



BUAP

Facultad de Medicina

Unidad Receptora de
Residentes

“Comparación entre el grado de discapacidad motora en pacientes con Neuromielitis óptica manejados con Rituximab temprano vs tratamiento convencional en el Hospital de Especialidades de Puebla”

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Alfredo Pacheco Abbud

Directores

Nancy Rosalía Bertado Ramírez, García Galicia Arturo

H. Puebla de Octubre del 2023

Número de registro institucional: R-2023-2101-026





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Jueves, 16 de marzo de 2023**

M.C. Arturo García Galicia


P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMPARACION ENTRE EL GRADO DE DISCAPACIDAD MOTORA EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA MANEJADOS CON RITUXIMAB TEMPRANO VS TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Viernes, 24 de marzo de 2023**

M.C. Arturo García Galicia

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMPARACION ENTRE EL GRADO DE DISCAPACIDAD MOTORA EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA MANEJADOS CON RITUXIMAB TEMPRANO VS TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-2101-026

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 19 de Octubre del año 2023

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Bertado Ramírez Nancy Rosalia, García Galicia Arturo

DE LA TESIS TITULADA: Comparación entre el grado de discapacidad motora en pacientes con neuromiélitis óptica manejados con Rituximab temprano vs tratamiento convencional en el Hospital de Especialidades de Puebla.

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Pacheco Abbad Alfredo

DE LA ESPECIALIDAD: Medicina Interna

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)
Dra. Nancy Rosalia Bertado Ramírez
Ene. División de Educación en Salud
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DE PUEBLA
IMSS Mat. 98383216

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Arturo García Galicia
JEFE DE DIVISION
DE INVESTIGACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMNNAC
Mat. 10279729
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 19 de Octubre de 2023.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Pacheco Abbad Alfredo, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Medicina Interna de fecha 2020 - 2024 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Comparación entre el grado de discapacidad motora en pacientes con neurorrelitis óptica manejados con Rituximab temprano vs tratamiento convencional en el Hospital de Especialidades de Puebla.

el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Bertado Ramirez Nancy Rosalia, Garcia Galicia Arturo en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Alfredo Pacheco Abbad

Nombre y firma

Contenido

RESUMEN	7
1.- INTRODUCCIÓN	9
1.1.- ANTECEDENTES GENERALES:	9
TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA	9
1.2.- ANTECEDENTES ESPECIFICOS:.....	13
TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA	13
DISCAPACIDAD EN LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA.	14
1.3.- OBJETIVOS	15
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. MATERIAL Y MÉTODOS	18
5.- RESULTADOS.....	21
6.- DISCUSION.....	26
7.- CONCLUSIONES.....	29
8.- PROPUESTA	31
8.1.- PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO:.....	31
8.2.- PROYECCIONES DE LA INVESTIGACION:	31
8. BIBLIOGRAFIA	32
9. ANEXOS	36
9.1 ESCALA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS).....	36
9.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	37
9.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	38

RESUMEN

COMPARACIÓN ENTRE EL GRADO DE DISCAPACIDAD MOTORA EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA MANEJADOS CON RITUXIMAB TEMPRANO VS TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

Autores

Pacheco-Abbud, Alfredo¹. Bertado-Ramírez, Nancy Rosalia¹. García-Galicia, Arturo¹.

¹UMAE Hospital de Especialidades Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho" IMSS.

Introducción: Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica son afecciones del sistema nervioso central mediados por anticuerpos contra la aquaporina 4. El tratamiento convencional a largo plazo consiste en micofenolato de mofetilo y azatioprina o terapia biológica con rituximab. La discapacidad motora se mide con la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Objetivo: Comparar el grado de discapacidad motora de pacientes en tratamiento con rituximab temprano vs tratamiento convencional.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio comparativo, de grupos heterodemicos, ambilectivo recopilando datos del expediente electrónico y una intervención posterior, donde se evaluaron 14 pacientes con diagnóstico clínico

confirmado de trastorno del espectro de la neuromielitis óptica. El análisis de discapacidad motora se realizó en base a la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS). Se dividió la muestra en 2 grupos en función del tratamiento inmunosupresor (azatioprina/ácido-micofenólico) vs terapia biológica temprana (Rituximab) e impacto en el EDSS final respecto al del diagnóstico. Se utilizó *U* de Mann-Whitney para la comparación, de puntuaciones obtenidas en el estado de discapacidad inicial y final, se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados: En los pacientes con tratamiento de Rituximab temprano, la mediana de puntuación del EDSS en su última valoración fue de 3 puntos (1-10) vs los pacientes de terapia convencional con 6 puntos (1-10). Se obtuvo una significancia estadística para la comparación de ambas terapias con una $p = 0.049$. De manera secundaria se observó una disminución del EDSS de un punto del momento del diagnóstico al de evaluación posterior a la intervención, en el grupo de pacientes que recibieron terapia con Rituximab temprano, lo cual no sucedió en el grupo de tratamiento convencional.

Conclusión: Los pacientes que reciben Rituximab de manera temprana han mostrado una menor discapacidad física.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- ANTECEDENTES GENERALES:

TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD, por sus siglas en inglés), son un grupo de afecciones poco comunes del sistema nervioso central mediados por anticuerpos,(1) en los que en el 80 % de los casos se ve implicado un daño por autoanticuerpos IgG patógenos contra el canal aquaporina 4 (AQP4-IgG) (2), la proteína del canal de agua más abundante en el sistema nervioso central; y alrededor del 10-40% de las personas con NMOSD que carecen de AQP4-IgG tienen autoanticuerpos IgG contra la glucoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG-IgG) (3). El término neuromielitis óptica fue descrito por primera vez en 1894 por Eugène Devic y su estudiante de doctorado Fernand Gault. Por lo tanto, anteriormente esta patología se conocía como enfermedad de Devic (4).

Esta enfermedad se presenta en todo el mundo, todas las razas y en todas las etnias, no obstante, se han documentado algunas diferencias regionales significativas en las tasas de incidencia y prevalencia, con una mayor tasa de éstas en individuos no blancos (5). El factor de riesgo de mayor peso para NMOSD es el sexo femenino.

AQP4 es un canal de agua bidireccional impulsado por ósmosis que es impermeable a los aniones y al glicerol y se encuentra en concentraciones más altas en los pies astrocíticos perivasculares y peripiales que se encuentran en contacto directo con la lámina basal del endotelio y la piamadre, respectivamente (6); también se encuentra presente en las membranas de las células ependimales, no así en los oligodendrocitos, las neuronas o las células epiteliales coroideas (7). Las lesiones del SNC en individuos positivos para AQP4-IgG se caracterizan por depósitos vasculocéntricos de IgG e IgM, que tienen una distribución predominante alrededor de los vasos sanguíneos correspondientes a la alta expresión de AQP4 en la glía limitante interna, depósitos de complemento e infiltrados celulares que consisten en macrófagos/microglía, neutrófilos, eosinófilos, células B y algunas células T. Las características histopatológicas diagnósticas distintivas incluyen una pérdida sustancial de astrocitos, con preservación o pérdida secundaria de oligodendrocitos y neuronas según el estadio de la lesión y la gravedad del ataque. La pérdida secundaria de neuronas y oligodendrocitos ocurre debido a la disfunción de los astrocitos y/o al daño inflamatorio del espectador (8). Clínicamente se manifiesta de forma predominante con episodios de ataques de neuritis óptica y mielitis transversa. Los síntomas asociados a la neuritis óptica conducen con frecuencia a escotomas, pérdida de la visión unilateral o bilateral, que suele ser transitoria en la mayoría de las ocasiones. Estas manifestaciones suelen estar precedidas de dolor ocular (9, 8). Los síntomas asociados con la mielitis transversa varían desde síntomas sensoriales leves hasta tetraparesia espástica sensoriomotora muy severa. Los síntomas generalmente ascienden desde los pies hasta un "nivel sensorial" en el tronco y, con frecuencia, son anunciados por dolor en el sitio de la

lesión; también puede causar afección autonómica manifestada como disfunción vesical, intestinal y/o eréctil. (10, 8). El diagnóstico de esta enfermedad se basa en los criterios diagnósticos del Consenso Internacional para el Diagnóstico de los Trastornos del Espectro de la Neuromielitis Óptica de 2015 (tabla 1 y tabla 2) (11).

Criterios diagnósticos para NMOSD con AQP4-IgG
Todos los criterios A, B y C deben cumplirse
<p>Criterio A</p> <p>Estado serológico para aquaporina 4 (AQP4-IgG) positivo</p>
<p>Criterio B</p> <p>Al menos una de las siguientes "características centrales" (que pueden ser el resultado de uno o más ataques clínicos):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencia clínica de neuritis óptica aguda 2. Evidencia clínica de mielitis aguda 3. Evidencia clínica del síndrome del área postrema aguda 4. Evidencia clínica de encefalitis aguda del tronco del encéfalo distinta del síndrome del área postrema 5. Evidencia clínica de diencefalitis aguda o narcolepsia sintomática más evidencia en resonancia magnética de: <ul style="list-style-type: none"> - una lesión periependimaria a nivel del tercer ventrículo, o - una lesión en el tálamo o el hipotálamo. 6. Evidencia clínica de (tel)encefalitis aguda más evidencia en resonancia magnética de: <ul style="list-style-type: none"> - una lesión periependimaria extensa a nivel de los ventrículos laterales, o - una lesión de sustancia blanca grande/confluente, profunda o subcortical (a menudo con realce de gadolinio), o - una lesión del cuerpo calloso longitudinalmente extensa ($\geq 1/2$ de su longitud), difusa, heterogénea o edematosa, o - una lesión del tracto corticoespinal longitudinalmente extensa (contiguamente desde la cápsula interna hasta los pedúnculos cerebrales)
<p>Criterio C</p> <p>Exclusión de diagnósticos alternativos</p>

Tabla 1.

Criterios diagnósticos para NMOSD con estado serológico AQP4-IgG negativo o desconocido
Todos los criterios A, B y C deben cumplirse.
<p>Criterio A</p> <p>Estado serológico para aquaporina 4 (AQP4-IgG) negativo o desconocido</p>
<p>Criterio B</p> <p>Dos o más características centrales diferentes (que pueden ser el resultado de uno o más ataques clínicos) de la siguiente lista, al menos una de las cuales debe ser neuritis óptica aguda, mielitis o síndrome del área postrema:</p> <ol style="list-style-type: none"> Evidencia clínica de neuritis óptica aguda más una resonancia magnética que muestre: <ul style="list-style-type: none"> - una lesión del nervio óptico longitudinalmente extensa ($\geq 1/2$ de la distancia desde la órbita hasta el quiasma), o - una lesión del nervio óptico que involucra el quiasma óptico, o - sin lesiones cerebrales o solo lesiones inespecíficas de la sustancia blanca del cerebro Evidencia clínica de mielitis aguda más evidencia de resonancia magnética de una lesión espinal intramedular longitudinalmente extensa (que se extiende contiguamente sobre tres o más segmentos vertebrales completos), o tres o más segmentos contiguos de atrofia de la médula espinal bien delimitada (con o sin señal T2) en pacientes con antecedentes compatibles con mielitis aguda. Evidencia clínica del síndrome del área postrema aguda más evidencia en resonancia magnética de una lesión asociada de médula dorsal/área postrema (a menudo, pero no siempre bilateral) Evidencia clínica de encefalitis aguda del tronco encefálico más evidencia en resonancia magnética de una lesión periependimaria asociada a nivel del cuarto ventrículo Evidencia clínica de diencefalitis aguda (por ejemplo, narcolepsia sintomática) más evidencia en resonancia magnética de una lesión periependimaria a nivel del tercer ventrículo o una lesión en el tálamo o el hipotálamo (Tel)encefalitis aguda más evidencia en resonancia magnética de: <ul style="list-style-type: none"> - una lesión periependimaria extensa a nivel de los ventrículos laterales, o - una lesión de sustancia blanca grande/confluente profunda o subcortical, o - una lesión del cuerpo caloso longitudinalmente extensa ($\geq 1/2$ de su longitud), difusa, heterogénea o edematosa, o - una lesión del tracto corticoespinal longitudinalmente extensa (que afecta de manera contigua a la cápsula interna y los pedúnculos cerebrales)
<p>Criterio C</p> <p>Exclusión de diagnósticos alternativos</p>

Tabla 2.

1.2.- ANTECEDENTES ESPECIFICOS:

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA

El tratamiento agudo de un ataque de NMOSD consiste en esteroides en dosis altas, típicamente 1 gramo de metilprednisolona intravenosa al día durante 5 días; luego se continúa con 1 mg/kg de prednisolona oral durante semanas, seguido de una disminución gradual durante meses y, si no se observa mejoría dentro de los días de corticosteroides a dosis altas, se debe comenzar el intercambio de plasma (1).

En cuanto al tratamiento a largo plazo, sin este, aproximadamente el 50% de los pacientes con NMOSD serán usuarios de sillas de ruedas y ciegos, y un tercio habrá muerto dentro de los 5 años posteriores a su primer ataque (13). Por esto se administra tratamiento inmunosupresor a largo plazo. Los inmunosupresores de primera línea en este espectro de trastornos son el micofenolato de mofetilo 2 a 3 gramos/día, azatioprina 2,5 a 3 mg/kg o Rituximab de inducción con 1 g con retratamiento a las 2 semanas o 375 mg/m² de superficie corporal una vez a la semana durante 4 semanas y de mantenimiento 1 g con retratamiento a las 2 semanas cada 6 meses o una infusión de 375 mg/m² cada 6 meses (14). El descubrimiento de IgG-aquaporina impulsó la investigación sobre cómo el sistema inmunológico causa daño a los astrocitos y condujo a la identificación de objetivos inmunológicos cruciales, entre los que se encontraban el sistema del complemento terminal, el receptor de interleucina 6 y las células B (15).

DISCAPACIDAD EN LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS OPTICA.

El estado serológico de los anticuerpos, los antecedentes genéticos y la edad de inicio pueden determinar las diferencias en la presentación clínica, la gravedad del ataque y el pronóstico (16). La recuperación incompleta de los ataques agudos da como resultado la acumulación de discapacidad a lo largo del tiempo, que tradicionalmente se mide utilizando la Escala de estado de discapacidad ampliada EDSS (8).

Estudios de cohorte previamente han evaluado el impacto de Rituximab midiendo la tasa de recaída anualizada, así como el grado de discapacidad medido a través de la Escala Extendida del Estado de Discapacidad EDSS, valores que fueron establecidos antes y después del tratamiento (17).

1.3.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar el grado de discapacidad motora que tienen los pacientes que recibieron terapia temprana con Rituximab y el de los pacientes que recibieron tratamiento convencional de inicio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer la discapacidad motora de pacientes que recibieron terapia con Rituximab de manera inicial tras el diagnóstico, haciendo uso de la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Conocer la discapacidad motora de pacientes que recibieron tratamiento convencional con inmunosupresores de manera inicial tras el diagnóstico, haciendo uso de la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica la acumulación de discapacidad será algo inevitable pero es posible limitarse así como las exacerbaciones agudas. Ya que no es una realidad la instauración de nuevas terapias con blancos más específicos en esta institución, el tratamiento a largo plazo consta de los manejos de primera línea existentes a base de inmunosupresión.

Por lo que surge la pregunta de investigación:

¿Cuál es el grado de discapacidad motora de los pacientes con neuromielitis óptica manejados con Rituximab temprano comparado con tratamiento convencional en el hospital de Especialidades de Puebla?

3. JUSTIFICACIÓN

Históricamente, en base a una diana terapéutica establecida por el mecanismo fisiopatológico de este espectro de afecciones asociadas a la neuromielitis óptica, el tratamiento se ha basado en la inmunosupresión. Actualmente han salido a relucir dianas terapéuticas novedosas propuestas por ensayos clínicos recientes, sin embargo la adquisición de los fármacos ya aprobados, en nuestra institución y sistema de salud, es una realidad lejana. Por esto y el grado de discapacidad que infieren las recaídas y el curso mismo de este padecimiento, nos hace replantearnos en nuestra población, la pregunta de ¿Qué inmunosupresor ejercerá mejores resultados en cuanto a la discapacidad motora de estos pacientes, en esta población específica? Anecdóticamente azatioprina o micofenolato figuran como la primera línea de tratamiento. Los pacientes que reciben Rituximab de manera temprana, han mostrado una mejor limitación de la discapacidad aunque no existe la documentación científica en nuestra población derechohabiente. Es por esto que se propone realizar un estudio comparativo para determinar si tienen menor grado de discapacidad motora aquellos pacientes que reciben terapia temprana con Rituximab vs aquellos que recibieron tratamiento convencional de inicio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo, de grupos heterodemicos, ambilectivo recopilando datos del expediente electrónico y una evaluación neurológica posterior de pacientes en seguimiento por trastornos del espectro de la neuromielitis óptica en el hospital de especialidades Puebla que cumplieran con los criterios de inclusión conformados por tener diagnóstico de trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, tener expediente clínico completo y una edad mínima al momento del diagnóstico 16 años de edad.

Los criterios de exclusión fueron compuestos por que el paciente tuviera una discapacidad agregada no debida al trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, que tuvieran alguna otra enfermedad desmielinizante y/o cursaran con brote o pseudobrote al momento de la evaluación.

El protocolo se sometió a registro y autorización por parte del Comité local de Ética en Investigación en Salud del IMSS. Posterior a su autorización por parte del Comité de ética, Se reunieron los expedientes de pacientes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se elaboró una hoja de recolección de datos para recopilar datos demográficos, clínicos, de tratamiento y de la duración de su enfermedad así como para documentar los hallazgos de una exploración neurológica. Este instrumento de recolección de datos recabó el nombre, edad, sexo y numero de seguridad social de los pacientes que integraron la muestra, además de datos antropométricos (peso

y talla), la puntuación EDSS al momento del diagnóstico, el tratamiento inicial y la puntuación EDSS al momento de la intervención. Para esto último se realizó una exploración neurológica que evaluó la agudeza visual, nervios craneales, si existía o no disartria o algún tipo de incapacidad del habla, disfagia, reflejos de estiramiento muscular rotuliano, bicipital y radial bilateral en sistema de cruces, fuerza muscular con la puntuación “British Medical Research Council Scale”, exploración de las funciones cerebrosas, funciones sensoriales, control de esfínteres, demencia y la capacidad a la deambulaci3n independiente o asistida unilateral o bilateral, o bien el uso de silla de ruedas o confinamiento en cama. Con esto se le asign3 un valor a cada uno de los 8 sistemas funcionales que forman la base de la escala extendida del estado de discapacidad para otorgar una puntuaci3n y as3 estratificar el grado de discapacidad.

Se evaluaron 14 pacientes con diagnóstico cl3nico confirmado de trastorno del espectro de la neuromielitis 3ptica. El an3lisis de discapacidad motora se realiz3 en base a la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS). Se dividi3 la muestra en 2 grupos en funci3n del tratamiento (azatioprina/3cido micofen3lico) vs terapia biol3gica temprana (Rituximab) e impacto en la EDSS final respecto al del diagnóstico.

El trabajo de investigaci3n se realiz3 durante el periodo de tiempo comprendido desde abril 2023 a julio 2023 en la UMAE Puebla.

La informaci3n obtenida se capturo en una base de datos del programa Excel, se realiz3 el an3lisis estad3stico mediante el software estad3stico SPSS (IBM SPSS statistics).

Se utilizó *U* de Mann-Whitney para la comparación, de puntuaciones obtenidas en el estado de discapacidad al diagnóstico y al momento de la última valoración, se consideró significativa una $p < 0.05$.

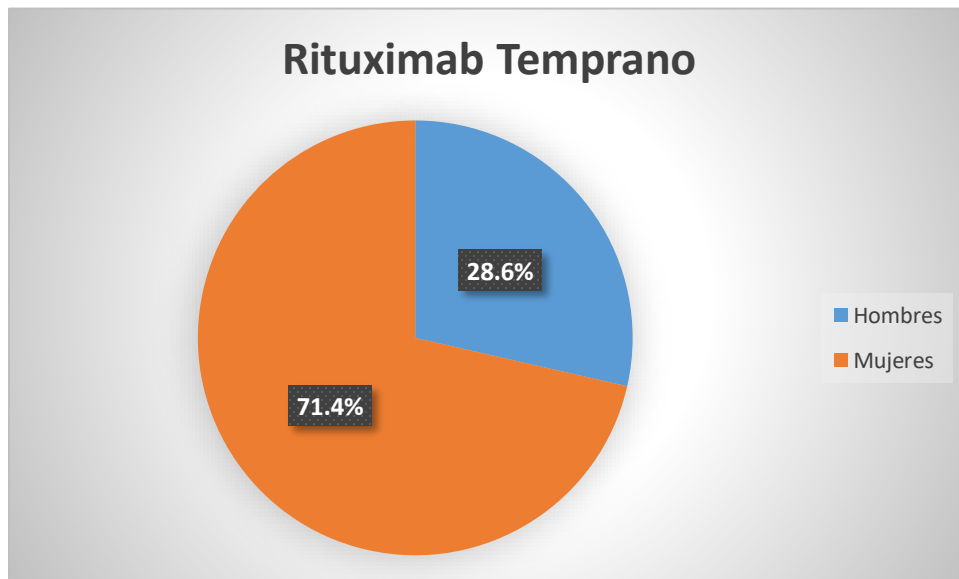
El presente estudio se basa en la declaración de Helsinki, en donde se observan los principios básicos a fin de satisfacer los requisitos científicos y los protocolos de investigación para la investigación en seres humanos, la privacidad y confidencialidad de los datos de las personas participantes, para salvaguardar su integridad y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental; todo esto basándose en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsible. Investigación con riesgo mínimo según acorde al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

5.- RESULTADOS

Se estudiaron 14 pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de la neuromielitis óptica que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales se encontraron 7 pacientes que recibieron Rituximab temprano, por lo que se optó por parear los grupos con 7 pacientes para el grupo de tratamiento convencional.

En cuanto al sexo de los pacientes por grupo, el grupo de Rituximab temprano lo conformaron 5 mujeres (71.4%) y 2 hombres (28.6%) con una media de edad del grupo de 32.5 años.

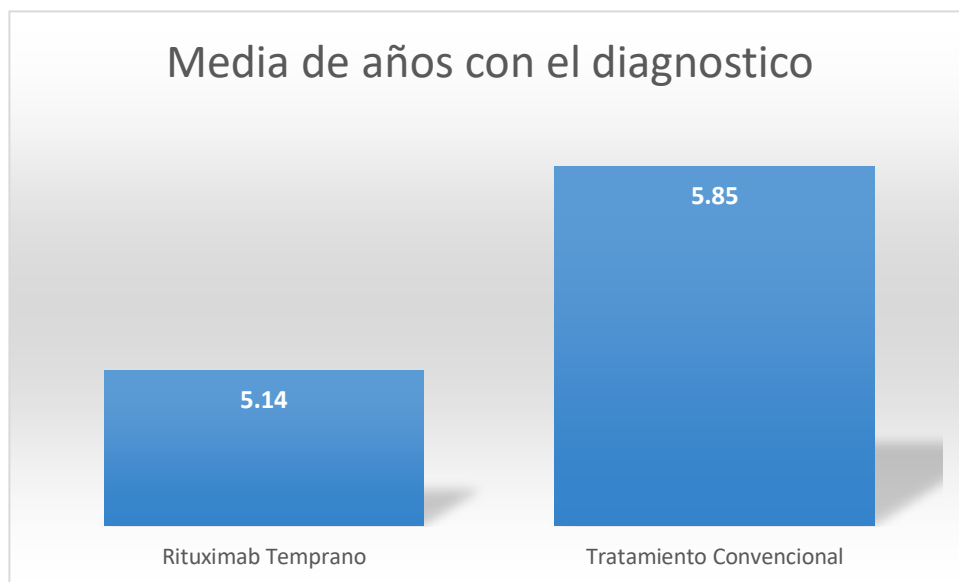
Así mismo el grupo de tratamiento convencional fue conformado por 6 mujeres (85.7%) y 1 hombre (14.3%), con una edad media de edad del grupo de 43 años.





Respecto al tiempo con el diagnóstico, se estableció una media en años con el diagnóstico de 5.14 años para el grupo de Rituximab temprano de pacientes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

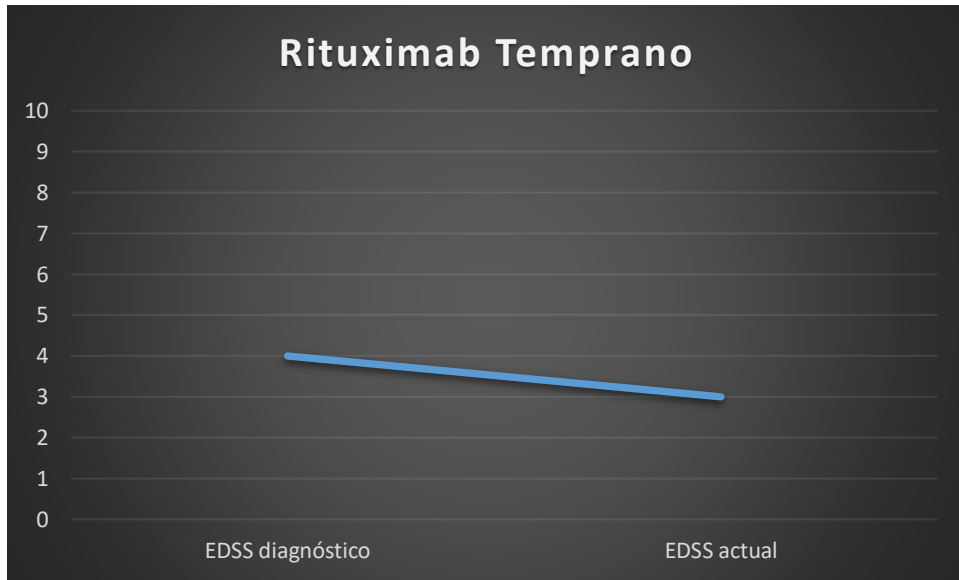
Respecto al tiempo con el diagnóstico, se estableció una media en años con el diagnóstico de 5.85 años para el grupo de tratamiento convencional de pacientes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.



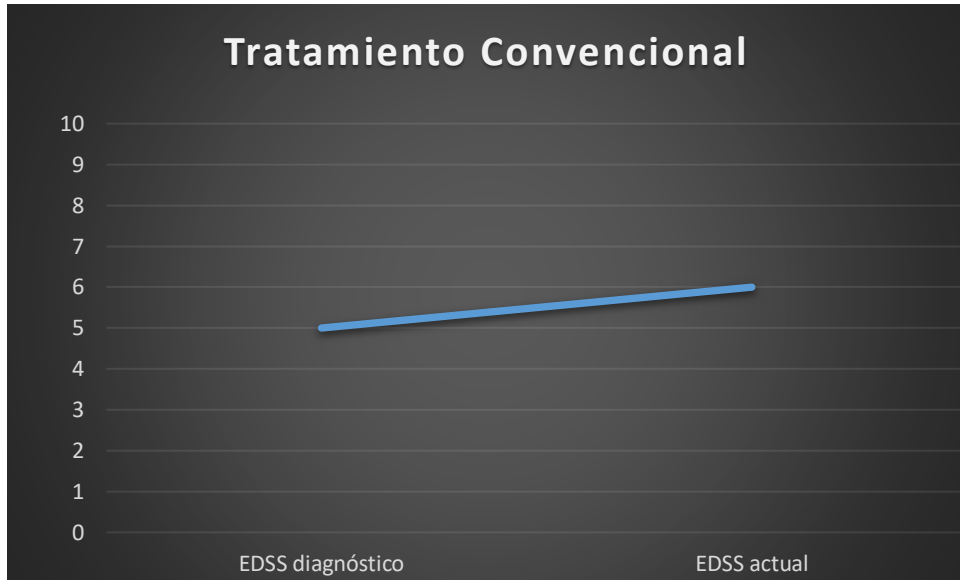
Los pacientes en tratamiento con Rituximab temprano tuvieron una mediana de puntuación de EDSS al diagnóstico de 4 puntos (0-10) vs EDSS en la última valoración de 3 puntos (0-10).

Los pacientes con tratamiento convencional tuvieron una puntuación de EDSS inicial de 5 puntos (0-10) vs EDSS en la última valoración de 6 puntos (0-10).

Se obtuvo una significancia estadística para la comparación de la discapacidad de ambas terapias con una $p= 0.049$



Resultados de cambios en la discapacidad en el grupo de paciente con Rituximab temprano. EDSS: Escala extendida del estado de discapacidad.



Resultados de cambios en la discapacidad en el grupo de paciente con tratamiento convencional. EDSS: Escala extendida del estado de discapacidad.

6.- DISCUSION

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica son un grupo de entidades nosológicas que confieren una alta discapacidad a aquellas personas que lo padecen. La mayoría de la población de pacientes en nuestro medio, inicia su abordaje terapéutico en base a fármacos inmunosupresores como azatioprina o ácido micofenólico.

Tras un ataque agudo de la enfermedad, la recuperación incompleta de este, da como resultado una acumulación de la discapacidad a lo largo del tiempo lo cual impacta en la calidad de vida de estos pacientes. Con base en el valor de p , se demostró en esta investigación una mejora en cuanto a la mediana grupal de la discapacidad en el grupo de Rituximab temprano, a diferencia de los pacientes del grupo que recibieron tratamiento convencional al diagnóstico. Estos resultados son consistentes con un estudio donde se realizó un análisis retrospectivo de 25 pacientes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica que recibieron Rituximab el cual reveló tras un seguimiento de 19 meses posterior a la intervención, que la mediana de la tasa de recaída anualizada fue menor que la tasa previa, además de presentar estabilización o bien, una disminución de la discapacidad medida con la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS) (18), lo cual puede traducirse en un menor acumulo de discapacidad y menores hospitalizaciones por ataques agudos.

Dentro de los factores de riesgo descritos en la literatura, el factor de riesgo más fuerte para los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica es el sexo femenino, en particular para aquellos con anticuerpos IgG antiacuaporina 4 positivo. El predominio femenino es mucho menos pronunciado en pacientes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica seronegativos (19).

En este estudio el 71.4% de los individuos en el grupo de Rituximab temprano fueron mujeres y en el grupo de tratamiento convencional 85.7% fueron mujeres, por lo que esta heterogeneidad en la distribución de sexo en cada grupo podría representar una debilidad al interpretar los resultados.

Así mismo no se tenía registrado el estado serológico de la gran mayoría de los pacientes por lo que la correlación con este y otros factores de riesgo no se pudo establecer adecuadamente.

Una limitación dentro de la metodología para establecer el estado de discapacidad basal y actual de la muestra, fue el instrumento utilizado para su valoración (Escala extendida del estado de discapacidad EDSS) ya que esta se enfoca fuertemente en los déficits de deambulación y no refleja de una manera suficientemente acertada la discapacidad visual. Debido a este motivo es que los pacientes con neuritis óptica aislada no pueden alcanzar una puntuación EDSS superior a 4, incluso si existiera una pérdida visual bilateral completa que se traduzca en una muy importante discapacidad y disminución en la calidad de vida. De esta misma manera, al evaluar la discapacidad motora, en el caso de pacientes con manifestaciones de neuritis óptica aislada, aquellos sin compromiso motor o para la deambulación podrán alcanzar una puntuación EDSS hasta de 4 puntos, lo cual no reflejaría el

compromiso a este nivel y podría dar lugar a interpretaciones ambiguas de los resultados en este u otros estudios.

Esto recalca la necesidad del diseño de nuevas herramientas clinimétricas específicas de este tipo de trastornos que nos ayuden a una mejor estadificación de la discapacidad en estos pacientes.

7.- CONCLUSIONES

Los pacientes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica que reciben Rituximab de manera temprana en su abordaje terapéutico demostraron una menor discapacidad física.

Sin embargo el instrumento utilizado para la valoración de la discapacidad en este espectro de enfermedades puede llegar a hacer falsas estimaciones de la discapacidad, lo cual hace énfasis en la necesidad de instrumentos mejor validados para su uso en este espectro de trastornos.

Sin embargo, en base a los resultados obtenidos y el resto de la evidencia disponible, se establece un precedente para la justificación a nivel institucional de ofertar Rituximab de manera temprana a los pacientes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, y no como opción al fallo del tratamiento convencional. Esto abre un área amplia de investigación acerca del costo-beneficio de esta propuesta, ya que un paciente con este tipo de trastornos desmielinizantes, sin el tratamiento de mayor eficacia, se traducirá en un paciente que tendrá mayor número de recaídas y ataques agudos, con un acumulo de discapacidad cuando no se recuperan completamente de la agudización.

Finalmente, estas circunstancias representaran un mayor número de hospitalizaciones, ajustes de tratamiento y eventualmente el cambio a la terapia biológica.

Es probable que el acumulo de costos de un paciente con tratamiento convencional, no solo en cuanto al tratamiento de base si no al manejo y hospitalización tras

ataques agudos, pudiera ser aproximado al de un paciente a quien se brinde terapia biológica temprana con la ventaja de evitar el acumulo de discapacidad en nuestra población afectada con los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

8.- PROPUESTA

8.1.- PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO:

En base a los resultados obtenidos y apoyando a la literatura ya descrita, se abre una importante área de investigación sobre los costos de esta propuesta, debido a que paciente con este tipo de trastornos desmielinizantes, habrán de tener mayor número de recaídas y ataques agudos, con el consecuente acumulo de discapacidad cuando no se recuperan completamente de la agudización.

Este conjunto de situaciones representaran un mayor número de hospitalizaciones, ajustes de tratamiento y eventualmente el cambio a la terapia biológica siendo, quizás, el acumulo de costos mayor que si se implementa la terapia biológica temprana con el beneficio de retrasar en la medida de lo posible el acumulo de discapacidad.

8.2.- PROYECCIONES DE LA INVESTIGACION:

Se espera ampliar el campo propuesto con la colaboración de estudios de costo-beneficio que apoyen la propuesta, para que de manera institucional se respalde una mejor opción terapeutica para los pacientes con estos trastornos y así mejorar muchos aspectos de salud, calidad de vida y sociales del individuo afectado.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Clinical Medicine*. 2019;19(2):169–76.
2. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IGG) as a serological marker of neuromyelitis optica: A critical review of the literature. *Brain Pathology*. 2013;23(6):661–83.
3. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. Mop-IGG in NMO and related disorders: A multicenter study of 50 patients. part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IGG, and origin. *Journal of Neuroinflammation*. 2016;13(1).
4. Jarius S, Wildemann B. The history of Neuromyelitis Optica. *Journal of Neuroinflammation*. 2013;10(1).
5. Mori M, Kuwabara S, Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89(6):555–6.
6. Nielsen S, Arnulf Nagelhus E, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Petter Ottersen O. Specialized membrane domains for water transport in glial cells:

- High-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *The Journal of Neuroscience*. 1997;17(1):171–80.
7. Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, Agre P. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: Candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(26):13052–6.
 8. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis Optica. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1).
 9. Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Sugasawa J, Hanafusa T, et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurology*. 2010;10(1).
 10. Mutch K, Zhao S, Hamid S, Methley A, Elson L, Singh G, et al. Bladder and bowel dysfunction affect quality of life. A cross sectional study of 60 patients with aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015;4(6):614–8.
 11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177–89.
 12. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M, et al. Does Time Equal Vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and Mog optic neuritis? *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2019;6(4).

13. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of Neuromyelitis Optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107–.
14. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1).
15. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *The Lancet Neurology*. 2021;20(1):60–7.
16. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135(6):1834–49.
17. Correa-Díaz EP, Torres-Herrán GE, Miño Zambrano JE, Paredes-Gonzalez V, Caiza-Zambrano FJ. Impact of rituximab on relapse rate and disability in an Ecuadorian cohort of patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;48:102683.
- 18.- Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients: Retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* [Internet]. 2008;65(11):1443–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.65.11.noc80069>

- 19.- Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, Fischer K, Wernecke K-D, Pache F, et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* [Internet]. 2017;23(8):1092–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458516671203>

9. ANEXOS

9.1 ESCALA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS)

Expanded Disability Status Scale (EDSS), modificada y resumida.	
0.0	Exploración neurológica normal
1.0	Sin discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional
1.5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un sistema funcional
2.0	Discapacidad mínima en un Sistema funcional
2.5	Discapacidad mínima en dos sistemas funcionales
3.0	Discapacidad moderada en un sistema funcional o leve en 3 o 4 sistemas funcionales
3.5	Discapacidad moderada en un sistema funcional y leve en 1 o 2 sistemas funcionales
4.0	Discapacidad grave en un sistema funcional o moderada en varios sistemas funcional
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 solo en la silla de ruedas
7.5	Limitado a permanecer en silla de ruedas, puede desplazarse solo 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

9.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

COMPARACIÓN ENTRE EL GRADO DE DISCAPACIDAD MOTORA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO TEMPRANO CON RITUXIMAB VS AL DE LOS PACIENTES TRATADOS CON INMUNOSUPRESORES EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente:

Fecha:

NSS:

Edad:

Peso: Kg Talla: M


Sexo: H M

EDSS y tratamiento al diagnóstico: /

EDSS actual:

Primer fármaco instaurado al diagnóstico						
Agudeza vizual	Ojo derecho:			Ojo izquierdo:		
Alteraciones en nervios craneales (encerrar y especificar lado)	I: II:	III: IV:	V: VI:	VII: VIII:	IX: X:	XI: XII:
Disartria o incapacidad para hablar	Si			No		
Disfagia o incapacidad para deglutir						
Reflejos de estiramiento muscular (sistema de cruces)	Rotuliano der: Bicipital der: Radial der:			Rotuliano izq: Bicipital izq: Radial izq:		
Fuerza muscular (British Medical Research Council Scale)						
Alteraciones en las funciones cerebelosas						
Funciones sensoriales						
Funciones intestinales / de la vejiga	/					
Demencia						
Deambulación (CAU: con asistencia unilateral / CAB: con asistencia bilateral)	>500 M >300 M >200 M	>100 M >50 M CAU >120 M CAB	<50 CAU 5-120 M CAB			

9.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO

		<p style="text-align: center;">INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</p> <p style="text-align: center;">(ADULTOS)</p>	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN			
Nombre del estudio:		COMPARACION ENTRE EL GRADO DE DISCAPACIDAD MOTORA EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA MANEJADOS CON RITUXIMAB TEMPRANO VS TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA	
Patrocinador externo (si aplica):		No aplica	
Lugar y fecha:		UMAE Hospital de Especialidades de Puebla, de Abril a Julio 2023	
Número de registro:			
Justificación y objetivo del estudio:		Comparar las limitaciones del movimiento que tienen los pacientes que recibieron tratamiento al inicio de la enfermedad con rituximab y el de los pacientes que recibieron otro tratamiento.	
Procedimientos:		Interrogatorio clínico y exploración física médica	
Posibles riesgos y molestias:		Ninguno, solo se someterá a exploración de rutina	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:		Ver cuál es el mejor tratamiento al inicio de la enfermedad.	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:		Los resultados serán proporcionados, si alguno de los participantes los solicita.	
Participación o retiro:		El individuo que solicite retirarse de la investigación deberá solicitarlo por escrito o por correo electrónico al investigador responsable.	
Privacidad y confidencialidad:		Los datos únicamente se utilizarán con fines de investigación	
En caso de colección de material biológico (si aplica): no aplica			
<input type="checkbox"/>		No autoriza que se tome la muestra.	
<input type="checkbox"/>		Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	
<input type="checkbox"/>		Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):		No aplica	
Beneficios al término del estudio:		Evidenciar la evolución de la función motriz para identificar el mejor tratamiento.	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:			
Investigador Responsable:		Dr. Arturo García Galicia arturo.garciaga@imss.gob.mx Dra. Nancy Rosalía Bertado Ramírez nancy.bertado@imss.gob.mx	
Colaboradores:		Dr. Alfredo Pacheco Abbud dralfredopachecoabbud@gmail.com	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación n° 21018 del IMSS: Calle 2 norte n° 2004, Col Centro, Puebla, Pue., CP 72000. Teléfono: 222 2424520 extensión 61324. Correo electrónico: comite.eticain.sanjose@gmail.com			
Nombre y firma del sujeto _____		_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma		Testigo 2 _____ Nombre, dirección, relación y firma	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio Clave: 2810-009-013			