesis**

El factor inmunológico más importante para la NMO corresponde a la presencia de anticuerpos AQP4, la cual se considera una proteína integral presente en los astrocitos y el epéndimo en el SNC (10). Estas proteínas son abundantes a nivel de la barrera hematoencefálica y están ancladas en los podocitos de los astrocitos (6,7,17). Estos anticuerpos producen la infiltración de leucocitos, lo que se traduce en un proceso inflamatorio que genera daño y muerte del astrocito; generando a su vez, compromiso secundario del oligodendrocito y la neurona.



Sin embargo, es posible encontrar pacientes con ausencia de estos anticuerpos, lo que sugiere que pueden existir otros mecanismos fisiopatológicos (16). Se han encontrado otros tipos de patologías asociadas a los trastornos del espectro NMO dentro de los que se incluyen trastornos del tejido conectivo, trastornos paraneoplásicos y enfermedades infecciosas, lo que sugiere que la NMO puede tener un posible origen etiopatogénico mucho más heterogéneo (3,7).

### **Factores genéticos HLA**

Estudios previos han señalado la relación entre el incremento de alelo HLA-DRB1\*10 con la presencia de NMO cuando se compara con EM y un aumento de HLA-DRB1\*03 al comparar con grupos control de pacientes sanos. (3,10,13,21)

### **Factores genéticos no HLA**

Estudios previos han relacionado citoquinas y sus respectivos receptores con el desarrollo de enfermedades desmielinizantes. Dentro de la familia de CCL que atrae leucocitosis en respuesta inflamatoria se encuentra la CCL2/MCP-1 que recluta y activa fagocitos que degradan la mielina, por lo tanto, es conocida como un importante mediador en el desarrollo de enfermedades inflamatorias desmielinizantes. Otros factores involucrados son el receptor miembro de la superfamilia de factor de necrosis tumoral (TNFRSF1A), el antígeno asociado a la función del linfocito (LFA-3) y la interleuquina 17 (IL-17) (3,10).

### **Enfermedades infecciosas como factor ambiental**

La relación temporal entre enfermedades infecciosas y NMO es conocida, pero no lo suficientemente clara. Se considera que hay algunos mecanismos fisiopatológicos que podrían conducir a la NMO, tales como moléculas imitadoras, activación espectadora por parte de un agente infeccioso y exacerbación de un trastorno preexistente al nivel del SNC activado por infección sistémica. El agente infeccioso provoca una lesión del tejido rico en AQP4 al linfocito B, productor de anticuerpos que reconocen epitopes propios y microbianos (3).

## **5.6. Mecanismos inmunopatológicos en NMO**

### **Anticuerpos antiacuaporina 4 (Ac-AQP4)**

Son los canales de agua más importantes en el SNC. Se encargan del movimiento de agua a través de la barrera hematoencefálica, líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejido intersticial; adicionalmente regulan la cantidad de glutamato y K<sup>-</sup> en el espacio perisináptico y los nodos de Ranvier. Se ha descrito que el hallazgo de los Ac-AQP4 tiene una sensibilidad y especificidad de 70% y 90%, respectivamente.

Sin embargo, no es positivo en todos los pacientes con NMO y se debe considerar que se aumentan durante la actividad de la enfermedad y se disminuyen durante el tratamiento (3,10). Se ha encontrado que solo la acción de Ac-AQP4 no es suficiente para desencadenar proceso inflamatorio, se necesita actividad celular de células T AQP4 específicas, al activar estas células que altera la barrera hematoencefálica (BHE) (3).

### **Glicoproteína oligodendrocítica anti-mielina (MOG)**

La MOG es una proteína que se encuentra en la superficie externa de la vaina de mielina de los oligodendrocitos, puede ser un antígeno objetivo en EM, ADEM y NMO, en especial cuando los AQP4 son negativos. Se ha encontrado que los pacientes con Ac-AQP4 negativos y con Ac-MOG positivos tienen un pronóstico clínico más favorable, presentando menos recaídas (3).

### **Sistema de complemento CDC, ADCC y excitotoxicidad por glutamato**

Al unirse Ac-AQP4 y AQP4 en los pies del astrocito se requiere activación de complemento, lo que permite finalmente un ataque a la membrana por el complejo de ataque a la membrana (MAC) y por consiguiente la lesión de astrocitos. Posteriormente se reclutan células inflamatorias, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, lo que desencadena disrupción de la BHE. Este proceso desencadena citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por su sigla en inglés) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). Finalmente, esto produce que los astrocitos no internalicen el glutamato extracelular por lo cual se aumenta y

produce excitotoxicidad por glutamato, que a su vez produce neuroexcitación, lesiones de oligodendrocitos y pérdida de mielina (3).

## **5.7. Hallazgos imagenológicos**

A diferencia de las lesiones en cordón espinal en EM, las cuales son más cortas y no comprometen más de un segmento espinal, las lesiones en NMO son centrales y comprometen 3 o más segmentos vertebrales, incluso algunas veces comprometiéndolo la totalidad del cordón espinal (12). La mayoría de las lesiones en RM cerebral son clínicamente silentes y se pueden encontrar en un 43-73% de los pacientes con NMOSD (22), y en ocasiones no son específicas o llegan a ser indistinguibles de lesiones por EM.

Sin embargo, si hay lesiones específicas de NMO, la mayoría de estas son paralelas a la línea media en regiones ricas en AQP4, particularmente hipotálamo y regiones en tronco encefálico periacueductales (6). Estas lesiones se pueden extender a sustancia blanca y cerebelo. Otras lesiones que se pueden encontrar son algunas en cuerpo calloso, lesiones en nube, lesiones de brightspotti (4,17), lesiones hemisféricas radiales, lesiones lineales en tronco encefálico que pueden extenderse a cordón espinal y lesiones similares a PRES. Estas lesiones en fase aguda se evidencian edematosas, se realzan con el contraste y producen restricción en la difusión de agua.

De acuerdo con la localización anatómica, las lesiones en RM cerebral convencional pueden describirse de la siguiente manera (22):

### **Cordón espinal**

En NMO se encuentran lesiones longitudinalmente extensas del cordón espinal (más de tres segmentos vertebrales), pueden visualizarse como hipertensas en T2 (22), forma parte de los criterios diagnósticos de NMO revisados en el año 2006 (13). Esta lesión es de alta sensibilidad y especificidad para NMOSD, por lo que si son evidenciadas se debe solicitar el test de Ac-AQP4 (10). En la etapa aguda, estas lesiones realzan con el contraste, seguramente por el edema del cordón espinal. Adicionalmente en los primeros días de recaída se pueden

ver lesiones mucho menos extensas en pacientes que han tenido previamente lesiones más extensas, lo que ayudaría a definir si el paciente se encuentra en fase de recaída (22)(6,23,24).

Generalmente las lesiones en EM son más cortas y asociadas frecuentemente con lesiones múltiples o difusas en estadios tardíos. En el caso de la NMO, las lesiones en T1 se observan hipodensas en la fase aguda; en NMOSD al igual que en EM se ubican predominantemente en la región cervical. Una característica que se destaca en NMOSD, es que estas lesiones se extienden a región bulbar. En NMOSD en secuencia T2 axial, las lesiones son de localización central (60% de los casos), lo que se relaciona con regiones con alta cantidad de AQP4, en comparación con EM donde un 20% de las lesiones son centrales (22)(23).

### **Neuritis óptica**

Son muy comunes las lesiones bilaterales, durante la fase aguda se puede observar hiperintensidad en T2 con supresión de grasa, realce del contraste y extensión a quiasma. A largo plazo se puede observar atrofia y engrosamiento de la vaina del nervio óptico (6,16,23).

### **Cerebro**

Varios estudios han descrito lesiones a nivel cerebral hasta en el 50% de los pacientes. A diferencia de la EM, al inicio de la NMO es más probable encontrar un cerebro sin hallazgos, estos se encontrarán con mayor probabilidad 6 meses después de la primera crisis. Las lesiones en área postrema son indicativas de NMO. También son frecuentes las hiperintensidades en T2 en el cuerpo calloso y las lesiones inespecíficas en sustancia blanca hasta en 82% de los pacientes a largo de la evolución de la enfermedad. En fase aguda se pueden detectar lesiones descritas como similares a nubes que indican edema (6,23).

Las lesiones diencefálicas alrededor del tercer y cuarto ventrículo y acueducto cerebral, que incluyen lesiones en tálamo, hipotálamo y lesiones anteriores al mesencéfalo, se han reportado previamente en NMOSD (22). Las lesiones en la región posterior del mesencéfalo, adyacentes al cuarto ventrículo, también son frecuentes en pacientes con NMOSD, comprometen el área postrema y el tracto solitario.

En cuanto a las lesiones periependimarias, se han descrito en cuerpo caloso en una proporción de 12-40% de los pacientes con NMOSD. Cabe resaltar que en la EM como en la NMO se presentan lesiones callosas; en EM son más discretas, ovoides y perpendiculares a los ventrículos, comprometiendo la porción inferior del cuerpo caloso, en NMOSD están localizadas inmediatamente al lado de los ventrículos, siguiendo la línea de endimaria de los ventrículos, generan un patrón “jaspeado o marmolado” o un patrón de “puente de arco”. (22)(23).

Las lesiones en sustancia blanca se describen como tumefactas (más de 3 cm de diámetro) con forma de huso o forma radial siguiendo los tractos de sustancia blanca. Algunas veces pueden presentar edema vasogénico, lo que se asocia con inflamación aguda, en algunas ocasiones simulando lesiones por PRES o por Baló. Se asocian más frecuente a Ac-AQP4 positivos. Estas lesiones se manifiestan como hemiparesia, encefalopatía, o defectos en los campos visuales (22).

Las lesiones que comprometen el tracto corticoespinal pueden ser unilateral o bilateral y se han encontrado en el 22-44% de los pacientes con NMOSD. Se puede comprometer cualquier región en el trayecto del tracto corticoespinal, se desconoce el porqué del compromiso en estas estructuras pues su concentración de AQP4 es mínima. Otras lesiones menos específicas, pero más comunes son lesiones en parche menores a 3 mm hiperintensas en T2 o FLAIR a nivel subcorticales y en sustancia blanca profunda las cuales se puede encontrar hasta en un 35-85% de los pacientes con NMOSD.

#### **Anticuerpos antiacuaporina 4**

Las técnicas como ELISA, inmunofluorescencia directa, inmunoprecipitación y ensayo basado en células (CBA) han demostrado buena especificidad, sin embargo la técnica CBA tiene la más alta sensibilidad (80%) (3,16). La técnica más utilizada es la inmunofluorescencia indirecta (IFF), con una sensibilidad de 58-76% y una especificidad de 85-99%. Entre las técnicas disponibles, la técnica CBA es la que ha demostrado mejores resultados (12,14)(25).

Los canales AQP4 son expresados en los pies de los astrocitos, estos canales se encuentran en alta concentración en nervio óptico, células ependimarias, núcleos hipotalámicos y órganos subfornicales (14,17)(25). Cabe resaltar que los Ac-AQP4 se pueden detectar años previos a la manifestación de la enfermedad (25). Según un estudio realizado en Cuba, se notificó una baja prevalencia de Ac-AQP4 en pacientes con NMO, diagnosticados con el método IFI (33.3%), sin embargo, la presencia de Ac-AQP4 se asoció a peor pronóstico y presencia de un mayor número de recaídas. También se asoció la presencia de estos anticuerpos a mayor cantidad de lesiones periventriculares, en sustancia blanca y lesiones más extensas a nivel cordón espinal durante la remisión. En los pacientes que presentan Ac-AQP4 elevados, sus niveles se correlacionan con la actividad de la enfermedad y se pueden reducir a través de tratamiento médico (25).

La presencia de Ac-AQP4 soporta el diagnóstico de NMO (nivel A), sin embargo, cuando este es negativo y existe una alta sospecha, se puede realizar en LCR, lo que podría confirmar el diagnóstico, tiene una alta especificidad para NO bilateral o recurrente en NMOSD y para MT recurrente y la variedad de presentación con encefalitis (16)(25).

### **Líquido cefalorraquídeo**

Se pueden encontrar anormalidades en LCR en la mayoría de los pacientes. Pleocitosis usualmente de predominio monocito y linfocítico (hasta en un 80% de los casos), en un porcentaje menor la pleocitosis puede ser predominio neutrofílico especialmente en recaídas, lo que ayuda a diferenciar de EM (10). El conteo de células puede ser mayor a 50 células /ul en 13-35% de los pacientes, en casos excepcionales puede ser mayor de 1,000 células /ul.

Entre los pacientes que presentan MTLE y NO, los pacientes con MTLE tienden a presentar pleocitosis más notorias; en comparación con EM, la presencia de pleocitosis rara vez supera las 50 células/ul. La hiperproteínorraquia está presente desde el 46% hasta el 75% de los pacientes. También puede haber presencia de bandas oligoclonales, no obstante, es transitoria en NMO en comparación con EM donde están presentes en 90% de los pacientes.

## 5.8. Criterios diagnósticos

En el reciente consenso internacional (2015), se implementó el termino de trastornos del espectro de neuromielitis óptica, estos nuevos criterios diagnósticos incluyen aquellos pacientes con manifestaciones clínicas poco comunes. La característica más importante en esta clasificación de NMO es la es la subdivisión en dos tipos, NMOSD con AQP4-IgG y NMOSD sin AQP4-IgG, basándose en el rol de IgG-AQP4 (7,10,16):

Criterios diagnósticos de NMOSD con AQP4-IgG positivos

- Al menos una característica clínica central (neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome del área postrema, síndrome de tronco encefálico agudo, síndrome diencefálico o síndrome cerebral sintomático con lesiones típicas)
- Test positivo para AQP4-IgG usando el mejor método de detección disponible
- Exclusión de otros estudios alternativos

Criterios NMOSD con AQP4-IgG negativos

- Conformado por pacientes que presentaron al menos 2 características clínicas (nombradas previamente) como resultado de uno o más ataques clínicos, estudio de AQP4 negativo, y exclusión de otros diagnósticos alternativos y que reunieran todos los siguientes requerimientos:
  - a) Al menos una de las características clínicas debe ser neuritis, mielitis aguda, mielitis longitudinalmente extensa o síndrome de área postrema.
  - b) Diseminación en espacio (2 o más características clínicas diferentes).
  - c) Cumplir adicionalmente todos los criterios de RM.

Los criterios adicionales de resonancia para los pacientes fueron los siguientes:

1. Neuritis óptica con hallazgos normales o inespecíficos en materia blanca o lesiones hiperintensas en T2, hipointensas en T1 que realcen con contraste en al menos la mitad del nervio óptico o que comprometan el quiasma óptico.
2. Mielitis aguda con lesiones que comprometan más de 3 segmentos contiguos, o más de tres segmentos con atrofia medular en los pacientes con historia compatible con mielitis.

3. El síndrome de área postrema asociado con lesión bulbar dorsal o del área postrema.
4. El síndrome de tallo debe asociarse a lesiones periependimarias (11).

## **6. Objetivos**

### **6.1. Objetivo General**

Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados con NMO/NMOSD en pacientes colombianos atendidos en el Hospital Universitario Mayor - Méderi y la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología de la ciudad de Bogotá, Colombia.

### **6.2. Objetivos específicos**

- Describir las características demográficas de la población con NMO/NMOSD.
- Describir las características clínicas, paraclínicas y los hallazgos imagenológicos de la enfermedad.
- Describir la presencia de patologías autoinmunes asociadas a NMO/NMOSD.
- Explorar la relación de las variables demográficas, clínicas e imagenológicas con la presencia de anticuerpos anti-AQP4 en los pacientes NMO/NMOSD.

## **7. Propósito**

Obtener un mejor conocimiento sobre la demografía, manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos y estado serológico del paciente con respecto a los Ac-AQP4 de los pacientes con NMO/NMOSD.



## **8. Metodología**

### **8.1. Tipo y diseño general del estudio**

Se llevo a cabo un estudio tipo serie de casos, que incluyó a todos los pacientes NMO/NMOSD que asistieron al Hospital Universitario Mayor - Méderi (HUM) y la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología y la FCI-IC (FCI-IC) en la ciudad de Bogotá-Colombia entre los años 2013 y 2017.

### **8.2. Población objeto**

Pacientes mayores 18 años con diagnóstico confirmado de NMO/NMOSD, atendidos entre los años 2013-2017, en el HUM y la FCI-IC.

### **8.3. Marco muestral**

Bases de datos de egreso de las áreas de hospitalización y urgencias de las dos instituciones participantes en el estudio (HUM y FCI-IC).

### **8.4. Tamaño de muestra y muestreo**

No se realizó un cálculo formal de tamaño de muestra, se estimó que, en el periodo de estudio definido, según la prevalencia de la NMO/NMOSD y el volumen de pacientes en las instituciones, se alcanzaría una muestra de al menos 50 pacientes, debido a que ha sido la frecuencia de pacientes encontrados en otros estudios similares. Se realizó un muestreo secuencial de todos los pacientes identificados en el marco muestral que cumplieron los criterios de selección.

### **8.5. Criterios de selección**

#### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de NMO según criterios diagnósticos de Wingerchuck 2006 y espectro neuromielitis óptica según criterios diagnósticos internacionales 2015 (6), en el HUM y la FCI-IC en la ciudad de Bogotá-Colombia
- Pacientes atendidos entre enero 2013 y diciembre 2017
- Pacientes a quienes se les haya realizado estudios imagenológico y serológico
- Pacientes con disponibilidad de registro clínico electrónico

### Criterios de exclusión

- Nacionalidad no colombiana

### 8.6. Variables de estudio

Variable N°	Nombre	Definición operacional	Tipo y nivel de medición	Categorización
1	Sexo	Condición sexual biológica	Cualitativa, nominal	0= Masculino 1= Femenino
2	Edad	Edad en años cumplidos	Cuantitativa, razón	# años
3	Raza	Característica fenotípica del paciente	Cualitativa, nominal	1= Blanca 2= Negra 3= Indígena 4= Mestiza
4	Edad de inicio de la enfermedad	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el diagnóstico de NMO/NMOSD	Cuantitativo, razón	# años
5	Escala amplia de estado de discapacidad	Escala utilizada para medir la severidad y la discapacidad de los pacientes con EM y NMO	Cuantitativo, intervalo	0 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5
6	Curso clínico	Característica de la enfermedad con respecto a su manifestación en el tiempo	Cualitativo, nominal	1= Recaída remisión 2= monofásico
7	Manifestaciones clínicas de Mielitis - motor	Manifestaciones motoras derivadas de la presentación de mielitis	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si

Variable N°	Nombre	Definición operacional	Tipo y nivel de medición	Categorización
8	Manifestaciones clínicas de Mielitis - sensitivo	Manifestaciones sensitivas derivadas de la presentación de mielitis	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
9	Manifestaciones clínicas de Mielitis – esfínteres	Manifestaciones en el control de esfínteres derivadas de la presentación de mielitis	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
10	Manifestaciones clínicas de Mielitis – tronco encefálico	Manifestaciones del tronco encefálico derivadas de la presentación de mielitis	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
11	Enfermedad autoinmune asociada – Lupus Eritematoso Sistémico	Presencia de Lupus Eritematoso Sistémico concomitante al diagnóstico de NMO	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
12	Enfermedad autoinmune asociada - síndrome de Sjögren	Presencia de síndrome de Sjögren concomitante al diagnóstico de NMO	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
13	Enfermedad autoinmune asociada - Tiroiditis Hashimoto	Presencia de Tiroiditis Hashimoto concomitante al diagnóstico de NMO	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
14	Enfermedad autoinmune asociada - miastenia gravis	Presencia de miastenia gravis concomitante al diagnóstico de NMO	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
15	Enfermedad autoinmune asociada - síndrome antifosfolípido	Presencia de síndrome antifosfolípido concomitante al diagnóstico de NMO	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
16	Enfermedad autoinmune asociada - ANCA+	Presencia de ANCA+ concomitante al diagnóstico de NMO	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
17	Enfermedad autoinmune asociada - colitis ulcerativa	Presencia de colitis ulcerativa concomitante al diagnóstico de NMO	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
18	Enfermedad autoinmune asociada – púrpura trombocitopénica inmune	Presencia de púrpura trombocitopénica inmune concomitante al diagnóstico de NMO	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
19	Hallazgos radiológicos	Alteraciones en el nervio óptico en estudios	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si

Variable N°	Nombre	Definición operacional	Tipo y nivel de medición	Categorización
	Cerebrales-nervio óptico	imagenológicos de resonancia magnética		
20	Hallazgos radiológicos Cerebrales-quiasma óptico	Alteraciones del quiasma óptico en estudios imagenológicos de resonancia magnética	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
21	Hallazgos radiológicos Cerebrales-lesiones diencefálicas	Lesiones diencefálicas detectadas en estudios imagenológicos de resonancia magnética	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
22	Hallazgos radiológicos Cerebrales-región posterior a mesencéfalo	Alteraciones en la región posterior al mesencéfalo evidenciadas en estudios imagenológicos de resonancia magnética	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
23	Hallazgos radiológicos Cerebrales-tronco encefálico	Alteraciones en el tronco encefálico evidenciadas en estudios imagenológicos de resonancia magnética	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
24	Hallazgos radiológicos Cerebrales-lesiones hemisféricas	Lesiones hemisféricas evidenciadas en estudios imagenológicos de resonancia magnética	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
25	Hallazgos radiológicos Cerebrales-cuerpo caloso	Alteraciones en el cuerpo caloso evidenciadas en estudios imagenológicos de resonancia magnética	Cualitativo, nominal	0= No 1= Si
26	Lesiones del cordón medular	Alteraciones en estudios imagenológico de resonancia magnética	Cualitativo, nominal	0= No 1= Cervicales 2= Torácicas 3= MTLE
27	Neuritis óptica	Características clínicas de la neuritis óptica	Cualitativo, ordinal	0= No 1= Unilateral 2= Bilateral 3= Compromiso quiasmático
28	Seropositividad AQP4	Presencia o ausencia anti-AQP4	Cualitativo, nominal	0= Negativo 1= Positivo
29	Seropositividad bandas oligoclonales	Presencia o ausencia de bandas oligoclonales	Cualitativo, nominal	0= Negativo 1= Positivo
30	Líquido cefalorraquídeo	Características de líquido cefalorraquídeo	Cuantitativo, razón	Mg/dl
31	Pleocitosis predominio	Determinar predominio monocítico o linfocítico	Cualitativo	1= Linfocítico 2= Monocítico 3= Eosinofílico 4= Neutrofílico

## **8.7. Proceso de obtención de la información**

Posterior a la aprobación por parte de los comités institucionales de investigaciones y ética, se solicitó a las instituciones participantes (HUM y FCI-IC) una base de datos con los registros de los pacientes egresados de los servicios de hospitalización y urgencias con diagnóstico código CIE10: neuritis óptica, neuropatía óptica, mielitis transversa, mielitis no especificada, mielopatía inflamatoria no especificada, enfermedad desmielinizante y neuromielitis óptica (enfermedad de Devic), atendidos entre los años 2003 y 2017.

Para cada registro de la base de datos, se realizó una revisión de la historia clínica del paciente, de manera que fuera posible verificar su elegibilidad para este estudio. Para aquellos pacientes que cumplieron los criterios de selección, se realizó una revisión completa de la historia clínica para recolectar la información de las variables de estudio. Se verificaron tanto los exámenes de laboratorio, como los registros de imágenes diagnósticas, para recopilar la información relacionada con estas variables.

## **8.8. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos**

Los datos de cada paciente incluido en el estudio fueron registrados en una base de datos en Excel creada para tal fin, siguiendo los códigos propuestos en la tabla de variables. Esta base fue importada en el paquete estadístico SPSS versión 22 para los análisis respectivos.

Para la descripción de las variables demográficas, clínicas e imagenológicas, se utilizaron frecuencias absolutas en el caso de las variables de naturaleza cualitativa; en el caso de aquellas variables de naturaleza cuantitativa se utilizó mediana y percentiles 25 y 75 para presentar los resultados.

Para el análisis según presencia/ausencia de anticuerpos AQP4 se utilizó una prueba de Mann-Whitney al comparar con variables cuantitativas y la prueba estadística chi cuadrado

al comparar con variables cualitativas. Se consideró un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## 9. Aspectos Éticos

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio se considera como “estudio sin riesgo”, pues está basado en técnicas de recopilación de información electrónicas, que no involucran el contacto con pacientes de las instituciones participantes, ni el cambio o alteración de su curso clínico; además, por su naturaleza retrospectiva.

El estudio sigue los lineamientos jurídicos y éticos del país y también aquellos contemplados en la última modificación (Edimburgo, Escocia, octubre de 2000) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”).

El protocolo fue presentado ante el comité de ética y de investigaciones del Hospital Universitario Mayor – Méderi y el comité de investigaciones y posteriormente el comité de ética en investigación clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología (Acta No.01-2018, 24-01-2018). En ambos casos recibió la aprobación para realización (Ver anexos).

## 10. Cronograma de actividades

No. Actividad	Actividad	Inicio	Fin	Duración
1	Elaboración del protocolo de investigación	1	3	Mes
2	Revisión y aprobación del protocolo de investigación	2	3	Mes
3	Sometimiento ante comités institucionales de investigación y ética en investigación	3	4	Mes
4	Tamización e identificación de pacientes elegibles	4	5	Mes
5	Revisión de historia clínica, imágenes diagnósticas, registro de información en base de datos	4	6	Mes

6	Limpieza de base de datos, análisis de datos e interpretación de resultados	6	6	Mes
7	Elaboración de informe final	6	7	Mes

## 11. Presupuesto

	Descripción	Cantidad	Valor
<b>Personal científico</b>	Investigador	1	\$ 4,500,000
<b>Materiales e insumos</b>	Resma de papel	1	\$ 203,500
	Esferos	2	
	Tóner, impresora	1	
<b>Salidas de campo</b>	Visitas a las instituciones para la revisión de historias clínicas y recolección de información de los pacientes	10	\$ 150,000
<b>Imprevistos</b>	Imprevistos en los desplazamientos, en el proceso de recolección de datos	N/A	\$ 50,000
<b>Total</b>			\$ 4,903,500

## 12. Resultados

En las dos instituciones se encontraron registros de 310 pacientes con diagnóstico CIE-10 de egreso relacionado con neuritis óptica, neuropatía óptica, mielitis transversa, mielitis no especificada, mielopatía inflamatoria no especificada, enfermedad desmielinizante y neuromielitis óptica. Una vez revisados estos registros de acuerdo con los criterios de selección, se encontró que 26 pacientes los cumplían, no presentaron pacientes con criterios de exclusión; los resultados que se presentan a continuación corresponden a ese número de pacientes con NMO/NMOSD.

De la población de estudio, 18 pacientes correspondían a sexo femenino, la mediana de edad fue de 53.5 años (P25-P75= 40.5-58.0) y la mediana de edad de inicio de la NMO/NMOSD fue de 46.5 años (P25-P75=34.2-54.0). Todos los pacientes eran de raza mestiza. En cuanto a las características clínicas, la mayoría de los pacientes tuvo manifestaciones clínicas a nivel sensitivo (n=22) y motor (n=20), en la escala amplia de estado de discapacidad siete (n=7) pacientes obtuvieron puntajes >5 y en seis (n=6) pacientes se identificó una enfermedad

autoinmune concomitante, no se encontraron otras patologías inflamatorias autoinmunes o hematológicas adicionales. La descripción de todas las características clínicas se encuentra en la tabla 1.

**Tabla 1. Características clínicas de la población de estudio**

<b>Variable</b>	<b>n</b>
<i>Manifestaciones clínicas</i>	
Motor	20
Sensitivo	22
Esfínteres	9
Tronco encefálico	10
Neuritis óptica unilateral	5
Neuritis óptica bilateral	15
<i>Discapacidad EDSS</i>	
<5	16
>5	7
Sin discapacidad	3
<i>Curso Clínico</i>	
Recaída/Remisión	26
<i>Enfermedad autoinmune asociada</i>	
Síndrome Sjögren	4
Síndrome antifosfolípido	2

En cuanto a los hallazgos en los estudios imagenológicos, resonancia magnética cerebral y de columna cervical y torácica, la región más frecuentemente comprometida fue el cordón medular (n=16) tanto a nivel cervical como torácico. La MTLE se evidenció en dieciséis pacientes (n=16), con predominio cervical y torácico alto. Fueron pocos los pacientes con lesiones diencefálicas, mesencefálicas posteriores, de tronco encefálico o lesiones hemisféricas y de cuerpo caloso.

**Tabla 2. Hallazgos radiológicos en la población de estudio**

<b>Hallazgos según región anatómica</b>	<b>n</b>
<i>Cerebrales</i>	
Nervio óptico	14
Quiasma óptico	2
Lesiones diencefálicas	5
Región posterior a mesencéfalo	5
Tronco encefálico	7
Lesiones hemisféricas	6



Cuerpo calloso	4
<i>Lesiones en cordón medular</i>	
Cervicales	16
Torácicas	16
MTLE	16

Se registró seropositividad para Ac-AQP4 por técnica de IFI en dieciséis pacientes (n=16). En la tabla 3 se describe el comportamiento de las variables demográficas y clínicas de estudio de acuerdo con los resultados serológicos. Cabe resaltar que la mediana de edad de inicio de la NMO/NMOSD en los pacientes seropositivos para Ac-AQP4 es superior (mediana=49.0; P25-P75=35.0-54.7) a la edad de los pacientes seronegativos (mediana=42.0; P25-P75=28.2-47.7) y que la mayoría de manifestaciones clínicas a nivel motor (n=14 versus 6), sensitivo (n=14 versus 8), de esfínteres (n=6 versus 3) y tronco encefálico (n=6 versus 4), corresponde a pacientes con resultado de serología positiva para Ac-AQP4. Todos los pacientes, independiente del resultado de serología, tuvieron un curso clínico de recaída-remisión. Al comparar las variables demográficas y clínicas según resultados de serología Ac-AQP4 (positivo/negativo) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en la mediana de edad de los pacientes seropositivos (55.0; P25-P75=45.0-62.5) que fue superior a la de los pacientes seronegativos (48.0; P25-P75=31.7-253.0).

**Tabla 3. Distribución de las variables demográficas y clínicas según resultados de serología para Ac-AQP4**

Variable	Población total (n=26)	Seropositivos Ac-AQP4 (n=16)	Seronegativos Ac-AQP4 (n=10)	Valor p
<i>Edad</i> , mediana (P25-P75)	53.5 (40.5-58.0)	55.0 (45.0-62.5)	48.0 (31.7-253.0)	0.036
<i>Sexo</i> , mujeres	18	12	6	0.664
<i>Edad de inicio</i> , mediana (P25-P75)	46.5 (34.2-54.0)	49.0 (35.0-54.7)	42.0 (28.2-47.7)	0.241
<i>Manifestaciones clínicas</i>				
Motor	20	14	6	0.163
Sensitivo	22	14	8	0.625
Esfínteres	9	6	3	0.696
Tronco encefálico	10	6	4	0.899
Neuritis óptica unilateral	5	4	1	0.617
Neuritis óptica bilateral	15	9	6	0.851
<i>Discapacidad EDSS</i>				
<5	16	8	8	0.264
>5	7	6	1	

Sin discapacidad	3	2	1	
<i>Enfermedad autoinmune asociada</i>				
Síndrome Sjögren	4	3	1	--
Síndrome antifosfolípido	2	2	--	--

En cuanto a los hallazgos en la RM cerebral y de columna cervical y torácica, los resultados se distribuyeron de manera similar entre los pacientes seropositivos y seronegativos para Ac-AQP4; la principal diferencia encontrada a nivel de RM cerebral fue en las lesiones de nervio óptico, siendo superior la frecuencia en los pacientes seropositivos (n=9) comparada con los seronegativos (n=5). En el caso del cordón medular, fueron más frecuentes las lesiones en los pacientes seropositivos para Ac-AQP4. La distribución de los hallazgos de acuerdo con la región anatómica y los resultados de serología para Ac-AQP4 se describen en la tabla 4.

**Tabla 4. Distribución de los hallazgos imagenológicos según resultados de serología para Ac-AQP4**

Hallazgos según región anatómica	Población total (n=26)	Seropositivos Ac-AQP4 (n=16)	Seronegativos Ac-AQP4 (n=10)
<i>Cerebrales</i>			
Nervio óptico	14	9	5
Quiasma óptico	2	1	1
Lesiones diencefálicas	5	3	2
Región posterior a mesencéfalo	5	3	2
Tronco encefálico	7	4	3
Lesiones hemisféricas	6	4	2
Cuerpo caloso	4	2	2
<i>Lesiones en cordón medular</i>			
Cervicales	16	10	6
Torácicas	16	10	6
MTLE	16	10	6

Por último, los resultados de los laboratorios señalaron dos casos de seropositividad de bandas monoclonales y en las características del LCR, se encontró pleocitosis de predominio linfocítico en 4 casos y monocítico en 2 casos y una mediana de proteínas de 45.0 mg/dl (P25-P75=32.0-76.0) y una mediana de glucosa de 59.5 mg/dl (P25-P75=47.0-72.5).

### 13. Discusión

Se dispone de pocos estudios de caracterización clínica de la NMO y su espectro NMOSD, en Colombia se encuentra un estudio tipo serie reporte de casos que señala información al respecto (5). En cuanto a la prevalencia a nivel mundial varía y hasta el momento las estimaciones disponibles tienen una gran variabilidad; no se conoce la prevalencia de esta patología a nivel local (1,2). El presente estudio aporta a la brecha de conocimiento a nivel local y regional, con los resultados demográficos y clínicos de los pacientes con NMO/NMOSD atendidos en dos centros de referencia en Bogotá.

El objetivo principal de este estudio fue ampliar el conocimiento sobre el curso y las manifestaciones clínicas y paraclínicas de los pacientes diagnosticados con neuromielitis óptica y su espectro, utilizando el consenso internacional para el diagnóstico de neuromielitis óptica y su espectro del 2015 (5,11). La NMO es una patología inflamatoria mediada por anticuerpos que compromete el SNC con predilección de nervios ópticos y cordón medular (4,7,8), tal como lo señalaron los resultados de este estudio, con una alta frecuencia de compromiso en el nervio óptico (n=16) comparado con los demás segmentos estudiados en la RM cerebral.

En total se incluyeron 26 pacientes que cumplieron los criterios de selección, este tamaño de muestra es similar al previamente reportado en otras series de casos. Nuestros resultados sobre la frecuencia superior de la NMO/NMOSD en mujeres son compatibles con los antes reportados por el primer estudio de caracterización en la ciudad de Bogotá (69% y 81%), respectivamente, y a su vez coinciden con lo que se describe en la literatura (4,5,9). En cuanto a la edad de inicio de la enfermedad, en nuestro estudio se obtuvo una mediana de 46.5 años (P25-P75=34.2-54.0) y estudios previos han descrito un inicio de síntomas alrededor de los 39 años (4,6,7), por lo que se podría pensar que en nuestra población de estudio los pacientes

presentaron sintomatología o episodios a una edad más tardía. Los hallazgos en nuestro estudio apoyan lo descrito en la literatura en donde se afirma que el inicio de síntomas en los pacientes con NMO es más tardío que los pacientes con esclerosis múltiple, esta última con una edad de inicio entre los 20 y 40 años (17).

La presencia de Ac-AQP4 positivo en pacientes con NMO determina mayor progresión e incapacidad lo que puede llevar a una mayor tasa de mortalidad (15). En nuestro estudio la frecuencia de seropositividad para Ac-AQP4 fue de dieciséis pacientes (n=16), de los cuáles doce fueron de sexo femenino (n=12), se ha descrito previamente que las mujeres seropositivas para Ac-AQP4 cursan con mayor discapacidad y asociación con enfermedades autoinmunes (13,26), en este caso se encontró una calificación de discapacidad mayor en siete de los pacientes incluidos (n=7), de los cuales seis (n=6) tenían serología positiva para Ac-AQP4.

Usualmente los pacientes con Ac-AQP4 positivos presentan sintomatología clínica con mayor severidad, más recaídas, el compromiso es mayor en el sexo femenino y mayor asociación con enfermedades autoinmunes (5,6,13,26), excepto por la última característica descrita, encontramos que nuestra población seropositiva para Ac-AQP4 obtuvo unos resultados compatibles.

En un estudio multicéntrico en Francia, Japón, Estados Unidos y Reino Unido se presentó una alta frecuencia de síntomas de tronco encefálico, manifestadas por vómito e hipo en pacientes de raza no caucásica con NMO (28). En nuestro estudio, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron sensitivas (n=22) y motoras (n=20), seguidas de NO bilateral (n=15). No se evidenciaron manifestaciones clínicas de síndrome del área postrema o síndrome diencefálico, lo cual es compatible con la información presentada por el primer estudio local de la ciudad de Bogotá (5)

Previamente, también se han descrito la participación de patologías autoinmunitarias concomitantes a la NMO, en nuestro estudio se indagó la presencia de patologías autoinmunes, sin embargo, solo se evidenciaron seis casos (n=6), cuatro de SS (n=4) y dos de síndrome antifosfolípido (n=2). Número que coincide con reportes previamente

publicados (3); en el estudio de Reyes et al (5) realizado también en Colombia, no se encontraron patologías autoinmunes asociadas. Sin embargo, se documentó la presencia de anticuerpos antinucleares positivos, hallazgo documentado frecuentemente en pacientes con NMO sin cumplir criterios de LES, así como la presencia de AntiDNA, ANCAS y AntiRO; estos hallazgos fueron aislados en pruebas inmunológicas sin configurar o cumplir criterios para diagnóstico de patologías inflamatorias autoinmunes en este estudio.

En un estudio multicéntrico realizado en Francia, Alemania, Turquía y Reino Unido, se observó una relación entre la edad de inicio tardía de la enfermedad pacientes con Ac-AQP4 positivo y un alto riesgo de discapacidad motora. Pacientes con un inicio tardío mayores de 50 años presentan una prevalencia de mielitis longitudinalmente extensa de 66% en comparación con NO 28% (27,29). En nuestra población la mayoría de los pacientes con NMO Ac-AQP4 positivos eran mayores de 50 años (n=20) asociado a lesiones de cordón medular cervicales torácicas y MTLE en dieciséis pacientes (60%), comparado con un 50%.

Las principales fortalezas de este estudio son la integración de datos de pacientes de dos centros de referencia de la ciudad de Bogotá-Colombia, la presentación de datos demográficos, clínicos e imagenológicos de gran relevancia para la patología y la inclusión y análisis de resultados según serología para Ac-AQP4. Las principales limitaciones están relacionadas con la naturaleza retrospectiva de la recolección de datos, que implica la ausencia de información en algunos registros clínicos y en ocasiones poca claridad en el diagnóstico, lo que llevo a retirar a algunos pacientes elegibles de la base de datos. Los sesgos de información y medición a los que pudo haber lugar, se controlaron con revisión cruzada de los registros clínicos, y cuando estaba disponible, la revisión de laboratorios y registros imagenológicos en las dos instituciones. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

#### **14. Conclusiones y Recomendaciones**

La NMO/NMOSD es una patología inflamatoria mediada por anticuerpos, con preferencia por pacientes del sexo femenino con edades superiores a los 40 años y cuyo mayor compromiso se manifiesta en el nervio óptico y el cordón medular. La seropositividad del

Ac-AQP4 en pacientes con esta patología parece relacionarse con características clínicas, imagenológicas y de laboratorio particulares, que deben ser estudiadas de manera más detallada en poblaciones más amplias. Este es un estudio retrospectivo, lo que implica la ausencia de algunos datos clínicos que puede corregirse con estudios prospectivos. En la población latinoamericana se encuentra muy poca información sobre el comportamiento de esta enfermedad, nuestro estudio aporta información en cuanto a la descripción de las características clínicas de nuestra población la cual se relaciona con los datos aportados por la literatura a nivel mundial, es necesario continuar estudios para evaluar de una mejor manera el curso clínico y las respuestas al tratamiento de esta enfermedad.

## 15. Referencias

1. Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CCF, Carra A, De Castillo IS, Florentin S, De Bedoya FHD, et al. Central nervous system idiopathic inflammatory demyelinating disorders in South Americans: A descriptive, multicenter, cross-sectional study. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0127757. doi:10.1371/journal.pone.0127757
2. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int*. 2015; Volume 2015, Article ID 174720, 8 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/174720>
3. De Carvalho Jennings Pereira WL, Reiche EMV, Kallaur AP, Kaimen-Maciél DR. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015. 7–17 Contents  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.034>
4. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: Clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014; 176: 149–164. doi:10.1111/cei.12271
5. Reyes MA, Viviana Á, Granados N, Ramírez SF. Trabajo original Espectro de neuromielitis óptica en Colombia, primera caracterización clínico imagenológica en

tres centros de Bogotá Spectrum of optic neuromyelitis in colombia , first characterization clinical and radiological in three centers of Bogotá. *Acta Neurológica Colombiana* 2016;32(3):190–202.

6. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *RadioGraphics*. 2018; 38:169–193 doi.org/10.1148/rg.2018170141
7. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 195–200 Contents. doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.001
8. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: A multicenter analysis. *Arch Neurol*. 2012; 69 (9): 1176-1180 DOI: 10.1001/archneurol.2012.314
9. Hor JY, Lim TT, Chia YK, Ching YM, Cheah CF, Tan K, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the multi-ethnic Penang Island, Malaysia, and a review of worldwide prevalence. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jan;19:20-24. doi: 10.1016/j.msard.2017.10.015.
10. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663-679. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. VIEWS & REVIEWS International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. 2015. *Neurology*. 2016 Feb 2;86(5):491-2. doi: 10.1212/WNL.0000000000002366.
12. Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elson L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *Journal of Neurology*, 2013 Aug;84(8):922-30. doi: 10.1136/jnnp-2012-302310.
13. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*. 2015

Jun;21(7):845-53. doi: 10.1177/1352458515572406.

14. Drori T, Chapman J. Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's Syndrome). *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):531-3. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.034.
15. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *Journal of the Neurological Sciences* 355 (2015) 7–17. DOI: 10.1016/j.jns.2015.05.034
16. Patterson SL, Goglin SE. Neuromyelitis Optica. 2017. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Nov;43(4):579-591. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.007.
17. Marignier R, Calvo AC, Vukusic S. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2017 Jun;30(3):208-215. doi: 10.1097/WCO.0000000000000455.
18. Asgari N. Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO). *Dan Med J.* 2013 Oct;60(10):B4730. PMID 24083534
19. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona V T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol.* 2008;255(5):710–5. May;255(5):710-5. doi: 10.1007/s00415-008-0781-2.
20. Sahraian MA, Radue EW, Minagar A. Neuromyelitis Optica. Clinical Manifestations and Neuroimaging Features. *Neurologic Clinics.* 2013. *Neurol Clin.* 2013 Feb;31(1):139-52. doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.010.
21. Misra MK, Damotte V, Hollenbach JA. The immunogenetics of neurological disease. *Immunology.* 2018. Apr;153(4):399-414. doi: 10.1111/imm.12869.
22. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update. *Neurology.* 2015;84(11):1165–73. Mar 17;84(11):1165-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367
23. Matthews LA, Palace JA. The role of imaging in diagnosing neuromyelitis optica

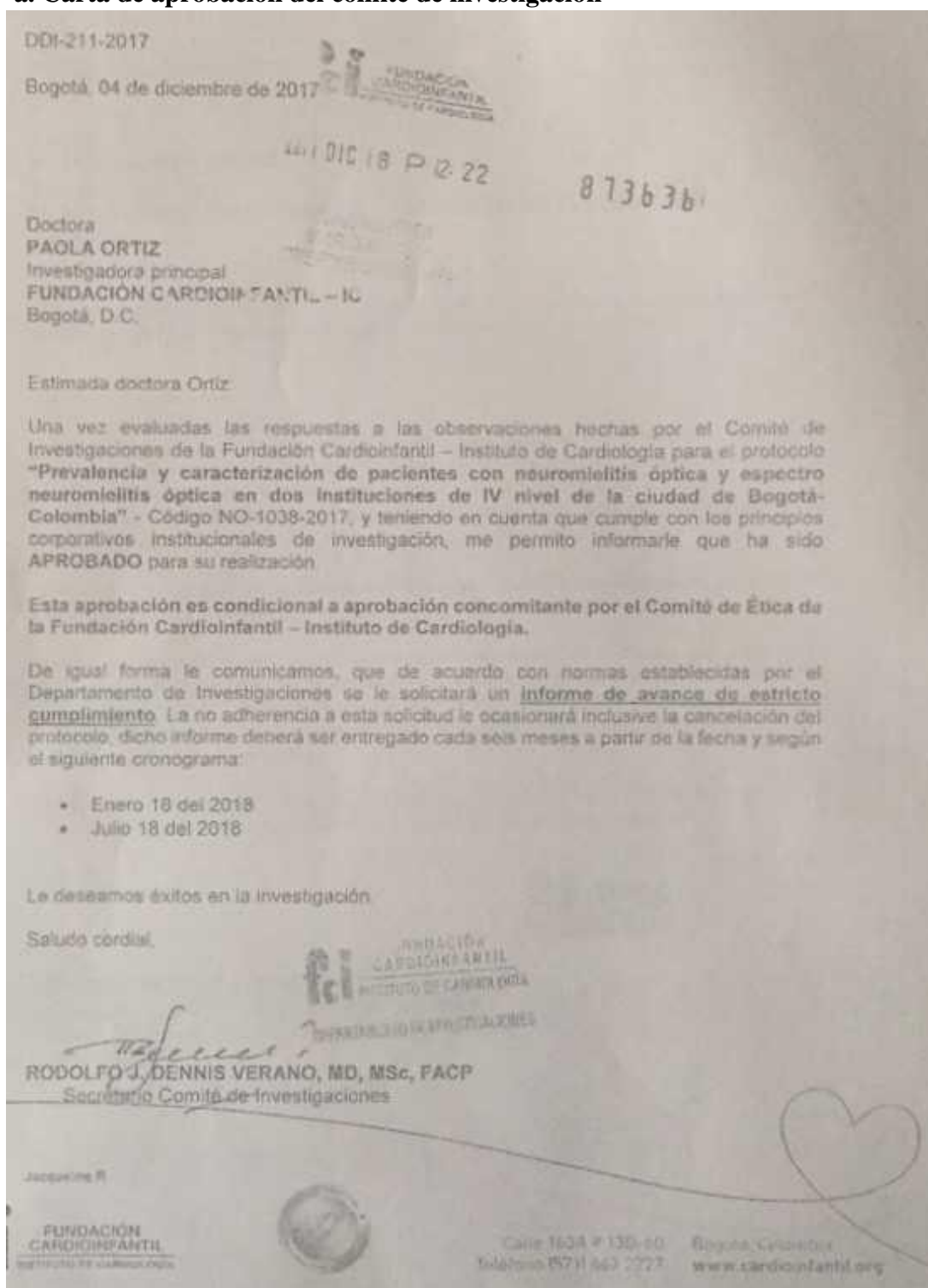


spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014. 2014 May;3(3):284-93. doi: 10.1016/j.msard.2013.11.003

24. Kremer S, Renard F, Achard S, Lana-Peixoto MA, Palace J, Asgari N, et al. Use of advanced magnetic resonance imaging techniques in neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurology*. 2015. Jul;72(7):815-22. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0248.
25. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1019–32. Aug;1 Aug;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x 7(8):1019-32..
26. S.Jarius, K.Ruprecht, B.Wildemann, T. Kuempfel, M.Ringelstein, C.Geis, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14. Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14
27. Collongues N, Marignier R, Jacob A, Leite MI, Siva A, Paul F, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler J*. 2014; Jul;20(8):1086-94. doi: 10.1177/1352458513515085
28. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: A multicenter study of 258 patients. *Mult Scler J*. 2014;20(7):843–7 doi: 10.1177/1352458513507822.
29. Seok JM, Cho HJ, Ahn SW, Cho E Bin, Park MS, Joo IS, et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter retrospective study in Korea. *Mult Scler J*. 2017; Nov;23(13):1748-1756. doi: 10.1177/1352458516685416.

## 16. Anexos

### a. Carta de aprobación del comité de investigación



### b. Carta de Aprobación por el comité de ética de FCI

C.E.I.C. - 3468 - 2018

Bogotá, 31 de enero de 2018

Doctores

**PAOLA ANDREA ORTIZ**

Investigadora principal

**FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL - INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA**

Bogotá, D.C.

Ref: Caracterización de pacientes con neuromasias óptic y espectro neuromasias óptic en dos instituciones de IV nivel de la ciudad de Bogotá - Colombia.

Estimada doctora Ortiz:

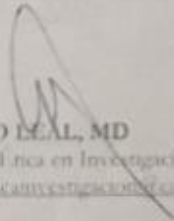
El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**, según concepto consignado en el **Acta No. 01-2018** del 24 de enero de 2018.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Desearándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,



**fci** FUNDACIÓN  
CARDIOINFANTIL  
COMITÉ DE ÉTICA EN  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**J. SINAY AREVALO LEAL, MD**

Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica

Correo electrónico: [eticainvestigaciones@cardioinfantil.org](mailto:eticainvestigaciones@cardioinfantil.org)

IRB00007736

\* Anexo 1

**fci** FUNDACIÓN  
CARDIOINFANTIL  
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA



Calle 163A # 13B-60  
Teléfono (57) 667 2727

Bogotá, Colombia  
[www.cardioinfantil.org](http://www.cardioinfantil.org)