



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Espectro de la Neuromielitis Óptica.

Revisión bibliográfica y descripción de la serie de casos de la OSI-Araba.

Autora:

Laura Pérez Bacigalupe

Directora:

Amaya Álvarez de Arcaya Esquide

© 2022, Laura Pérez Bacigalupe

Vitoria-Gasteiz, 26 de abril de 2022

AGRADECIMIENTOS

En especial a la Dra. Álvarez de Arcaya por su cercanía, tiempo, paciencia y dedicación siempre durante la dirección de este trabajo. Destaco, además, su labor como profesional de la neurología y docencia; ha conseguido transmitirme gran parte de su conocimiento haciendo que parezca fácil, he aprendido mucho.

Asimismo, agradezco el esfuerzo del Dr. Abecia y la Dra. Bacigalupe, por su disponibilidad absoluta, lectura, revisión y sin duda, mejora del trabajo.

Mi agradecimiento también a Bioaraba, al personal de la biblioteca del Hospital Universitario de Álava y al Comité Ético de Investigación Clínica, ya que sin su participación y aprobación no hubiera sido posible. Además, quiero dar las gracias a mi amigo Iker Benito, por su ayuda en la representación gráfica de los resultados.

Por último, no quiero dejar de expresar mi gratitud a los pacientes, que son los que nos permiten investigar para mejorar la calidad en la atención sanitaria que les prestamos.

ÍNDICE

RESUMEN Y ABSTRACT	III
LISTA DE ABREVIATURAS	V
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 CONCEPTO Y MARCO HISTÓRICO	1
1.2 FISIOPATOLOGÍA	2
1.3 EPIDEMIOLOGÍA	3
1.4 CLÍNICA	4
1.5 EVOLUCIÓN	5
1.6 DIAGNÓSTICO	6
1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE NMO Y EM	10
1.8 PRONÓSTICO	12
1.9 CALIDAD DE VIDA Y DISCAPACIDAD	12
1.10 TRATAMIENTO	13
1.11 NMOSD Y SARS-COV2	16
1.12 NMOSD PARANEOPLÁSICO	17
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS	19
4. RESULTADOS	25
5. DISCUSIÓN	33
6. SEGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	38
7. CONCLUSIONES	38
8. BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXO I: Lesiones características de esclerosis múltiple en resonancia magnética	
ANEXO II: Criterios McDonald (2017) para el diagnóstico de esclerosis múltiple	
ANEXO III: Escala de discapacidad (EDSS)	
ANEXO IV: Aprobación del CEIC	
ANEXO V: Resumen de los datos de la serie	

RESUMEN

Introducción: Los desórdenes del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) son entidades autoinmunes desmielinizantes que afectan principalmente al nervio óptico y a la médula espinal en brotes recurrentes. Son enfermedades esporádicas raras que perjudican más frecuentemente a mujeres adultas. El diagnóstico se realiza mediante hallazgos clínicos, serológicos y pruebas de imagen. El pronóstico es pobre y, por tanto, a pesar de su parcial eficacia, el tratamiento temprano es importante para reducir la morbilidad. Se han utilizado varios tipos de inmunosupresores como prevención de los brotes clínicos, no obstante, la terapia óptima no está definida.

Objetivos: Revisión bibliográfica de los aspectos más relevantes de la enfermedad, caracterización de la serie de casos atendidos por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba, análisis de la prevalencia de esta enfermedad en nuestra área de salud y descripción de la evolución de los pacientes tras la introducción de tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio de serie de casos con recogida de datos demográficos, clínicos, radiológicos y analíticos. La selección de pacientes se hizo desde la consulta de Neurología. Los datos se recogieron en una base de datos por la investigadora principal, que, posteriormente, procedió a su pseudonimización para poder ser utilizada por el resto del equipo investigador. Se emplearon diferentes gráficos para una mejor representación de los resultados.

Resultados: La serie de casos seguida por la OSI-Araba muestra unas características tanto clínicas como radiológicas y epidemiológicas similares a las descritas en la literatura. El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en estos pacientes consigue disminuir el número de brotes en todos los casos y lograr la estabilidad clínica sin nuevos episodios en la mayoría de ellos.

Palabras clave: Neuromielitis óptica, AQP4-IgG, inmunosupresores.

ABSTRACT

Introduction: Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of demyelinating autoimmune entities that mainly affect the optic nerve and spinal cord in recurrent relapses. They are rare sporadic diseases that harm most frequently female adults. Diagnosis is made by clinical, serological and imaging findings. The prognosis is poor and therefore, despite its partial efficacy, early treatment is important to reduce morbidity. Several types of immunosuppressants have been used as prevention of clinical relapses, however, the optimal therapy is yet not defined.

Objectives: Bibliographic review of the most relevant aspects of the disease, characterization of the cases attended by the Neurology Service of the OSI-Araba, prevalence analysis of this entity in our health area and description of the patients evolution after the treatment introduction.

Methods: A case series study was carried out with a collect of demographic, clinical, radiological and analytical data. The patients selection was made from the Neurology Service. The data were collected in a database by the main researcher, who proceeded to pseudonymize them, so that they could be used by the rest of the research team. Different graphics were used for a better representation of the results.

Results: The case series followed by the OSI-Araba shows similar clinical, radiological and epidemiological characteristics to those described in the literature. Maintenance immunosuppressive treatment in these patients reduces the number of relapses in all cases and achieves clinical stability without new episodes in most of them.

Key words: Neuromyelitis optica, AQP4-IgG, immunosuppressants.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABS: Síndrome del Tronco Encefálico Agudo

AQP4: Aquaporina 4

ARR: Tasa Anualizada de Recaídas

AZA: Azatioprina

BHE: Barrera Hematoencefálica

BOC: Bandas Oligoclonales

CAM: Complejo de Ataque a la Membrana

CBA: Citometría de flujo Basada en Células

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica

EDSS: Escala de Discapacidad

ELISA: Enzimoimmunoanálisis

EM: Esclerosis Múltiple

HUA: Hospital Universitario de Álava

IgG: Inmunoglobulina G

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

ME: Médula Espinal

MMF: Micofenolato de Mofetilo

MOG: Glicoproteína de la Mielina Oligodendrocitaria

MTLE: Mielitis Transversa Longitudinalmente Extensa

NMO: Neuromielitis Óptica

NMOSD: Desórdenes del Espectro de la Neuromielitis Óptica

NO: Nervio Óptico

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

OSI: Organización Sanitaria Integrada

PEV: Potenciales Evocados Visuales

PIDN: Panel Internacional de Diagnóstico de NMO

PMN: Polimorfonucleares

RAM: Reacción Adversa al Medicamento

RTX: Rituximab

SNC: Sistema Nervioso Central

SPA: Síndrome del Área Postrema

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO Y MARCO HISTÓRICO

La neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que compromete principalmente al nervio óptico (NO) y la médula espinal (ME). Anteriormente ha sido incluida dentro del diagnóstico de esclerosis múltiple (EM), no obstante, actualmente se han descubierto características tanto clínicas como patológicas que diferencian ambas entidades (1,2).

La asociación de la neuritis óptica y la afectación de la médula espinal fue descrita por primera vez en 1870 por Clifford Albutt. En 1894 Eugene Devic estudió diferentes casos y los nombró bajo el término “neuromielitis óptica”. Sin embargo, hasta 1990 no se estudió en profundidad la clínica y los cambios histopatológicos y se incluyó dentro de los desórdenes autoinmunes (3,4). No fue hasta 2004 cuando se reconoció como una afección independiente a raíz del descubrimiento de un biomarcador específico; los anticuerpos anti-aquaporina 4 (anti-AQP4) (5).

Tanto la EM como la NMO cursan con neuritis óptica, mielitis y desmielinización inflamatoria, más grave en el caso de la NMO. Un factor diferencial entre ambas dolencias es un autoanticuerpo, NMO IgG (también llamado anti-AQP4 IgG), que reacciona con los canales de agua aquaporina 4, principal canal que regula la homeostasis de agua en el SNC, generándose una reacción inflamatoria, desmielinización y necrosis (1,2,6). La detección de NMO IgG en el suero permite distinguir este proceso de otras enfermedades desmielinizantes. Puede haber presencia de autoanticuerpos en suero incluso años antes del debut clínico (3).

La neuromielitis óptica se incluye dentro de los desórdenes del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD), los cuales son entidades autoinmunes que afectan al SNC. El término NMOSD se introdujo para incluir a los pacientes con serología positiva anti-AQP4 con formas limitadas o iniciales; por ejemplo, neuritis óptica recurrente, mielitis longitudinalmente extensa o manifestaciones fuera del nervio óptico o médula espinal (hipo, náuseas o vómitos). Se aplica también a aquellos

pacientes que cumplen los criterios de NMO y son negativos para los anticuerpos anti-AQP4 (5).

Entre aquellos pacientes con criterios NMOSD seronegativos para anti AQP4, el 20% son positivos para otro anticuerpo, anti glicoproteína de la mielina oligodendrocitaria (anti- MOG). Los anticuerpos anti-MOG se encuentran en un 30% de las enfermedades desmielinizantes. Existen diferencias clínicas entre aquellos pacientes anti-MOG+ y los anti-AQP4+ (5).

1.2 FISIOPATOLOGÍA

Los primeros estudios histológicos mostraron que los tejidos de la médula espinal de los pacientes con NMOSD presentaban necrosis tanto en sustancia gris como blanca, infiltración de leucocitos y activación de la microglía, dando lugar a desmielinización y pérdida axonal, lo que sugiere el potente papel patogénico de los autoanticuerpos. Tras el descubrimiento de AQP4-IgG, los estudios revelaron que los pacientes sufrían una pérdida significativa de canales aquaporina 4, con o sin pérdida de astrocitos (2,5,7-9).

Se cree que los autoanticuerpos circulantes generan ataques de neuroinflamación cuando acceden al SNC en aquellas situaciones en las que se permeabiliza la barrera hematoencefálica (BHE) (7,10).

Por una parte, de manera independiente al complemento, AQP4-IgG se une al canal de aquaporina astrocítico, lo que provoca la secreción de citosinas y quimiocinas proinflamatorias que promueven la activación y proliferación microglial y macrofágica, además de la infiltración de neutrófilos y eosinófilos, produciendo inflamación y daño en los astrocitos. Asimismo, esta astrocitopatía y neuroinflamación conducen a una mayor degradación de la BHE, lo que facilita la entrada de más autoanticuerpos y del complemento. Gracias a esto se activa el complemento, hecho muy importante en la fisiopatología del NMOSD, ya que media la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) y por ende la mayor citotoxicidad de los astrocitos y la activación de C3a y C5a, que generan y amplifican la inflamación a través de sus efectos quimiotácticos. A parte, la citólisis producida por el CAM explica

el engrosamiento e hialinización de los vasos, lo cual es característico de las enfermedades autoinmunes (**Figura 1**) (2,7,11-13).

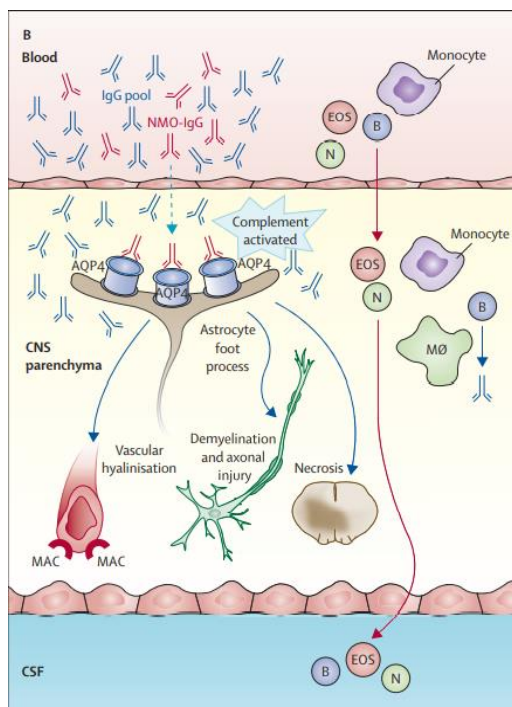


Figura 1. Fisiopatología de la NMO (11). AQP4-IgG se une al canal aquaporina-4 astrocítico, lo que da lugar a una cascada de reacciones que acaba activando a las células inflamatorias y permite la actuación del complemento. Esto genera la formación del MAC y conduce a la hialinización vascular, la desmielinización, la necrosis, el daño axonal y la astropatía. B: Basófilo; CNS: Sistema nervioso central; CSF: Líquido cefalorraquídeo; EOS: Eosinófilo; MAC: Complejo de ataque a la membrana; MO: Macrófago; N: Neutrófilo.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

El NMOSD es una enfermedad esporádica rara, aunque hay un 3% de los casos en los que se cataloga como familiar. Se estima una prevalencia de entre 1-4/100.000 personas (5). No obstante, es probable que la prevalencia sea mayor, ya que se calcula que entre un 30 y un 40% se han diagnosticado mal bajo el nombre de EM (12). A pesar de ser considerada como esporádica, se ha estudiado su asociación con el antígeno leucocitario humano (HLA) del cromosoma 6, y se ha llegado a la conclusión de que el alelo DRB1 dota de cierta predisposición (14).

La afectación predomina en la raza negra. Teniendo en cuenta la diferente incidencia dependiendo de la etnia es lógico pensar en la importancia de la genética, a pesar de eso, como se ha mencionado anteriormente, son raros los casos familiares (3,5,15).

Al igual que la mayoría de las enfermedades autoinmunes, es más frecuente en mujeres. La edad media de aparición es alrededor de los 39 años, algo más tarde que la EM, sin embargo, puede darse en cualquier edad (3,9,12). La edad típica de debut en afroamericanos y asiáticos es más precoz que en caucásicos (15). Un 5% de los casos son de inicio en la edad pediátrica, con una media de presentación a los 12 años (5). Esta predominancia de afectación en mujeres y la mayor frecuencia de aparición en raza no caucásica no parecen encontrarse en los casos seronegativos (15).

1.4 CLÍNICA

Esta enfermedad cursa principalmente con neuritis del nervio óptico y con mielitis de manera secuencial, si bien en algunos casos pueden cursar de manera simultánea. El intervalo de tiempo entre la neuritis y la mielitis puede ser desde unos pocos años hasta décadas (11). El debut simultáneo es más frecuente en aquellos casos seronegativos (15). En los brotes la clínica suele empeorar durante unos días y posteriormente, va mejorando durante semanas o incluso meses (3).

La mielitis suele ser cervical, y puede acabar en una severa y simétrica paraplejía además de pérdida de sensibilidad por debajo del nivel de la lesión y afectación esfinteriana (11). A pesar de que el cerebro suele respetarse en estadios iniciales, esta mielitis puede extenderse al tronco del encéfalo, lo cual podría dar lugar a ciertos síntomas como náuseas, hipo o incluso fallo respiratorio (11). La mielitis que acompaña a la NMO suele ser una mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE), esto hace referencia a la extensión de la lesión medular, afectando en longitud a la médula correspondiente a tres o más cuerpos vertebrales (13).

La neuritis óptica es la clínica de debut más habitual (60%), es más frecuentemente unilateral y cursa con dolor ocular y pérdida de agudeza visual (3,15). A parte, puede dar lugar a ciertos fenómenos como los fosfenos (manchas luminosas que persisten sin que haya una luz que las justifique). El examen oftalmológico es anodino, salvo por la presencia de datos de atrofia óptica en el examen de fondo de ojo. En ocasiones, al

explorar el campo visual se puede ver un escotoma central, aunque otras alteraciones del campo visual son posibles; discromatopsia, hemianopsia bitemporal, escotoma paracentral etc. En la tomografía de coherencia óptica (OCT) se ve un daño mayor en la NMO que en la EM (3).

El síndrome del área postrema (SPA) es característico de los NMOSD, y es la clínica de debut en el 12% de los casos. El área postrema es el área cerebral que incluye el centro reflejo del vómito y regula el balance de fluidos, el osmótico, el hipo, etcétera. Cuando la afectación del tronco del encéfalo incluye esta región da lugar a este síndrome, caracterizado por náuseas, vómitos e hipo (10,15).

Por otra parte, el síndrome del tronco encefálico agudo (ABS) es típico también de los NMOSD. Más allá de las náuseas y vómitos, incluye otros síntomas como el prurito, hipoacusia, parálisis facial y neuralgia del trigémino. En estos pacientes se ha descrito también narcolepsia por la afectación del diencéfalo (10,15).

La clínica de APS y de ABS cursa con dolor, es por eso que el 80-85% de los pacientes con NMOSD presentan dolor incontrolable durante la evolución del trastorno. El dolor es un factor de riesgo para todo tipo de desórdenes mentales, tales como deterioro cognitivo, depresión, ansiedad, etc., que acompañan a estos pacientes durante el transcurso de su enfermedad. El deterioro cognitivo es el síntoma independiente de los brotes más incapacitante en los pacientes con NMOSD, presentado por el 30-70% de los pacientes (15-18).

1.5 EVOLUCIÓN

El 80-90% de los pacientes presenta un curso recurrente de la enfermedad; las formas primarias o secundarias progresivas y las monofásicas son raras. Las recaídas suelen ser tempranas y en intervalos impredecibles. Se han descrito una serie de predictores de recurrencia de la enfermedad; un intervalo largo entre los dos primeros brotes, edad avanzada al diagnóstico, sexo femenino y deterioro motor leve en el primer episodio de mielitis (3).

Los eventos clínicos principales (afectación visual, sensitiva, motora y esfinteriana) son más severos en la NMO monofásica que en la recurrente. No obstante, en un estudio dirigido por Cabre P et al., de acuerdo a lo citado por Sellner et al., se siguió

durante cinco años a pacientes con este proceso patológico y se vio que el 32% de los pacientes con neuromielitis óptica recurrente murieron y no hubo fallecimientos en el grupo de pacientes con NMO monofásica (3).

1.6 DIAGNÓSTICO

En un primer momento, los criterios diagnósticos de NMO requerían afectación del nervio óptico y de la médula espinal, sin embargo, actualmente se acepta que pueda producirse una afectación más restringida o más extensa del SNC. Se han unificado los criterios diagnósticos mediante pruebas serológicas, características clínicas y hallazgos de resonancia magnética. El consenso sobre los criterios diagnósticos más actual del Panel Internacional de Diagnóstico de NMO (PIDN) es del 2015; quedan representados en la **Tabla 1** (1,5,19).

Los requisitos de diagnóstico son más estrictos para los pacientes en los que no se detecta AQP4-IgG o para los que no se dispone de pruebas serológicas que para aquellos seropositivos. Se debe tener en cuenta que ninguna característica clínica es patognomónica y que, por consiguiente, una sola manifestación clínica no es diagnóstica cuando no se detecta AQP4-IgG (19).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de NMOSD. Modificado de (19).

Síntomas clínicos principales	<ul style="list-style-type: none"> - Neuritis óptica (NO) - Mielitis aguda - Síndrome del área postrema (SPA): hipo, náuseas o vómitos - Síndrome del tronco encefálico agudo - Narcolepsia o afectación aguda del diencefalo (apatía, agitación, hipersomnia, obesidad, disfunción autonómica) junto con lesiones diencefálicas típicas en RMN - Síndrome cerebral sintomático (confusión, convulsiones) con lesiones típicas de NMOSD en RMN
NMOSD seropositivo para AQP4-IgG	<ul style="list-style-type: none"> - Al menos un síntoma clínico principal - Seropositividad de AQP4-IgG - Exclusión de otros diagnósticos
NMOSD seronegativo o desconocido para AQP4-IgG	<ul style="list-style-type: none"> - Al menos dos síntomas clínicos principales presentados como resultado de uno o más brotes, teniendo en cuenta que: <ul style="list-style-type: none"> • Uno de los síntomas debe de ser NO, mielitis transversa longitudinalmente extensa o SPA

	<ul style="list-style-type: none"> • Debe demostrarse la diseminación espacial (al menos dos síntomas clínicos) • Debe complementarse con criterios de RMN para NMOSD seronegativos o desconocidos - Negatividad o desconocimiento de AQP4-IgG - Exclusión de otros diagnósticos
Criterios de RMN para NMOSD seronegativos o desconocidos	<ul style="list-style-type: none"> - Neuritis óptica aguda: <ul style="list-style-type: none"> • Normal o lesiones inespecíficas en la sustancia blanca cerebral O • Hiperintensidad del nervio óptico en secuencia T2 o realce con gadolinio en secuencia T1 que incluya más de la mitad del nervio óptico o afecte al quiasma. - Mielitis aguda: <ul style="list-style-type: none"> • Lesión intramedular que incluya más de 3 segmentos vertebrales contiguos O • Atrofia medular focal que incluya más de tres segmentos vertebrales contiguos en pacientes con clínica previa de mielitis aguda - Síndrome del área postrema: presencia de lesiones en el área postrema - Síndrome del tronco encefálico agudo: lesiones periependimarias en tronco

AQP4-IgG: Anticuerpos anti-aquaporina 4; NMOSD: Desórdenes del espectro de la neuromielitis óptica; RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

Los patrones de lesión de la resonancia magnética (RMN) son muy importantes en el diagnóstico diferencial de las enfermedades desmielinizantes (19). El conocimiento de las lesiones radiológicas características de NMOSD resulta importante para el diagnóstico temprano de estos trastornos, sobre todo en aquellos casos de presentación clínica atípica o en aquellos pacientes seronegativos (20).

En la RMN las lesiones desmielinizantes se ven hiperintensas en secuencia T2 e hipointensas en secuencia T1. Es posible observar un realce del nervio óptico tras la administración de gadolinio durante un ataque agudo de neuritis óptica (5). La afectación medular de tres o más segmentos vertebrales contiguos es el hallazgo radiológico más fiable para el diagnóstico de NMO (3).

Si bien la RMN cerebral es anodina en el 55-84% de los pacientes en el inicio de la enfermedad, en estadios más avanzados se hallan lesiones en el 68% de los pacientes, sobre todo en localización periventricular. Las estructuras más afectadas son aquellas en las que hay más expresión de canales de agua aquaporina 4; células ependimarias, tálamo y tronco del encéfalo (**Figura 2**). La mayoría de estas lesiones radiológicas cerebrales son asintomáticas e inespecíficas (3). El patrón más común de realce con

gadolinio en las lesiones cerebrales es heterogéneo, irregular y con márgenes mal definidos (20). Varios patrones de afectación en resonancia del cerebro, nervio óptico y médula espinal son característicos o muy sugestivos de NMOSD, los cuales quedan representados en la **Tabla 2** (19).

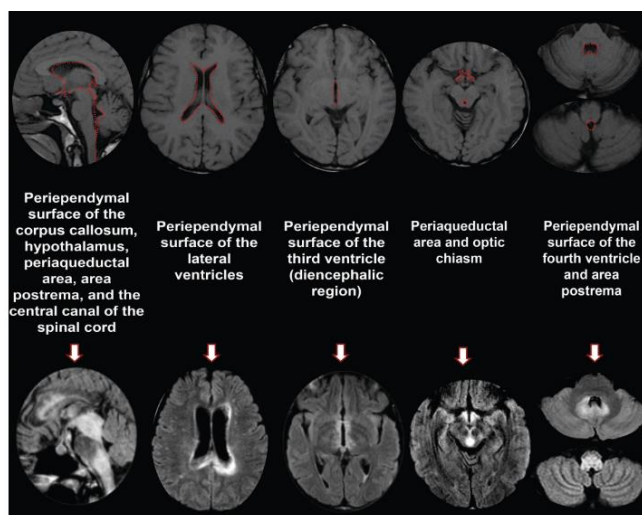


Figura 2. Áreas típicas de expresión de canales de agua aquaporina-4 (20)

Tabla 2. Patrones radiológicos característicos de NMOSD. Modificada de (19).

RMN medular en cuadro agudo
LMTE:
- Realce en secuencia T2 de segmento medular correspondiente a >3 cuerpos vertebrales
- Predominancia de afectación centromedular (>70% de la lesión en sustancia gris)
- Realce medular en secuencia T1 (no se requiere ningún patrón concreto)
Otros posibles hallazgos:
- Extensión rostral de la lesión hacia tronco encefálico
- Extensión/edema medular
- Hipointensidad en secuencia T1 en regiones de hiperintensidad en secuencia T2
RMN medular en cuadro crónico
Atrofia medular longitudinalmente extensa (atrofia medular correspondiente a >3 cuerpos vertebrales) con/sin realce en secuencia T2 de las regiones afectas
RMN del nervio óptico
Hiperintensidad en secuencia T2 o realce con gadolinio uni o bilateral en secuencia T1 del nervio o quiasma óptico.

Lesiones extensas (extensión mayor al 50% de la distancia entre la órbita y el quiasma) y lesiones que incluyen la parte posterior del nervio óptico o el quiasma.
RMN cerebral
Lesiones que incluyen el área postrema; bien pequeñas y localizadas (frecuentemente bilaterales), o bien extensas, contiguas a una lesión medular cervical.
Lesiones periependimarias del IV ventrículo en el tronco encefálico o cerebelo.
Lesiones que incluyen tálamo, hipotálamo o región periependimaria del III ventrículo
Lesiones extensas, confluyentes, uni o bilaterales subcorticales o lesiones profundas de la sustancia blanca
Lesión extensa (>50% de la longitud del cuerpo caloso), difusa, heterogénea o edematosa del cuerpo caloso
Lesión extensa del tracto corticoespinal, uni o bilateral, que afecta por contigüidad a la cápsula interna o al pedúnculo cerebral
Lesiones extensas periependimarias que se realzan con gadolinio

LMTE: Mielitis transversa longitudinalmente extensa; NMO/SD: Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica; RMN: Resonancia magnética nuclear.

Algunos ejemplos de imágenes representativas de lesiones en nervio óptico, médula espinal y cerebro quedan representados en las **Figuras 3, 4 y 5**.

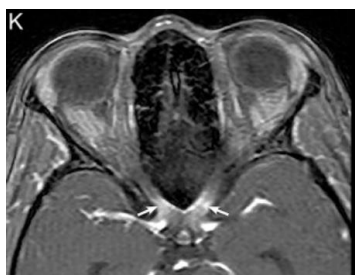


Figura 3. Realce del quiasma óptico en resonancia magnética T1 con gadolinio (19)

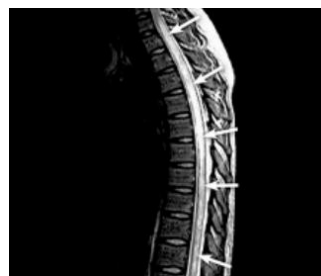


Figura 4. Mielitis transversa longitudinalmente extensa en resonancia magnética T2 (19)

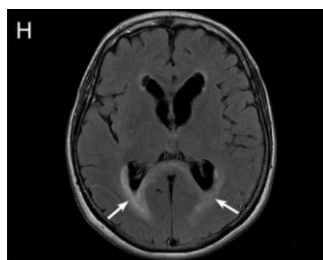


Figura 5. Lesiones periependimarias cerebrales en T2-FLAIR (19)

En la mitad de los casos en el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) existe un aumento de proteínas y del recuento celular (pleocitosis) con aumento de polimorfonucleares (PMN). Solo en un pequeño porcentaje de pacientes aparecen bandas oligoclonales (BOC), indicativas de un proceso inflamatorio en el SNC, las cuales suelen desaparecer a lo largo del tiempo (5).

Por otra parte, la determinación del anticuerpo antiaquaporina-4 en suero es muy importante para el diagnóstico de NMOSD, que, aunque no es positiva en el 100% de los casos, lo es entre el 60 y 90% (5,13). La detección de AQP4-IgG es mucho menos sensible en el LCR que en suero, lo que hace sospechar que este autoanticuerpo se genera en tejidos linfoides periféricos. La presencia de AQP4-IgG en suero es el método diagnóstico más efectivo en aquellos pacientes con NMOSD seropositiva (12,14,21). Hay varias técnicas disponibles para la detección de estos autoanticuerpos; estas incluyen la citometría de flujo basada en células (CBA), ensayos basados en proteínas como el enzimoimmunoanálisis (ELISA) y otros métodos basados en tejidos como la inmunofluorescencia indirecta y la inmunohistoquímica (8,18,21). De estas técnicas, las CBA tienen el mayor grado de sensibilidad y de especificidad (18,21).

Respecto al diagnóstico electrofisiológico, no se han realizado demasiados estudios en esta enfermedad, si bien los potenciales evocados visuales (PEV) se ven alterados más frecuentemente que en la EM (3).

1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE NMOSD Y EM

Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial entre los NMOSD y la EM más allá de la detección de los anticuerpos AQP-IgG (**Tabla 3**). Los patrones radiológicos característicos de esclerosis múltiple y los criterios diagnósticos de esta quedan expuestos en los **Anexos I y II** respectivamente.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre EM y NMOSD. Modificada de (11).

	Esclerosis Múltiple (EM)	NMOSD
Definición	Síntomas y signos del SNC que indican lesión en sustancia blanca. Hallazgos en RMN de	Mielitis transversa y neuritis óptica. Puede haber seropositividad para el NMO-IgG.

	diseminación espacial y temporal de las lesiones.	
Evolución	85% es remitente-recurrente. 15% es primariamente progresiva. No suele ser monofásica.	80-90% es recurrente. 10-20% es monofásica.
Edad media de debut	29 años	39 años
Sexo (F:M)	2:1	9:1
Curso secundariamente progresivo	Común	Raro
RMN cerebral (Figura 6)	Lesiones de sustancia blanca periventriculares.	Puede ser normal. 10% lesiones en hipotálamo, cuerpo caloso, periventriculares o en el tronco.
RMN medular (Figura 6)	Lesiones periféricas de segmentos cortos.	Lesiones centrales longitudinalmente extensas (>3 segmentos vertebrales).
Leucocitosis en LCR	No. Pleocitosis media. Células mononucleares.	Ocasionalmente pleocitosis prominente. Células mononucleares y PMN.
BOC en LCR	>85%	15-30%

BOC: Bandas oligoclonales; F: femenino; LCR: Líquido cefalorraquídeo; M: Masculino; NMOSD: Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica; PMN: Polimorfonucleares; RMN: Resonancia magnética nuclear; SNC: Sistema nervioso central.

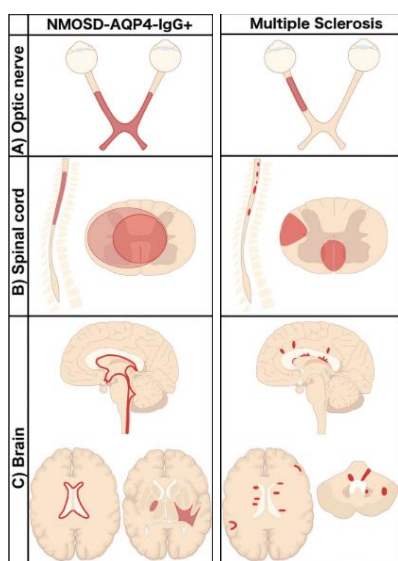


Figura 6. Diferencias radiológicas entre esclerosis múltiple y espectro de la neuromielitis óptica (20)

NMOSD AQP-IgG: Espectro de la neuromielitis óptica seropositivo para anticuerpos anti-aquaporina 4.

1.8 PRONÓSTICO

Las enfermedades desmielinizantes son la segunda causa más frecuente de discapacidad neurológica en jóvenes, por detrás de los traumatismos (11). El pronóstico funcional de esta entidad es peor que el de la esclerosis múltiple, genera severa discapacidad desde brotes iniciales. Los episodios de NO y MTLE son graves y la discapacidad permanente está más estrechamente relacionada con cada brote en la NMO que en la EM (3). A los cinco años de evolución, el 50% de los pacientes han perdido la visión en al menos un ojo o son incapaces de caminar de manera independiente (11,13).

Hay una serie de predictores de mal pronóstico; el número de recaídas en los primeros dos años, la gravedad del primer brote o tener lupus eritematoso sistémico o cualquier otra patología autoinmune. La NMO está estrechamente relacionada con otras enfermedades autoinmunes (concomitancia en el 25% de los casos) como puede ser el síndrome de Sjörgren (5,11). Aunque no compartido por todos los autores, sí se considera la positividad de los anticuerpos antiaquaporina como predictor de peor pronóstico y de severidad (3).

Como se ven afectados los centros medulares encargados del control neuromuscular respiratorio, es posible el fallo respiratorio neurogénico y por ende la muerte, siendo esta la causa más frecuente de exitus (3).

1.9 CALIDAD DE VIDA Y DISCAPACIDAD

La disfunción cognitiva es diagnosticada entre el 29% y el 67% de los casos de NMOSD, afectando predominantemente a procesos como la memoria, la velocidad de procesamiento, la función ejecutiva, la atención y la fluidez verbal. Sin embargo, la descripción de la cognición en pacientes con NMOSD es todavía un área de investigación relativamente nueva (22).

Los pacientes con NMOSD, especialmente aquellos con estado seronegativo, informan una calidad de vida inferior a la media y, en la mayoría de los casos, es el dolor el responsable. Entre el 80 y el 100% de los pacientes presentan dolor crónico que incluye: dolor neuropático, ataques de dolor y cefaleas. El dolor, mediado por diferentes citosinas proinflamatorias, se cree debido al aumento de estas en el curso de

la enfermedad. Este interfiere con el trabajo y las relaciones, y muchas veces no se obtiene alivio a pesar del tratamiento. Otros síntomas que han demostrado tener un impacto negativo en la calidad de vida incluyen la movilidad reducida, ansiedad, depresión, disfunción intestinal, discapacidad visual y disfunción sexual (23).

En un estudio realizado por Prado y Crowe, quedó demostrado que el tratamiento de la recaída aguda, que generalmente incluye dosis altas de corticoesteroides, también se asocia con una variedad de efectos secundarios conductuales como depresión, manía, psicosis y un efecto disruptivo en la cognición. Estas consecuencias parecen depender de la dosis, pero son reversibles después de la interrupción del tratamiento. De igual modo, todos los estudios que investigaron la frecuencia de depresión entre pacientes con NMOSD concluyeron que la gravedad de la depresión es mayor que en la población general (22).

El tiempo hasta el tratamiento también afecta en la discapacidad. En un estudio retrospectivo dirigido por Palace J. et al, los pacientes que recibieron tratamiento agudo en menos de 14 días tras una recaída, tuvieron más probabilidades de regresar a su puntuación en la escala de discapacidad (EDSS) inicial que aquellos que comenzaron el tratamiento más tarde (23). El significado de las diferentes puntuaciones de la EDSS queda descrito en el **Anexo III**.

1.10 TRATAMIENTO

La fisiopatología de los NMOSD es complicada, las posibilidades terapéuticas son limitadas y en la mayoría de los casos solo son parcialmente efectivas (12).

En el caso de los brotes de mielitis o neuritis óptica, la terapia más efectiva son los bolos intravenosos de corticoesteroides. Los corticoides en fase aguda inhiben o frenan la cascada inflamatoria, suprimiendo la producción de las citosinas, la activación de linfocitos T y el incremento de monocitos (12). Aquellos pacientes no respondedores a esta terapia, suelen beneficiarse de plasmaféresis. En caso de que la plasmaféresis no fuera accesible, se plantea tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (5,8). La plasmaféresis ha demostrado disminuir la tasa de discapacidad, tanto inmediatamente después del brote como a largo plazo (24).

Un diagnóstico y tratamiento temprano son muy importantes para reducir la morbilidad de la enfermedad. Se han utilizado varios tipos de inmunosupresores como tratamiento preventivo de los brotes en NMOSD, no obstante, la terapia óptima no está definida (3). Así como los inmunomoduladores e inmunosupresores son eficaces en la EM, algunos de ellos (interferón, natalizumab, fingolimod y alentuzumab), exacerbaban el cuadro de aquellos pacientes con NMO anti AQP4 + (1,10,12).

El rituximab (RTX), es un anticuerpo monoclonal anti CD20 de los linfocitos que se ha demostrado beneficioso, recomendándose el tratamiento cada 6 meses (12,25). Diferentes estudios han comprobado que el rituximab conduce a una estabilidad clínica sostenida en la mayoría de los pacientes. Es un fármaco bien tolerado y el esquema de dosificación que se ha sugerido puede ser individualizado en función de la reaparición de linfocitos B; controlándose mediante la monitorización de las células B CD19+ o CD27+ (7,25,26). Se utiliza como fármaco de primera o de segunda línea para pacientes refractarios a tratamientos con otros inmunosupresores. Este medicamento es más eficaz que la azatioprina en la prevención de recaídas y más eficaz que el micofenolato en la prevención de recaídas graves de NMOSD (7).

La azatioprina (AZA) también es eficaz, disminuye la tasa anualizada de recaídas (ARR) y mantiene o mejora la puntuación en la escala de discapacidad (EDSS), no obstante, es un fármaco que puede ser mal tolerado y en aproximadamente la mitad de los pacientes se hace necesaria la interrupción del tratamiento (7,26,27). El micofenolato de mofetilo (MMF), que inhibe de manera reversible la proliferación de linfocitos T y B, también se ha mostrado beneficioso en la disminución de la ARR y mejoría o estabilidad de la puntuación en la EDSS. El MMF tiene mejor tolerabilidad que la AZA pero es probable que sea menos eficaz que el rituximab, aunque es más barato y accesible que este (7,27).

Aproximadamente el 20% de los pacientes con NMOSD desarrollan una recaída a pesar del agotamiento completo de las células B por el rituximab. Es por eso que se han considerado los agentes bloqueadores de la vía de la interleucina 6 (IL-6) como tratamiento. Tocilizumab es un anticuerpo contra el receptor de IL-6 que se ha probado en aquellos pacientes con recaídas a pesar de estar en tratamiento. Ha demostrado disminuir la ARR, aunque no se han visto cambios en la EDSS (7-9,25,28). Los efectos

adversos más frecuentes descritos han sido un aumento modesto de las lipoproteínas, neutropenia y riesgo de infecciones bacterianas (28).

Por otra parte, los depósitos de factores del complemento influyen en la patogenia de los NMOSD. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al factor C5 del complemento que inhibe su escisión y previene su acción proinflamatoria y la formación del CAM. Ha demostrado disminuir la ARR, pero no se han visto cambios en la EDSS (8,9,26-30). Existen muchos más tratamientos posibles como la mitoxantrona (interactúa con el ADN y rompe sus hebras), la ciclofosfamida (agente alquilante de ADN), la ciclosporina A (disminuye la respuesta inmunitaria celular), el inebilizumab (anticuerpo monoclonal anti-CD19) y el satralizumab (derivado del tocilizumab que inhibe la transducción de las señales de la IL-6) que también han demostrado disminuir la EDSS y la ARR (9,28-30).

En las **Figuras 7 y 8** quedan representados los mecanismos de acción del rituximab, tocilizumab, inebilizumab, satralizumab y eculizumab.

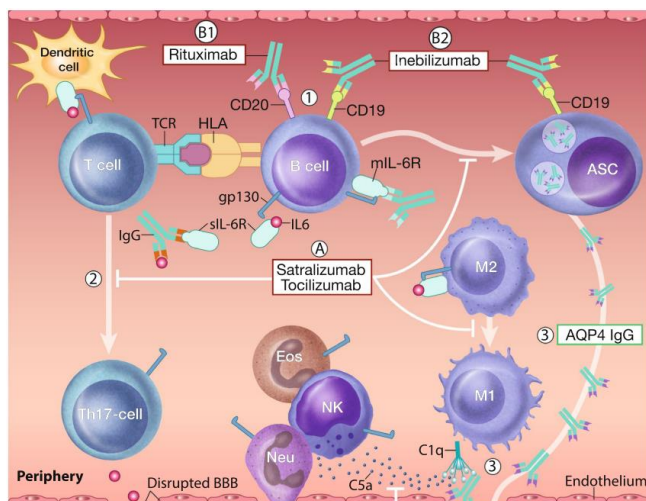


Figura 7. Mecanismos de acción de los fármacos (28). Rituximab se une al receptor CD20 e inebilizumab al receptor CD19 de los linfocitos B y los destruyen. Satralizumab y tocilizumab bloquean la vía de la interleucina 6. AQP4 IgG: Anticuerpo anti-aquaporina 4; ASC: Linfocitos B secretores de anticuerpos; Eos: Eosinófilo; IL-6: Interleucina 6; IgG: Inmunoglobulina G; Neu: Neutrófilo; NK: Linfocito natural killer.

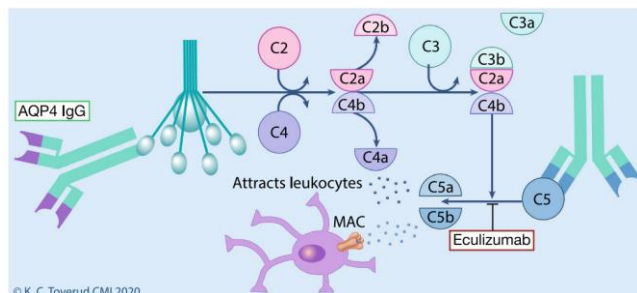


Figura 8. Mecanismos de acción de los fármacos (28). Eculizumab inhibe la escisión del factor C5 del complemento, bloqueando de esta forma la formación del MAC. AQP4-IgG: Anticuerpo antiaquaporina 4; MAC: Complejo de ataque a la membrana.

Concluyendo, a pesar de no estar establecido el óptimo, la eficacia de la terapia dirigida como tratamiento de mantenimiento está probada, tanto en la reducción de la tasa de recaídas anuales, como en la puntuación de la escala de discapacidad (27,31).

Por otra parte, no se debe olvidar el tratamiento sintomático, que será individualizado en cada paciente. El dolor neuropático es motivo de gran comorbilidad en estos pacientes y la primera línea de tratamiento en estos casos incluye fármacos antiepilépticos (gabapentina, pregabalina, carbamacepina) o fármacos antidepresivos tricíclicos a dosis bajas (amitriptilina, nortriptilina) (17,18).

1.11 NMOSD Y SARS-COV2

En aras de acercarnos a la situación actual, se ha decidido añadir este apartado relacionando los NMOSD con el Sars-Cov2, ya que se han propuesto modificaciones del tratamiento en relación a la pandemia presente. Como se ha mencionado a lo largo del trabajo, los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica pueden provocar inmovilidad y debilidad bulbar. Esto, además de la alta tasa de hospitalización, hace que este conjunto de pacientes sea un grupo de riesgo potencial para la infección por COVID-19 complicada. Asimismo, el tratamiento comentado para los NMOSD consiste en inmunodepresores, lo que produce una mayor predisposición a infecciones virales y bacterianas. Es por esto que la selección de la terapia debe tener en cuenta el riesgo de exposición viral (32).

Se han realizado diferentes estudios con la intención de optimizar el tratamiento de los NMOSD durante la pandemia. Se sugiere que la depleción selectiva de células B

(RTX, inebilizumab) podría ser mejor que la inmunosupresión no selectiva (AZA y MMF). Además, se ha propuesto que la inhibición de la vía de IL-6 (tocilizumab, satralizumab) podría ser incluso más segura que el RTX. Se debe tener en cuenta también la vía y la frecuencia de administración, ya que las vías parenterales y acudir al hospital para su suministro suponen un mayor riesgo de infección (32).

1.12 NMOSD PARANEOPLÁSICO

En aquellos pacientes mayores de 50 años con clínica, serología y/o pruebas de imagen compatibles con el diagnóstico de NMOSD debe descartarse un origen tumoral de la patología, ya que, a pesar de no ser frecuente, se han reportado varios casos de NMOSD paraneoplásico, sobre todo en el contexto de tumores de mama y pulmón (8,33).

Aunque no está clara la fisiopatología, se especula que el síndrome paraneoplásico pueda deberse a determinados antígenos onconeuronales, expresados tanto por el tumor como por las neuronas en el SNC. Estos antígenos son una diana para el sistema inmunitario, dando lugar a la clínica neurológica (33).

Los NMOSD paraneoplásicos son más frecuentes en mujeres (88%) de entre 60 y 69 años. En el 60% de los casos descritos, el tumor primario no es conocido hasta no aparecer la clínica neurológica. El hallazgo radiológico más frecuente en el SNC es la mielitis cervicotorácica y el hallazgo serológico más frecuente es la positividad de anti-AQP4. El manejo en estos casos consiste en tratar el tumor primario y el mismo tratamiento que para la neuromielitis óptica primaria (33).

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

El NMOSD es una entidad de pronóstico grave, de relativo reciente reconocimiento y diagnóstico, que supone un alto gasto sanitario por la discapacidad que condiciona y el tratamiento que precisa. A día de hoy, no está establecido un claro protocolo terapéutico para el manejo de NMOSD y el uso de los inmunosupresores/inmunomoduladores supone un importante gasto farmacéutico.

El área de salud al que atiende el Servicio de Neurología de OSI-Araba está integrada por una población de 340.000 habitantes. La realización de este estudio permite la caracterización de la serie de casos de pacientes con espectro de neuromielitis óptica atendidos por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba, el análisis de la prevalencia de esta enfermedad en nuestra área de salud y la descripción de la evolución de los pacientes tras la introducción de tratamiento.

2.2 HIPÓTESIS

Los pacientes con espectro de neuromielitis óptica atendidos por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba presentan características clínicas y radiológicas similares a las descritas en la bibliografía y se mantienen clínicamente estables tras la introducción del tratamiento inmunosupresor.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivos principales

- Realizar una revisión bibliográfica de los NMOSD.
- Describir las características clínicas y demográficas de la serie de casos con espectro de neuromielitis óptica atendidos por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba.

2.3.2 Objetivos secundarios

- Analizar la prevalencia de la enfermedad en la población del área de salud atendido por el Servicio de Neurología de OSI-Araba.
- Determinar la presencia de comorbilidades en nuestra serie.
- Identificar el porcentaje de seropositividad para anticuerpos NMO de los pacientes de la serie.
- Describir la evolución de la actividad clínica de los pacientes tras la introducción del tratamiento inmunomodulador.
- Describir la evolución de la actividad radiológica de los pacientes tras la introducción del tratamiento inmunomodulador.
- Exponer la presencia de efectos adversos con el tratamiento inmnomodulador.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos Pubmed y se limitó a aquellos indexados en Medline. Los filtros y términos utilizados para la búsqueda inicial fueron los siguientes: ("Neuromyelitis Optica"[MeSH Major Topic] AND (("review"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND "loattrfull text"[Filter] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "spanish"[Language]))) AND ((y_5[Filter])).

En primer lugar, se seleccionó la opción “full text” para limitar la búsqueda a aquellos artículos que se pudieran leer en su totalidad. Posteriormente, se acotó la búsqueda a aquellas revisiones o revisiones sistemáticas publicadas en los cinco últimos años (desde enero del 2017 hasta octubre del 2021), realizadas en humanos y en idioma inglés o español, resultando en 194 artículos.

Los artículos resultantes fueron examinados para su elección. Se descartaron estudios de otras especialidades; pediátricos (6 artículos), farmacéuticos (8 artículos), de inmunología o bioquímica (28 artículos), ginecológicos (4 artículos), oftalmológicos (7 artículos), de radiología (4 artículos) y reumatológicos (4 artículos), si bien es cierto que a posteriori se completó información con algún artículo especializado en radiología, inmunología y oftalmología. Además, se descartaron los específicos de un tratamiento (24 artículos) o un síntoma en concreto (20 artículos), los que incluían modelos animales (2 artículos), los que estudiaban los anticuerpos anti MOG (20 artículos), los relativos a la esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes (15 artículos), los referentes a la epidemiología de diferentes países (5 artículos), las guías de actuación iraní y latinoamericanas (2 artículos) y aquellos que hacían referencia a “case reports” específicos (17 artículos). El resto de revisiones que no cumplían estos criterios de exclusión se englobaron en la búsqueda, incluyéndose de esta manera 28 artículos.

Mediante la lectura de los abstracts se pudieron descartar diez artículos más, por contener información descriptiva de la enfermedad similar a la de anteriores artículos. Por otra parte, a pesar de no cumplir los criterios de selección, se creyó pertinente la inclusión de ciertos artículos de interés histórico y práctico en la enfermedad, pues se

encontraban citados en la mayoría de los seleccionados. Además, se incluyeron dos “case report” específicos que se consideraron relevantes para entender la situación actual y las características de los pacientes de la serie a estudio; NMOSD y Sars-Cov2 y NMOSD paraneoplásico. Por último, se acudió a las revistas biomédicas Elsevier y The Lancet para buscar una figura que desglosara la escala de discapacidad (EDSS) y una tabla que desarrollara los criterios McDonald de diagnóstico de EM, ya que no se hallaban en los artículos resultantes de la búsqueda realizada en Pubmed. El flujo de búsqueda bibliográfica queda representado en la **Figura 9**.

Los artículos seleccionados se revisaron mediante el gestor de referencias bibliográficas Mendeley.

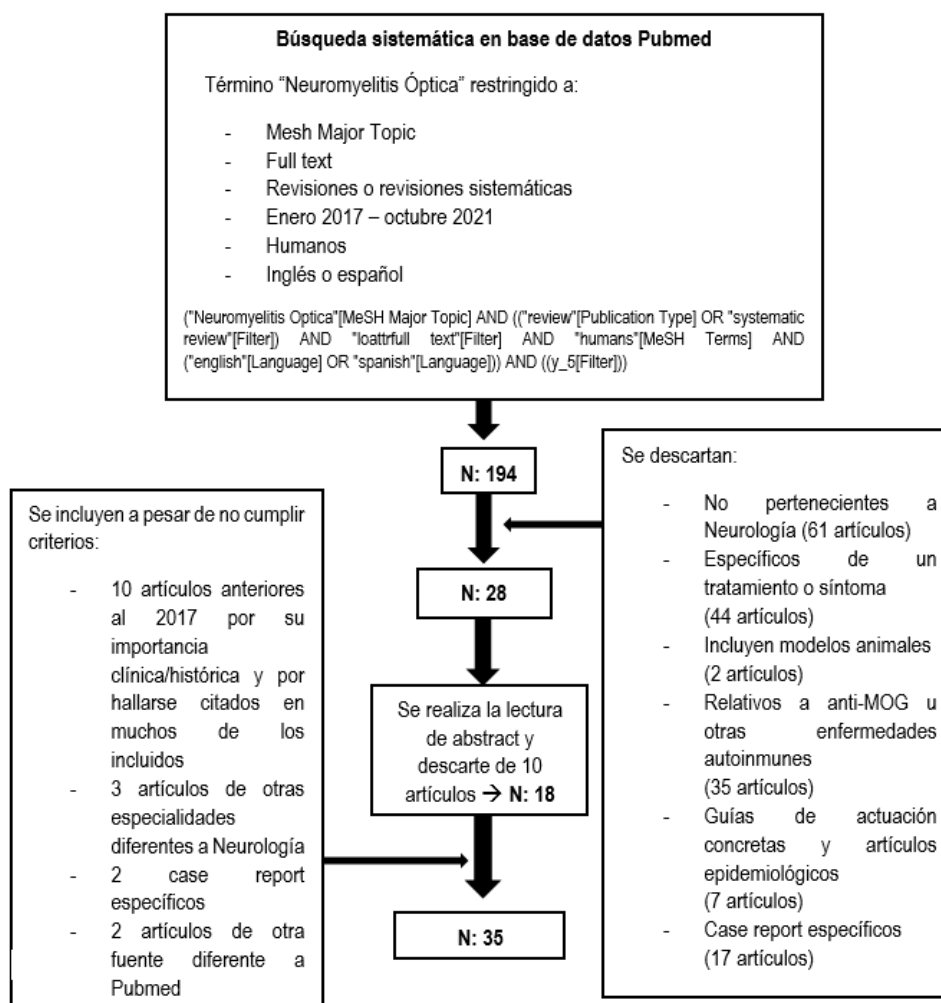


Figura 9. Flujo de búsqueda bibliográfica y número de artículos resultante.

3.2 CREACIÓN DE LA MEMORIA DEL PROYECTO

De las diferentes revisiones de la búsqueda bibliográfica se extrajo información sobre el espectro de la neuromielitis óptica, tanto fisiopatológica como epidemiológica, clínica y diagnóstica, además de información relativa al tratamiento de la entidad. Posteriormente, se establecieron las hipótesis, los objetivos, el diseño, los criterios de inclusión/exclusión y las variables a estudio.

Todo esto se reflejó en la memoria del proyecto y se realizó la solicitud al Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) de Álava para la aprobación del mismo. Dicha aprobación queda expuesta en el **Anexo IV**.

3.3 SELECCIÓN Y RECLUTAMIENTO DE LOS PACIENTES

3.3.1 Diseño

Se realizó un estudio de serie de casos con recogida de datos demográficos, clínicos, radiológicos y analíticos.

3.3.2 Población a estudio

La población a estudio se limitó a los pacientes diagnosticados de NMOSD en seguimiento por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba desde octubre del 2011 hasta octubre del 2021, por ser ese año en el que comienza a utilizarse la historia clínica electrónica Osabide Global.

3.3.3 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de NMOSD según criterios serológicos, clínicos o radiológicos.
- En seguimiento por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba desde octubre del 2011 hasta octubre del 2021.

3.3.4 Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad desmielinizante diferente a NMOSD.

3.4 RECOGIDA DE DATOS

3.4.1 Variables a estudio

Los índices estudiados en nuestra serie de casos, que fueron recogidos mediante la revisión de historias clínicas, son los siguientes:

1. Datos de filiación y demográficos:
 - a) Sexo: hombre o mujer
 - b) Año de nacimiento
 - c) Raza
 - d) Fecha del primer síntoma
 - e) Fecha al diagnóstico
2. Parámetros bioquímicos:
 - a) Seropositividad de Anti –NMO
3. Parámetros clínicos:
 - a) Clínica de debut: neuritis óptica, MTLE, síndrome de área postrema, otra.
 - b) Comorbilidad/presencia de otra enfermedad autoinmune.
 - c) Puntuación en la escala de discapacidad (EDSS) al diagnóstico: 0-10
 - d) Puntuación en la EDSS actual: 0-10
 - e) Número de brotes anteriores al inicio del primer tratamiento y fechas de dichos brotes
 - f) Número de brotes posteriores al inicio del primer tratamiento y fechas de dichos brotes
 - g) Número de brotes anteriores al inicio del tratamiento actual y fechas de dichos brotes
 - h) Número de brotes posteriores al inicio del tratamiento actual y fechas de dichos brotes
 - i) Infección por COVID-19 y síntomas derivados del contagio
4. Tratamiento
 - a) Tratamiento en curso
 - b) Tratamientos recibidos
 - c) Fecha de inicio del primer tratamiento
 - d) Fecha de inicio de tratamiento actual

- e) Motivo de cambio de tratamiento
 - f) Presencia de reacción adversa al medicamento (RAM)
 - g) Necesidad de plasmaféresis: sí o no
5. Variables radiológicas
- a) Afectación medular extensa (MTLE) en RMN: sí o no
 - b) Afectación del nervio óptico en RMN: sí o no
 - c) Presencia de lesiones intracraneales en RMN
 - d) Número de lesiones nuevas en RMN tras inicio de tratamiento actual
6. Estudio de LCR
- a) BOC: sí o no
 - b) Elevación de índices IgG: sí o no

3.4.2 Recogida de datos

La selección y reclutamiento de pacientes se realizó desde la consulta de Neurología. La fuente de información y la recogida de datos se hizo mediante la consulta de la historia clínica electrónica, Osabide Global, por la investigadora principal. Se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de NMOSD seguidos por la OSI-Araba con base en los diagnósticos realizados en la práctica clínica diaria y el registro de historias clínicas.

Los datos del estudio se recogieron en una base de datos por la investigadora principal del estudio, que, posteriormente, procedió a su pseudonimización para poder ser utilizada por el resto del equipo investigador para el desarrollo del estudio.

La Dra. Álvarez de Arcaya, neuróloga del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Álava, es quien realizó la pseudonimización y accedió a las historias clínicas de los pacientes para la recogida de los datos requeridos.

3.4.3 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra estudiada. Las variables cualitativas se estudiaron y se representaron mediante porcentajes y frecuencias. En cambio, las variables cuantitativas se expresaron a través de la media y desviación estándar. Se emplearon diferentes gráficos para una mejor representación de los resultados. Tanto

los análisis estadísticos como la mayoría de los gráficos fueron realizados mediante el programa informático Excel. Para la creación de los gráficos relativos a los brotes previos y posteriores al tratamiento se utilizó la biblioteca Matplotlib en el lenguaje de programación Python y su extensión matemática NumPy.

3.4.5 Periodo de recogida de datos

La revisión, acceso a las historias clínicas y recogida de datos se hizo en el primer trimestre de 2022.

3.4.6 Plan de trabajo

La Dra. Álvarez de Arcaya se encargó de la inclusión de los pacientes, revisión de historias clínicas, recogida de datos y pseudonimización de los mismos.

La Dra. Pérez tuvo acceso a los datos pseudonimizados y se encargó de la revisión bibliográfica, análisis de las variables de interés, presentación de los datos y elaboración de diferentes gráficos para ello.

3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio ha sido elaborado respetando los principios establecidos en la declaración de Helsinki (1964) última versión Fortaleza, Brasil 2013, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997), y en la normativa sobre investigación biomédica, protección de datos de carácter personal. Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

El estudio cumple lo establecido en el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Todos los datos se han tratado según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación de OSI Araba.

3.6 CODIFICACIÓN DE DATOS Y GESTIÓN DE LA BASE DE DATOS ELECTRÓNICA

La confidencialidad de los pacientes fue asegurada mediante la codificación de cada uno de los casos. Para ello, se creó una base de datos con un código numérico como identificador de cada paciente, en la que no se incluyó ningún dato de carácter personal. Asimismo, se creó una segunda base de datos con el código numérico como identificador y las variables clínicas.

La primera base de datos fue de acceso limitado a la investigadora principal, la segunda fue compartida con la investigadora colaboradora, y fueron gestionadas desde equipos informáticos de acceso restringido mediante claves de acceso personalizadas.

4. RESULTADOS

La serie de casos con NMOSD seguidos por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba está formada por 14 pacientes. El resumen de los datos recogidos se encuentra en el **Anexo V**.

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La prevalencia de la enfermedad en el área de salud atendida por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba es de 4 casos por cada 100.000 habitantes. El sexo predominante en nuestros pacientes es el femenino (79%), con una relación aproximada de 4:1 (**Figura 10**), y la edad media de debut es entre 36 y 37 años (36,7 años). No obstante, se ha observado una media de 5 años de retraso desde del debut clínico hasta el diagnóstico, siendo por tanto la edad media al diagnóstico entre 41 y 42 años (41,7 años).

El paciente que más joven debutó con clínica compatible con NMOSD fue a los 17 años y el de más edad fue a los 57 años, por lo que la desviación estándar de edad al debut es de prácticamente 12 años.

Respecto a la etnia, el 79% son caucásicos mientras que el 21% presentan otras razas. En este 21% se incluyen pacientes cuyo origen es latinoamericano, subsahariano y norteafricano.

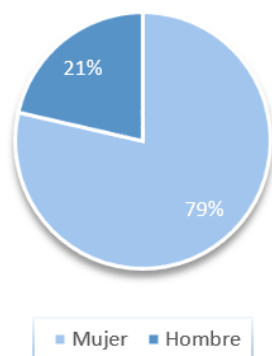


Figura 10. Proporción de sexos en nuestra serie de casos

4.2 CLÍNICA

El 100% de los pacientes presenta un NMOSD recurrente. El síntoma inicial más frecuente fue la neuritis óptica unilateral (50%), seguida de la mielitis transversa longitudinalmente extensa (21%); sólo se observó NO y MTLE simultánea en el debut en un paciente. En el 7% de los casos el síntoma inicial fue un síndrome del área postrema y el 14% presentó una clínica diferente a las mencionadas; afectación del cono medular (paciente 1) y diplopía (paciente 9). La frecuencia de cada clínica debut queda representada en la **Figura 11**.

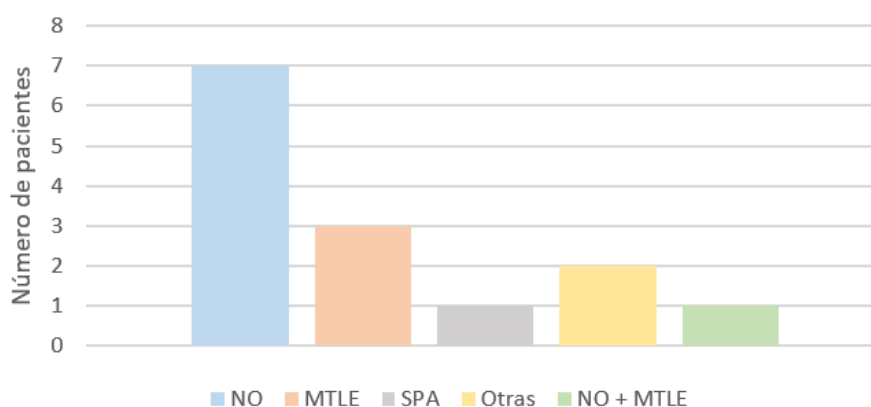


Figura 11. Clínica presentada en el debut. MTLE: Mielitis transversa longitudinalmente extensa; NO: Neuritis óptica; SPA: Síndrome del área postrema.

4.3 COMORBILIDAD

A pesar de que el 57% de los pacientes presenten alguna comorbilidad asociada (obesidad, tabaquismo, asma, etc.), tan solo el 28% presenta otra patología autoinmune concomitante.

Únicamente uno de los casos (paciente 7) presenta un síndrome ansioso-depresivo acompañante diagnosticado. Por último, cabe mencionar que uno de nuestros pacientes (paciente 13) cursa con un NMOSD paraneoplásico, secundario a un carcinoma de pulmón.

4.4 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Respecto al diagnóstico mediante pruebas complementarias, el 71% de nuestros pacientes son seropositivos para los anticuerpos anti-NMO y el 29% seronegativos (**Figura 12**). Dentro del grupo de seronegativos sigue predominando el sexo femenino, con una relación aproximada de 3:1.

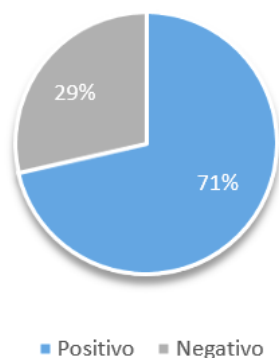


Figura 12. Porcentaje de seropositividad para antiaquaporina-4.

El análisis del LCR es negativo para BOC e IgG en el 71% de los pacientes, sólo se ha visto un aumento de bandas oligoclonales en el 21% de los casos. Si bien en uno de los pacientes se vio un aumento de los índices IgG, indicador también de proceso inflamatorio del SNC, no existen datos sobre BOC en ese caso (paciente 1).

Durante el transcurso de la enfermedad, el 79% de nuestros pacientes ha presentado en algún momento mielitis transversa longitudinalmente extensa y el 100% neuritis óptica en la RMN. De los 14 pacientes, en 9 se han encontrado lesiones de sustancia blanca cerebral en alguna prueba de imagen (64%), de los cuales dos (paciente 1 y paciente 7) cumplieron desde el inicio los criterios de diseminación espacial y temporal característicos de la esclerosis múltiple.

No disponemos de controles de imagen por resonancia de un paciente por deseo expreso del mismo (paciente 1). En lo que al resto respecta, el 38% ha presentado nuevas lesiones de sustancia blanca en las sucesivas pruebas de imagen de control, mientras que el 62% permanece estable radiológicamente. Si solo tenemos en cuenta a aquellos bajo tratamiento, el 64% permanece estable mientras que el 36% ha presentado nuevas lesiones.

4.5 TRATAMIENTO

De nuestros 14 pacientes, tan solo 13 han recibido tratamiento de mantenimiento para el NMOSD en algún momento de la enfermedad, debido a que el paciente con el síndrome paraneoplásico (paciente 13) solo recibe tratamiento para el proceso oncológico y nunca ha sido tratado por parte de neurología. Actualmente, exclusivamente 12 de ellos están siendo tratados, ya que uno (paciente 8) ha presentado su rechazo a continuar con el tratamiento para la enfermedad.

Dentro de los que han sido tratados en algún momento (13 pacientes), el tiempo medio desde el primer síntoma hasta el inicio del tratamiento fue de 2 años y 7 meses. En un principio, uno de ellos fue tratado con inmunomoduladores orientado como esclerosis múltiple (paciente 1).

De nuestros 14 pacientes, el 43% ha cambiado de tratamiento de mantenimiento por lo menos una vez durante el transcurso de la enfermedad; dentro de ese grupo, el 83% lo hizo por falta de eficacia y sólo uno de ellos lo hizo por efecto adverso (paciente 4), episodio catalogado como encefalopatía posterior reversible atípico y neumonía organizada por rituximab, lo que estableció la necesidad de sustituir el fármaco.

Actualmente, el 50% de los pacientes tratados recibe RTX de mantenimiento, lo que supone 6 pacientes; el 42% AZA, 5 pacientes; y el 8% MMF, 1 paciente (**Figura 13**).

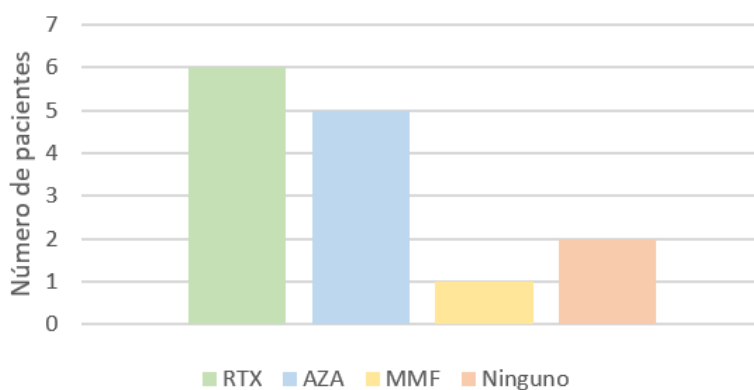


Figura 13. Tratamiento actual de nuestros pacientes. AZA: Azatioprina; MMF: Micofenolato de mofetilo; RTX: Rituximab.

De los 6 pacientes tratados con RTX, 5 realizan controles de imagen periódicos. De ellos, ninguno mantiene la actividad en pruebas de imagen, el 60% se mantiene estable desde que se inició el fármaco y el 40% presentó una nueva lesión al principio del tratamiento y no ha vuelto a tener actividad radiológica. Dentro de los pacientes tratados con AZA, un 20% mantiene la actividad en pruebas de imagen, el 60% se mantiene estable desde que se inició el fármaco y otro 20% presentó una nueva lesión al principio del tratamiento y no ha vuelto a tener actividad radiológica. El paciente en tratamiento con MMF se mantiene estable sin nuevas lesiones radiológicas.

El 50% de los pacientes que no se encuentra bajo tratamiento presenta actividad radiológica, mientras que el otro 50% se mantiene estable sin nuevas lesiones (**Figura 14**).

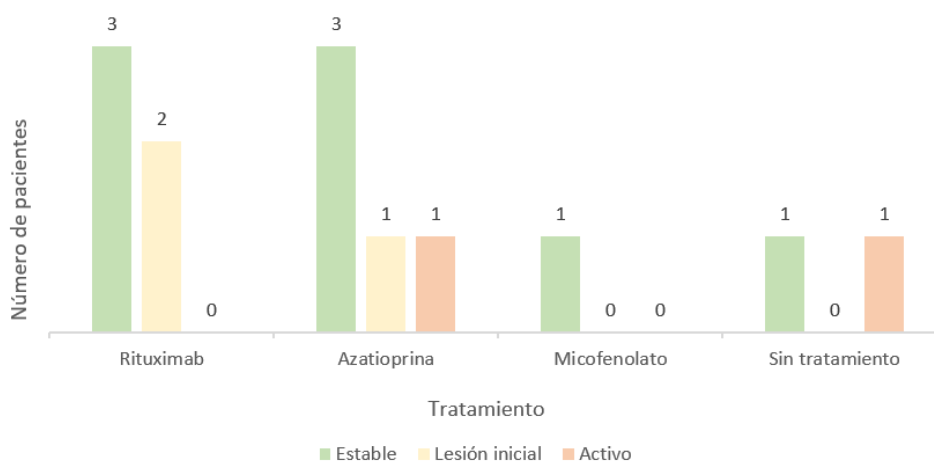


Figura 14. Actividad radiológica en controles de imagen periódicos tras iniciación de tratamiento. La etiqueta “estable” hace referencia a la ausencia de nuevas lesiones radiológicas tras inicio de tratamiento; “lesión inicial” hace referencia a lesión nueva en la resonancia magnética al inicio del tratamiento inmunosupresor con estabilidad posterior; “activo” hace referencia a presencia de nuevas lesiones a pesar de tratamiento.

El 83% de los pacientes tratados presenta efectos adversos derivados de la medicación actual. Las infecciones de repetición son las RAM más frecuentes (83%), seguidas de las reacciones a la infusión de fármacos (17%). Todos los pacientes que han presentado reacción a la infusión del tratamiento cursan también con infecciones periódicas.

El 83% de los pacientes en tratamiento con RTX presenta alguna reacción adversa al medicamento (el 33% reacciones a la infusión y el 83% infecciones de repetición). El 80% de los pacientes en tratamiento con AZA y el paciente tratado con MMF cursan con infecciones recurrentes.

Respecto a las infecciones, las respiratorias suponen la mayor parte de ellas (45%), seguidas de las infecciones del tracto urinario (33%). Se han registrado también casos de conjuntivitis, que suponen un 11% de las infecciones en estos pacientes, y candidiasis vaginales en el 11% de los casos.

En lo relativo al Sars-Cov2, tan solo dos de los casos han presentado infección leve por COVID-19 documentada durante el periodo de estudio establecido (pacientes 8 y 10).

Por otra parte, si bien el número de brotes anteriores y posteriores al tratamiento varía en función del paciente, todos nuestros pacientes han presentado un número menor o igual de brotes tras el inicio del tratamiento actual. El número de brotes totales pre y post tratamiento actual quedan representados en la **Figura 15**.

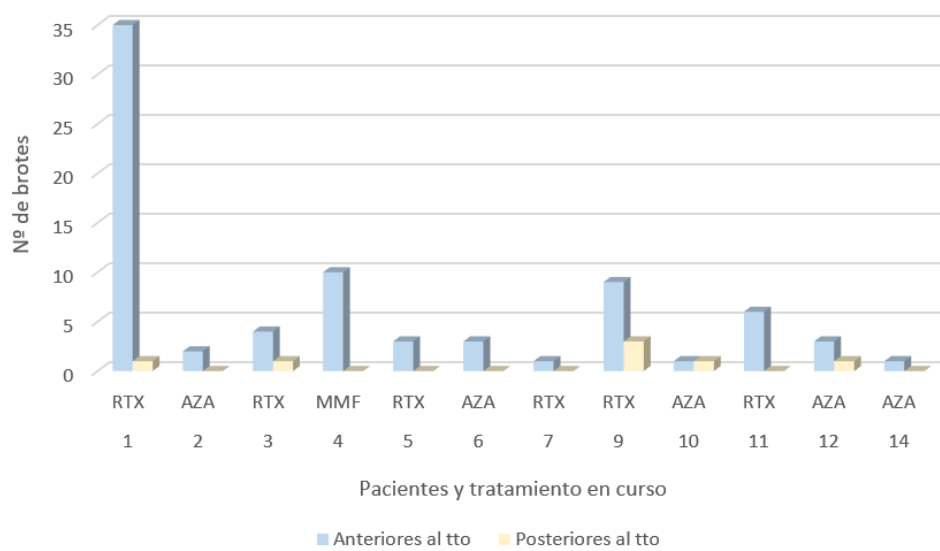


Figura 15. Número de brotes totales previos y posteriores al tratamiento en curso. AZA: Azatioprina; MMF: Micofenolato de mofetilo; N°: Número; RTX: Rituximab; Tto: Tratamiento.

En la **Figura 16** se representan los brotes previos y posteriores a la iniciación del tratamiento con rituximab de todos los pacientes que han sido tratados con el mismo, independientemente de no ser su tratamiento actual; en la **Figura 17**, en cambio, se representan los brotes previos y posteriores a la iniciación del tratamiento con azatioprina únicamente de aquellos pacientes que lo reciben actualmente como terapia de mantenimiento.

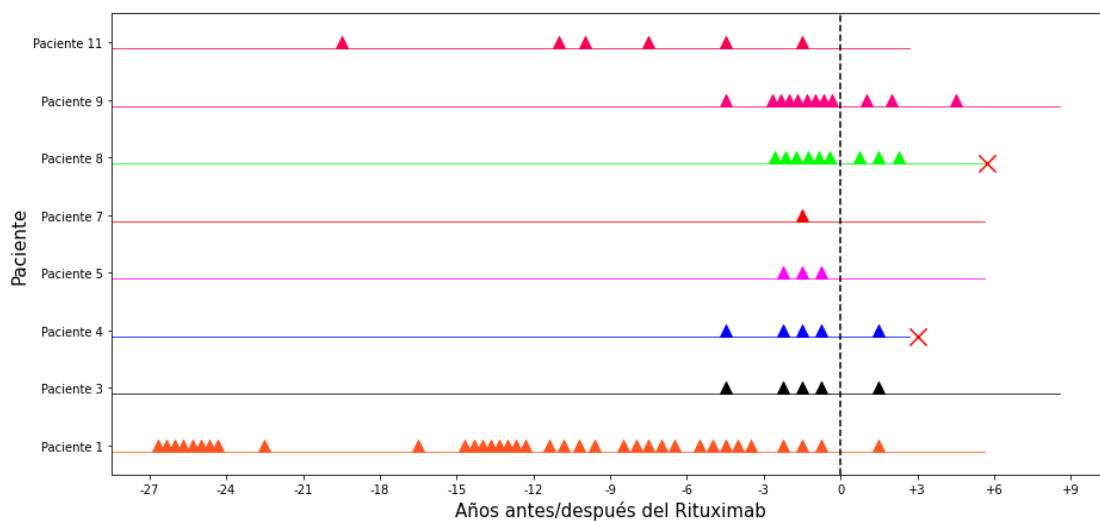


Figura 16. Brotes previos y posteriores al tratamiento con Rituximab. El 0 representa el inicio de tratamiento con rituximab y cada triángulo representa un brote. Los asteriscos representan el abandono o el cambio del tratamiento.

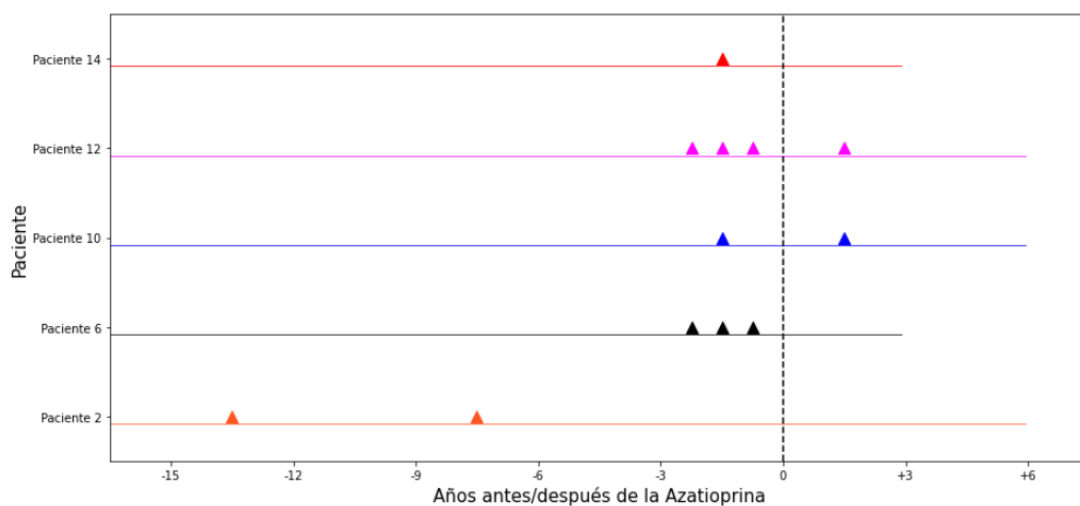


Figura 17. Brotes previos y posteriores al tratamiento con Azatioprina. El 0 representa el inicio de tratamiento con azatioprina y cada triángulo representa un brote.

Respecto al tratamiento agudo, la plasmaféresis se ofrece en aquellos brotes en el que el uso de bolos de corticoides es insuficiente para paliar la sintomatología, de nuestros pacientes el 36% lo ha requerido en algún momento de su enfermedad.

4.6 EDSS

Tres de los pacientes (21%) han mejorado la puntuación en la EDSS actual con respecto a la inicial cuando fueron diagnosticados; un 57% (8 pacientes) ha mantenido la puntuación en la EDSS estable desde el diagnóstico; en 3 pacientes ha habido un empeoramiento de la puntuación en la EDSS con respecto a la inicial, 21% (**Figura 18**).

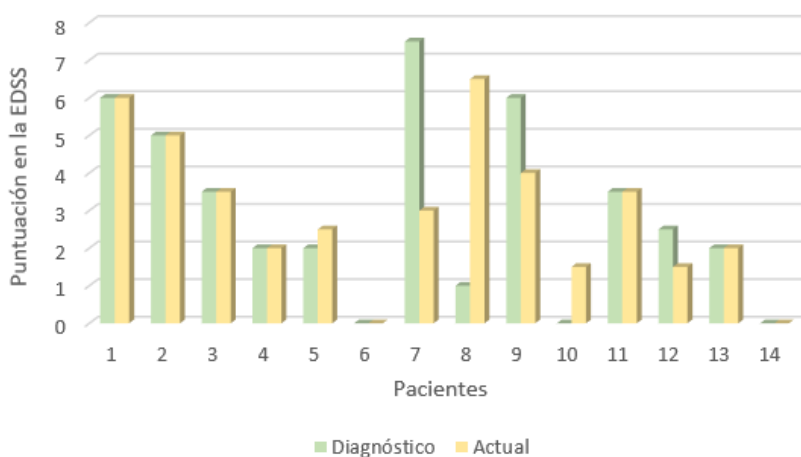


Figura 18. Puntuación en la escala de discapacidad (EDSS) al diagnóstico y actual.

5. DISCUSIÓN

En este trabajo, tras una revisión bibliográfica sobre el espectro de la neuromielitis óptica, describimos las características clínicas y demográficas, así como la evolución, de los pacientes en seguimiento por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba durante los últimos diez años.

La prevalencia de la enfermedad en nuestra área de salud es de 4/100.000 pacientes, de acuerdo a la reflejada en estudios previos, estimada en 1-4/100.000 (5), con una mayor presencia en el sexo femenino (4:1) y con una edad media de debut entre 36 y 37 años, similar a lo expuesto previamente (3,9,12). A pesar de que se ha descrito un debut precoz más frecuente en raza asiática y afroamericana (15), el paciente cuyos síntomas se pusieron de manifiesto a los 17 años es de raza caucásica. Asimismo, es

una entidad con una mayor prevalencia en raza negra (3,5,15), no obstante, dado el menor número de pacientes de raza no autóctona en nuestra área de salud y el pequeño número de pacientes de raza negra en nuestra serie, el cálculo de prevalencia según la raza podría estar sesgado por lo que no se ha realizado.

Todos nuestros pacientes han seguido un curso en brotes. En el 50% de los pacientes el síntoma inicial fue neuritis óptica unilateral, la cual es considerada la clínica de debut más común (3,15). La NO y MTLE simultánea se observó en el debut de un paciente seronegativo, lo que resulta concordante con la información recogida, donde se describe el debut con NO y MTLE conjunto más frecuente en aquellos casos sin anticuerpos anti-NMO (15). El SPA como clínica inicial fue prácticamente la mitad de lo esperado (10,15), ya que supuso el debut del 7% de nuestros pacientes.

El paciente con debut simultáneo de neuritis óptica y mielitis precisó de ingreso en la Unidad de Lesiones Medulares del Hospital de Cruces debido a la gravedad de la clínica inicial.

Todos nuestros pacientes (100%) han presentado algún episodio de neuritis óptica y un 79% de mielopatía en cierto momento de la evolución de la patología. Cuatro de los 14 pacientes han presentado sintomatología del área postrema (hipo) en el curso de la enfermedad y tres pacientes síndrome del tronco encefálico agudo, con picor y náuseas como síntomas principales, manifestaciones clínicas características de este proceso (10,15).

Tanto la afectación simultánea de ambos nervios ópticos (ocurre en dos pacientes de nuestra serie) como la del área postrema (ocurre en cuatro pacientes de nuestra serie), son manifestaciones atípicas para la esclerosis múltiple, lo que hace reforzar la importancia de la evaluación clínica para evitar un diagnóstico erróneo y la insistencia, en ocasiones, en la búsqueda de un diagnóstico alternativo.

El 28% de los pacientes de la serie cursa con otra enfermedad autoinmune asociada, de acuerdo a lo citado en la literatura, la cual estima un 25% de concomitancia (5,11). Solo uno de nuestros pacientes, seronegativo, presenta un síndrome ansioso-depresivo acompañante diagnosticado, cuadro más relacionado a los NMOSD negativos para AQP-IgG (22,23).

El caso del paciente con neuromielitis óptica secundaria a neoplasia, con debut a los 57 años y serología positiva, presentó la clínica neurológica previa al diagnóstico oncológico, adenocarcinoma de pulmón, uno de los tumores más frecuentemente reportados en casos de NMOSD paraneoplásicos (8,33). A raíz del proceso tumoral, ha seguido tratamiento con cirugía, quimioterapia y radioterapia, y, actualmente, se mantiene libre de enfermedad en los controles.

El 71% de nuestros pacientes son seropositivos para los anticuerpos anti-NMO, similar a lo descrito en otros artículos (seropositividad el 60-90% de los casos) (5,13). Dentro del grupo de seronegativos no se esperaba diferencia de presentación según el sexo (15), no obstante, entre los seronegativos de nuestra serie sigue predominando el sexo femenino.

Si bien se ha considerado en revisiones bibliográficas un posible error diagnóstico de hasta un 30-40% de los pacientes, diagnosticados por error como esclerosis múltiple (12), la accesibilidad actual de la determinación de los autoanticuerpos específicos ha permitido que ese porcentaje descienda de forma significativa. En nuestra serie, tan solo uno de los 14 casos fue considerado inicialmente como EM.

La técnica de detección de anticuerpos es importante, recomendándose actualmente el ensayo basado en células (CBA) (18,21). En tres de los casos seropositivos una primera determinación de los anticuerpos fue negativa, resultando positiva en controles posteriores, en probable relación a la mejoría de las técnicas y al avance realizado al integrar diferentes procedimientos como la CBA.

Así como en otras enfermedades desmielinizantes, por ejemplo en la EM, un hecho característico es la presencia de bandas oligoclonales, en NMOSD se ha descrito tan solo en un 15-30% de los casos (11), similar al 21% de nuestra serie.

Respecto a la resonancia magnética craneal, queda descrita la posibilidad de encontrar lesiones cerebrales hasta en un 68% de los pacientes en estadios avanzados (3), porcentaje parecido al 64% de nuestra serie.

A pesar de que el 36% de los pacientes tratados haya presentado lesiones nuevas una vez iniciado el tratamiento, en el 75% de los casos se trata de lesiones que han aparecido poco tiempo después de la iniciación de los fármacos, por lo que no se

pueden considerar como fallo terapéutico, ya que es posible que no haya dado tiempo a actuar a los inmunosupresores.

Salvo en el caso del paciente con NMOSD paraneoplásico, en el resto se ha utilizado medicación inmunosupresora. En todos los pacientes se ha conseguido una reducción o estabilidad en el número de brotes después del inicio de la medicación. En el 79% de los casos los pacientes mantienen una discapacidad medida por EDSS igual o mejor tras el inicio del tratamiento.

La paciente valorada previamente como EM, experimentó empeoramiento con presencia de brotes durante el tratamiento con medicación inmunomoduladora (interferón, fingolimod, acetato de glatiramer) tal y como se ha reflejado en la literatura (10,12), objetivándose un mejor control de la enfermedad durante el tiempo en tratamiento con azatioprina y rituximab.

El 83% de los pacientes tratados presenta efectos adversos derivados de la medicación actual; reacciones a la infusión en caso de rituximab o infecciones. En uno de los casos hubo una reacción adversa grave que precisó estancia en Unidad de Cuidados Intensivos; un caso de encefalopatía posterior reversible y neumonía organizada en relación al uso de rituximab. Este efecto secundario potencialmente grave obligó a la suspensión del tratamiento, por lo que el paciente actualmente es tratado con micofenolato de mofetilo.

La recogida del número exacto de infecciones por paciente resulta dificultosa y probablemente imprecisa, pues es posible que muchas no hayan sido documentadas. Sin lugar a dudas, las infecciones más prevalentes en estos pacientes han sido las de vías respiratorias superiores e inferiores, tales como amigdalitis, faringitis, traqueítis, bronquitis etc. No siempre han requerido tratamiento antibiótico y se han resuelto sin problema.

Las infecciones del tracto urinario también se han presentado con frecuencia. En este caso la gran mayoría ha precisado de tratamiento antimicrobiano y, en algún caso, de ingreso hospitalario. En uno de los pacientes aparecieron con especial frecuencia (paciente 7) probablemente en relación a la presencia de disfunción esfinteriana y necesidad de sondaje intermitente.

Dada la inmunosupresión de estos pacientes, además de la afectación neurológica y la alta tasa de hospitalización, se hallan dentro del grupo de mayor riesgo para la infección por COVID-19 (32). Tan solo en dos de los casos se ha documentado contagio por el virus durante el periodo de estudio (pacientes 8 y 10).

Ambos casos de COVID-19 cursaron con síntomas leves (tos, carraspera) sin otra complicación. En uno de los pacientes, el periodo posterior a la resolución de la infección fue más sintomático que el propio periodo agudo, ya que cursó con una intensa astenia. El paciente 8 no se encontraba bajo el efecto de ningún inmunosupresor, por lo que la gravedad y el riesgo en este caso pudieron ser menores que en el resto de casos tratados.

La escasa presencia de infección por COVID-19 puede tener relación con que, al ser un grupo de personas muy susceptibles en esta pandemia, todos ellos son conscientes de su elevado riesgo, se han vacunado y han tenido especial precaución en evitar el contacto con el virus.

Si bien el número de brotes anteriores y posteriores al tratamiento varía en función del paciente, todos nuestros pacientes han presentado un número menor o igual de brotes tras el inicio del tratamiento actual. Al igual que sucedía con la actividad en la resonancia magnética, aunque el 42% de los pacientes tratados haya presentado algún brote después del inicio de la terapia con el inmunosupresor, varios de ellos han sido cercanos a la iniciación del mismo, sin considerarse tiempo suficiente para hacer efecto. En otros casos, a pesar de brotes una vez establecido el efecto del tratamiento, dada la elevada frecuencia de brotes previos, sigue considerándose buen control de la enfermedad.

Por último, cabe destacar que 8 de los 14 pacientes han sido tratados con rituximab, de los cuales 6 lo mantienen actualmente como terapia de prevención de brotes. Los dos casos en los que ya no se hace uso de rituximab son por rechazo al tratamiento (paciente que actualmente no recibe ninguno) y por reacción adversa grave (paciente que actualmente recibe micofenolato de mofetilo). Por otra parte, azatioprina ha sido utilizada previa al inicio de rituximab en 6 de los 8 pacientes que están o han estado con RTX, habiéndose cambiado por falta de eficacia en el control de la actividad de la

enfermedad. En la actualidad, en 5 de los pacientes el tratamiento con azatioprina permite un control adecuado de la patología.

6. SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Podría haber un sesgo de selección debido a que se toman en consideración únicamente los pacientes que han estado en seguimiento en la OSI-Araba y puede haber pacientes con este proceso no seguidos, por lo que los datos de prevalencia podrían variar. La prevalencia en función de la raza también resulta sesgada, pues la proporción de otras razas diferentes a la autóctona atendidas en este servicio es mucho menor.

7. CONCLUSIONES

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica engloban una serie de enfermedades graves del sistema nervioso central, de carácter inmune y desmielinizante, que condicionan importantes limitaciones y secuelas, tanto a nivel visual como a nivel motor o esfinteriano. Es preciso un conocimiento de la enfermedad y sus peculiaridades para realizar un diagnóstico e inicio precoz de tratamiento inmunosupresor.

La serie de casos en seguimiento por el Servicio de Neurología de la OSI-Araba se comporta de manera similar a lo descrito en la bibliografía recogida, tanto clínica como serológica y radiológicamente. El tratamiento inmunosupresor ha sido bien tolerado en nuestros pacientes.

Si bien el uso de medicación inmunosupresora ha permitido un control aceptable de la enfermedad en la mayoría de los casos, sigue habiendo necesidad de búsqueda y utilización de nuevas opciones terapéuticas con diferentes mecanismos de acción que permitan un mejor dominio de la misma. El uso de fármacos inmunosupresores se considera beneficioso, pero no está exento de riesgos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2019 [consulta, 06/09/21];32(3):385–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/wco.0000000000000694>
2. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BFG, Fujihara K, Itoyama Y, Misu T. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica: Autoimmune astrocytopathy. *Brain Pathol* [Internet]. 2014 [consulta, 04/10/21];24(1):83–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12099>
3. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica: Diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* [Internet]. 2010 [consulta, 06/09/21];17(8):1019–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x>
4. Jarius S, Wildemann B. On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the early history of neuromyelitis optica. *J Neurol* [Internet]. 2013 [consulta, 12/12/21];260(1):100–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6594-3>
5. Ferrán C, Pedemonte V, Turcatti E, González G. Neuromyelitis optica. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2019 [consulta, 06/09/21];79 Suppl 3:60–5. Disponible en: <http://www.medicinabuenaosaires.com/PMID/31603846.pdf>
6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2004 [consulta, 12/12/21];364(9451):2106–12. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17551-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X)
7. Chan K-H, Lee C-Y. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [consulta, 21/09/21];22(16):8638. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22168638>
8. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2016 [consulta, 16/12/21];1366(1):20–39. Disponible en:

- <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12794>
9. Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2015 [consulta, 16/12/21];2(4):e110. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000110>
 10. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med* [Internet]. 2019 [consulta, 29/09/21];19(2):169–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-169>
 11. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 [consulta, 03/10/21];6(9):805–15. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70216-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70216-8)
 12. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [consulta, 04/10/21];27:412–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.002>
 13. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2008 [consulta, 27/12/21];10(1):55–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-008-0007-z>
 14. Alvarenga MP, do Carmo LF, Vasconcelos CCF, Alvarenga MP, Alvarenga-Filho H, de Melo Bento CA, et al. Neuromyelitis optica is an HLA associated disease different from Multiple Sclerosis: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [consulta, 27/12/21];11(1):152. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-80535-3>
 15. Ramakrishnan P, Nagarajan D. Neuromyelitis optica spectrum disorder: an overview. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* [Internet]. 2020 [consulta, 16/10/21];80(3):256–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21307/ane-2020-023>
 16. Oertel FC, Schließeit J, Brandt AU, Paul F. Cognitive impairment in neuromyelitis optica spectrum disorders: A review of clinical and neuroradiological features. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [consulta, 29/12/21];10:608. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00608>

17. Qian P, Lancia S, Alvarez E, Klawiter EC, Cross AH, Naismith RT. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch Neurol* [Internet]. 2012 [consulta, 29/12/21];69(11):1482–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2012.768>
18. Whittam D, Wilson M, Hamid S, Keir G, Bhojak M, Jacob A. What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist. *J Neurol* [Internet]. 2017 [consulta, 29/12/21];264(11):2330–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28289845/>
19. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* [Internet]. 2015 [consulta, 16/10/21];85(2):177–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>
20. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM Júnior. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. *Radiographics* [Internet]. 2018 [consulta, 16/10/21];38(1):169–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320331/>
21. Majed M, Fryer JP, McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2016 [consulta, 02/01/22];3(3):e231. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144221/>
22. Czarnecka D, Oset M, Karlińska I, Stasiołek M. Cognitive impairment in NMOSSD—More questions than answers. *Brain Behav* [Internet]. 2020 [consulta, 29/12/21];10(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022898/>
23. Holroyd KB, Manzano GS, Levy M. Update on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2020 [consulta, 09/11/21];31(6):462–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009077/>
24. Kosiyakul P, Songwisit S, Ungprasert P, Siritho S, Prayoonwiwat N, Jitprapaikulsan J. Effect of plasma exchange in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol*

- [Internet]. 2020 [consulta, 27/12/21];7(11):2094–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.51203>
25. Wallach AI, Tremblay M, Kister I. Advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Clin* [Internet]. 2021 [consulta, 27/12/21];39(1):35–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223088/>
 26. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, Garcia-Cifuentes E, Muñoz O. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021 [consulta, 27/12/21];50(102869):102869. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711580/>
 27. Waliszewska-Prosół M, Chojdak-Łukasiewicz J, Budrewicz S, Pokryszko-Dragan A. Neuromyelitis optica spectrum disorder treatment-current and future prospects. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [consulta, 02/01/22];22(6):2801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802046/>
 28. Holmøy T, Høglund RA, Illes Z, Myhr K-M, Torkildsen Ø. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol* [Internet]. 2021 [consulta, 09/11/21];268(12):4522–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011853/>
 29. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 [consulta, 04/10/21];20(1):60–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186537/>
 30. Cabre P. Do modern therapies change natural history of Neuromyelitis optica? *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2021 [consulta, 09/01/22];177(5):567–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32826068/>
 31. Huang W, Wang L, Zhang B, Zhou L, Zhang T, Quan C. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [consulta, 23/11/21];35:246–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31425902/>
 32. Abboud H, Zheng C, Kar I, Chen CK, Sau C, Serra A. Current and emerging

- therapeutics for neuromyelitis optica spectrum disorder: Relevance to the COVID-19 pandemic. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 [consulta, 09/01/22];44(102249):102249. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526698/>
33. Ding M, Lang Y, Cui L. AQP4-IgG positive paraneoplastic NMOSD: A case report and review. *Brain Behav* [Internet]. 2021 [consulta, 02/02/22];11(10):e2282. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34520629/>
34. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 [consulta, 14/04/22];17(2):162–73. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S1474-4422\(17\)30470-2/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1474-4422(17)30470-2/fulltext)
35. Moraleda Borlado A, González F, Encabo Solanas T, Navarro Gutiérrez S. Escalas clínicas en pacientes con esclerosis múltiple en atención primaria. *Aten Primaria* [Internet]. 2003 [consulta, 24/03/22];32(10):604–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-escalas-clinicas-pacientes-con-esclerosis-13055443>

ANEXO I: LESIONES CARACTERÍSTICAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN RESONANCIA MAGNÉTICA^A

Neuritis óptica	Afectación unilateral de un segmento corto del nervio óptico que muestra hiperintensidad en secuencia T2.
Mielitis	La mielitis transversa longitudinalmente extensa es rara. La afectación medular observada suele abarcar <3 segmentos vertebrales y suele ser periférica (dorsal o lateral). La región cervical es la más frecuentemente afectada.
Cuerpo caloso (CC)	La parte inferior del CC suele verse afectada con lesiones ovoides hiperintensas en secuencias FLAIR y/o T2. En estadios avanzados estas lesiones van coalesciendo y el CC se va atrofiando.
Lesiones periventriculares	Las típicas se denominan dedos de Dawson. Son lesiones periventriculares, ovoides y perpendiculares a la superficie del ventrículo lateral que se disponen alrededor de los vasos. Son hiperintensas en secuencia T1 con gadolinio. Son características también las lesiones yuxtacorticales, llamadas fibras-U.
Lesiones infratentoriales	Las lesiones del tronco del encéfalo suelen involucrar a la protuberancia, al pedúnculo cerebeloso medio y a la sustancia blanca cerebelosa.
Tracto corticoespinal	Son raras las lesiones focales que incluyen al tracto corticoespinal. Suelen ser pequeñas, ya que generan poco edema vasogénico.
Otros hallazgos	La presencia de una vena central rodeada de un anillo hipointenso en secuencias FLAIR y T2 en la resonancia magnética cerebral permite reconocer las placas de esclerosis múltiple. Es característica la diseminación de las lesiones en tiempo y espacio.

^A: (20)

ANEXO II: CRITERIOS MCDONALD (2017) PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE^B

	Número de lesiones con evidencia objetiva	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM)
≥ 2 brotes clínicos	≥ 2	No se requieren pruebas adicionales para demostrar la diseminación espacial y temporal. Sin embargo, siempre que sea posible se recomienda la realización de resonancia magnética (RMN) cerebral y medular o análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en caso de que las pruebas de imagen sean insuficientes.
≥ 2 brotes clínicos	1 + clara evidencia de un brote clínico anterior en otra localización en ausencia de hallazgos neurológicos objetivos	No se requieren pruebas adicionales para demostrar la diseminación espacial y temporal. Sin embargo, siempre que sea posible se recomienda la realización de RMN cerebral y medular o análisis del LCR en caso de que las pruebas de imagen sean insuficientes.
≥ 2 brotes clínicos	1	Diseminación espacial demostrada por un nuevo brote clínico o por una nueva lesión en la RMN implicando una región adicional del sistema nervioso central.
1 brote clínico	≥ 2	Diseminación temporal demostrada por un nuevo brote clínico o por una nueva lesión en la RMN y/o presencia de bandas oligoclonales (BOC) en LCR, a pesar de que las BOC no sean indicativas de diseminación temporal.
1 brote clínico	1	Diseminación espacial demostrada por un nuevo brote clínico o por una nueva lesión en la RMN implicando una región adicional del sistema nervioso central + diseminación temporal demostrada por un nuevo brote clínico o por una nueva lesión en la RMN y/o presencia de BOC en LCR.

^B: Modificada de (34)

ANEXO III: ESCALA DE DISCAPACIDAD (EDSS)^C

0,0	Exploración neurológica normal
1,0	Sin discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional (SF) ^a
1,5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF
2,0	Discapacidad mínima en un SF
2,5	Discapacidad mínima en dos SF
3,0	Discapacidad moderada en un SF o leve en 3 o 4
3,5	Discapacidad moderada en un SF y leve en 1 o 2 SF
4,0	Discapacidad grave en un SF o moderada en varios SF
4,5	Ciertas limitaciones para realizar actividad plena o necesitar ayuda mínima. Anda unos 300 m sin ayuda
5,0	Discapacidad que afecta la actividad diaria habitual. Puede andar unos 200 m sin ayuda
5,5	Discapacidad que impide la actividad diaria habitual. Puede andar unos 100 m sin ayuda
6,0	Necesita ayuda unilateral (bastón, muleta) para andar unos 100 m
6,5	Necesita ayuda bilateral constante
7,0	Limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas unas 12 h; puede desplazarse sólo en la silla de ruedas
7,5	Limitado a permanecer en silla de ruedas, puede desplazarse sólo con ella aunque no todo el día
8,0	Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o ser trasladado en silla de ruedas. Utiliza las manos eficazmente
8,5	Limitado a estar en cama gran parte del día, utiliza las manos parcialmente, necesita ayuda para aseo personal
9,0	Encamado y no válido, puede comunicarse y comer
9,5	Encamado y no válido total, incapaz de comunicarse y de comer eficazmente
10	Muerte por la enfermedad

C: (35)

ANEXO IV: APROBACIÓN DEL CEIC



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN OSI ARABA

De: Secretaría del Comité de Ética de la Investigación OSI Araba

A: Amaya Alvarez de Arcaya Esquide.

DICTAMEN:

En la reunión mantenida por el Comité de Ética de la Investigación OSI Araba del 17/12/2021 se evaluó el proyecto de investigación que se detalla a continuación:

CODIGO: Sin código (Expte. 2021-113) **TFG**

TITULO: Espectro de la Neuromielitis óptica. Descripción de la serie de casos de OSI Araba

Versión Protocolo: Versión 2, Fecha 08/12/2021.

Versión HIP y CI: no presenta.

PROMOTOR: sin promotor.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Amaya Alvarez de Arcaya Esquide.

SERVICIO: Neurología.

Tras la valoración de la respuesta a aclaraciones solicitadas se considera que se cumplen los requisitos necesarios, por lo que emite DICTAMEN FAVORABLE para la realización del estudio en el Centro.

En Vitoria-Gasteiz, 17 de diciembre 2021

Fdo: Secretaria CEI OSI ARABA



Nota: Se recuerda la obligación de:

- Incluir en Osabide la alerta correspondiente a cada paciente, de que se encuentra bajo estudio o ensayo clínico
- Enviar un informe de seguimiento anual y el informe final que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente. Al correo cei.osiaraba@osakidetza.eus

ARABAKO ESIAREN IKERKETAREN ETIKA BATZORDEA/COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN OSI ARABA
C/ José Abrego, kalea/zbig. 4C Solairua
01009 Vitoria-Gasteiz
Tfnr: 945007413
e-mail: cei.osiaraba@osakidetza.eus

ANEXO V: RESUMEN DE LOS DATOS DE LA SERIE

P	Sexo	Raza	Edad debut	Edad dx.	Clinica debut	Com.	Anti AQP4	LCR	RMN	Ttos. recibidos	Tto. actual	PLX	RAM actual
1	Mujer	C	17	40	Otras	No	Pos	IgG+	MTLE, NO, IC	AZA, INF, GA, Fingo, RTX	RTX	No	R. Infusión Infección
2	Mujer	O	19	33	NO	No	Pos	Neg	MTLE, NO, IC	AZA	AZA	No	Infección
3	Varón	C	48	49	NO	Hiperparat.	Pos	Neg	MTLE, NO	AZA-MMF, RTX	RTX	Si	Infección
4	Mujer	C	25	29	MTLE	No	Pos	Neg	MTLE, NO	AZA, RTX, MMF	MMF	No	Infección
5	Mujer	C	41	42	MTLE	Tabaco Obesidad	Neg	BOC+	MTLE, NO, IC	RTX	RTX	No	R. Infusión Infección
6	Mujer	O	31	31	NO	No	Neg	Neg	NO	AZA	AZA	No	Infección
7	Varón	C	44	44	MTLE + NO	Depresión	Neg	BOC+	MTLE, NO, IC	RTX	RTX	Si	Infección
8	Mujer	C	30	32	NO	GM	Pos	Neg	MTLE, NO, IC	AZA, RTX	-----	Si	-----
9	Mujer	O	35	37	Otras	M.Gravis LM	Pos	Neg	MTLE, NO, IC	AZA, RTX	RTX	Si	Infección
10	Mujer	C	35	35	NO	Hipotiroid.	Pos	Neg	MTLE, NO	AZA	AZA	No	Infección
11	Mujer	C	36	54	MTLE	M.Gravis G.Basedow	Pos	Neg	MTLE, NO, IC	AZA, RTX	RTX	Si	No
12	Mujer	C	50	50	NO	No	Neg	BOC+	MTLE, NO, IC	AZA	AZA	No	Infección
13	Varón	C	57	62	SFA	Ca. pulmón Tabaco Asma	Pos	Neg	NO, IC	-----	-----	No	-----
14	Mujer	C	46	46	NO	No	Pos	Neg	NO	AZA	AZA	No	No

AZA: Azatioprina; BOC: Bandas oligoclonales; C: Caucásico; Ca. Pulmón: Cáncer de pulmón; Com: Comorbilidad; Dx: Diagnóstico; Fingo: Fingolimod; G. Basedow: Graves Basedow; GA: Acetato de glatiramer; GM: Gammapatía monoclonal; IC: Lesión intracraneal; IgG: Inmunoglobulina G; INF: Interferón; Infección: Infecciones de repetición; Hiperparat: Hiperparatiroidismo; Hipotiroid: Hipotiroidismo; LCR: Líquido cefalorraquídeo; LM: Leucemia mieloide; M. Gravis: Miastenia Gravis; MMF: Micofenolato de mofetilo; MTLE: Mielititis transversa longitudinalmente extensa; Neg: Negativo; NO: Neuritis óptica; O: Otras; P: Paciente; PLX: Plasmaféresis; Pos: Positivo; R. Infusión: Reacción a la infusión; RAM: Reacción adversa al medicamento actual; RMN: Resonancia magnética nuclear; RTX: Rituximab; Tto: Tratamiento.