



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**



TÍTULO DE LA TESIS

EFICACIA DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO (5306) EN LOS PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. SALDAÑA MOLINA VICTOR ALFONSO

DIRECTORES

**DR. RAÚL ARCEGA REVILLA
MÉDICO NEURÓLOGO**

**DRA. MARÍA DEL RAYO JUÁREZ SANTIESTEBAN
MEDICO ALERGÓLOGO**

**DR. EDUARDO GÓMEZ CONDE
MÉDICO BIÓLOGO MOLECULAR**

Número de Registro:R-2014-2101-9

Puebla, Pue 2015

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los doctores Raúl Arcega Revilla, María del Rayo Juárez Santiesteban Eduardo Gómez Conde directores de la tesis titulada: EFICACIA DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO (5306) EN LOS PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA, del Dr. Victor Alfonso Saldaña Molina, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla, Puebla a agosto del 2014.

DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. Raúl Arcega Revilla

Dr. Eduardo Gómez Conde

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban

DEDICATORIA

Con profundo y sincero agradecimiento a todos quienes de algún modo han contribuido a guiar mi camino y poder llegar hasta éste momento de mi vida profesional:

A DIOS: Agradezco por cada hermoso momento de esta vida que me ha regalado y el maravilloso camino en el que me ha colocado.

A TI MAMÁ: Por ser en mi vida, mi origen, mi camino y mi inspiración para seguir adelante. Por enseñarme que en la vida hay que luchar y nunca rendirse, por todos los valores que me inculcaste y el amor a la vida.

A TI PAPÁ: Por haberme apoyado en su momento y alentarme a mirar siempre hacia adelante.

A MI HERMANO: Por ser el amigo que la vida puso en mi camino, por estar ahí para apoyarme, por saber escuchar cuando necesitaba ser oído.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS: Gracias por compartir conmigo momentos importantes e inolvidables en mi vida. Por esos consejos que si en su momento no valoré, en estos momentos de mi vida me han hecho recapacitar.

A MIS MAESTROS: Con cariño y agradecimiento que con su ejemplo me enseñaron el arte de nuestra especialidad. Gracias a mis doctores por que no podré pagarles nunca el tiempo que me dedicaron, por sus enseñanzas, por sus palabras de aliento. Pero sobre todo por ver en mí a un humano en toda la extensión de la palabra, más que una mano de obra, por hacerme sentir la confianza de contar con su apoyo en cualquier momento.

RESUMEN

EFICACIA DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO (5306) EN LOS PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA

Saldaña Molina Víctor Alfonso, Arcega Revilla Raúl, Maria del Rayo Juárez Satiesteban, Gómez Conde Eduardo.

Departamento de Neurología Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho". Hospital de Especialidades, Instituto Mexicano del Seguro Social. Correspondencia.

Objetivo General. Determinar la eficacia del MMF en los pacientes con neuromielitis óptica.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo, transversal, homodémico, unicéntrico en base a los expedientes de pacientes con NMO que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con criterios diagnósticos actualizados en 2006 para NMO, bajo tratamiento con MMF. Se realizó la revisión de los expedientes en julio de 2014, partiendo de la fecha de inicio de tratamiento con MMF en el periodo del año 2010 a 2014, registrándose: la edad, el diagnóstico, las recaídas, la escala de EDSS y datos de citometría hemática completa al inicio y un control estando en manejo con MMF. Se analizaron los datos mediante el PIBE utilizando método estadístico con medidas de tendencia central y de dispersión para variables poblacionales, y prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon para datos correlacionados para las variables cuantitativas de estudio.

Resultados. Se revisaron 22 expedientes de pacientes con diagnóstico de NMO. Se obtuvo una promedio de edad de 41 años con una desviación estándar de 10.4243; 16 pacientes fueron del sexo femenino (73%) y 6 fueron del sexo masculino (27%). Para comparar los resultados pre tratamiento y de control con MMF se utilizó prueba de rangos con signo de Wilcoxon para datos correlacionados con significancia estadística para: las recaídas con un valor de $p=0.0277$; el puntaje de EDSS se obtuvo un valor de $p=.0047$; en el conteo de leucocitos totales resultó una $p=0.0052$; en el conteo de neutrófilos se encontró un valor de $p=0.024$. No se encontró significancia estadística en: el rubro de hemoglobina con un valor de $p=0.7701$; el conteo de linfocitos con un valor de $p=0.3142$. El promedio de infecciones con tratamiento con MMF fue de 0.45.

Conclusiones. El MMF es eficaz en el tratamiento de los pacientes con NMO ya que existió significancia estadística respecto a la disminución de recaídas y la mejoría en el puntaje de discapacidad (EDSS).

CONTENIDO

1. ANTECEDENTES.....	6
1.1 Generales.....	6
1.2 Específicos.....	21
2. JUSTIFICACIÓN.....	22
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
4. PREGUNTA CIENTÍFICA.....	24
5. HIPÓTESIS.....	24
5.1 Alterna.....	24
5.2 Nula.....	24
6. OBJETIVOS.....	25
6.1 General.....	25
6.2 Específicos.....	25
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	26
7.1 Diseño del estudio.....	26
7.1.1 Tipo de estudio.....	26
7.1.2 Características del estudio.....	26
7.2 Ubicación espacio y tiempo.....	26
7.3 Universo de trabajo.....	26
7.3.1 Población fuente.....	26
7.3.2 Población elegida.....	26
7.4 Criterios de selección.....	27
7.4.1 Criterios de inclusión.....	27
7.4.2 Criterios de exclusión.....	27
7.4.3 Criterios de eliminación.....	27
7.5 Estrategia de muestreo.....	27
7.5.1 Tamaño de la muestra.....	27
7.5.2 Tipo de muestreo.....	27
7.6 Variables.....	27
7.6.1 Independientes y dependientes.....	27
7.6.2 Definición conceptual y operacional.....	28
7.6.3 Tabla de variables.....	30
7.7 Recolección de la información.....	33
7.7.1 Fuente de información.....	33
7.7.2 Instrumento de medición.....	33
7.8 Técnica y procedimiento.....	33
7.9 Análisis estadístico.....	33
7.10 LOGÍSTICA.....	34
7.10.1 Recursos.....	34
7.10.1.1 Recursos Humanos.....	34
7.10.1.2 Recursos materiales.....	34
7.10.1.3 Recursos financieros.....	34
7.11 Consideraciones éticas.....	34
8. RESULTADOS.....	35
9. DISCUSIÓN.....	42

10. CONCLUSIÓN	45
11. BIBLIOGRAFÍA	46
12. ANEXOS	49

1. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES NEUROMIELITIS ÓPTICA

INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) o Síndrome de Devic, pertenece al grupo de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC), afecta de manera significativa los nervios ópticos y la médula espinal (ME).

Las enfermedades desmielinizantes constituyen un amplio grupo de patologías caracterizadas por la destrucción de la mielina con una preservación axonal relativa y manifestaciones clínicas muy diversas en función de la topografía de las lesiones y la rapidez de progresión del cuadro clínico (1).

Las enfermedades desmielinizantes del SNC se presentan clásicamente en pacientes entre 20 y 40 años, considerándose de inicio tardío a aquellas enfermedades cuyos síntomas aparecen a partir de los 50 años. Por su naturaleza desmielinizante y su comportamiento clínico recurrente, se consideró durante muchos años como una variante de esclerosis múltiple (EM). Actualmente, se concibe como una entidad diferente a la EM, por sus características inmunopatológicas, comportamiento clínico, pronóstico y respuesta al tratamiento distintos (2).

Historia del Síndrome de Devic.

El síndrome de NMO fue descrito a fines del siglo XIX por Albut en 1870, quien informó acerca de 5 pacientes quienes iniciaban con alteraciones neurológicas a nivel de ME (mielitis) y 12 a 13 semanas después desarrollaron compromiso ocular (neuritis) (3).

Sin embargo fue hasta 1894 que Eugene Devic y su colega Gault describieron 16 casos recolectados de la literatura, que sumaron a un caso propio, de pacientes en los que se les habían manifestado casi simultáneamente episodios de neuritis óptica (NO) y mielitis.

Devic en su publicación de mielitis neuroóptica como denominación alternativa, sin embargo este término no ha sido adoptado por todos los neurólogos. Gault en su tesis uso el término Neuromielitis difusa aguda, la cual se refería a una mielitis aguda, pero sorprendentemente no hace mención del nervio óptico.

Así, de esta manera, desde la descripción de Devic en 1894, y la tesis de Gault en 1894, la búsqueda de la etiología tuvo un gran interés en los diferentes investigadores como Goulden en 1914, Beck en 1927, Stansbury en 1949, y Mandler y colaboradores en 1993 (4).

El término de NMO se encuentra registrado en la literatura en el año de 1903 en el British Medical Journal, y en diciembre de ese mismo año Weill y Calavardin también usaron ese término al describir casos en el Lyon Médicale (3).

Durante muchos años se consideró a la NMO como un síndrome monofásico, caracterizado por presentarse con episodios de novo bilaterales y la ocurrencia de mielitis severas casi simultáneamente o en una sucesión rápida y sin repetición de los eventos; en el tiempo a medida que se fue evaluando mejor a los individuos

afectados, se fueron reconociendo pacientes con ataques clínicos separados en el tiempo al menos en meses e incluso en años en algunos casos, imitando en muchos de ellos el curso de brotes y remisiones de la EM lo que llevó a postular que la enfermedad era una variante de la EM (5).

Históricamente, se diagnosticaba NMO en aquellos pacientes que sufrían un inicio rápido de ceguera en uno o ambos ojos, seguido a los pocos días o semanas por diversos grados de parálisis en los brazos y las piernas. En la mayoría de los casos, sin embargo, el intervalo entre la neuritis óptica (NO) y la mielitis transversa (MT) es significativamente más largo, a veces, hasta de varios años (3,4).

Después del ataque inicial, la NMO sigue un curso impredecible. La mayoría de las personas con el síndrome experimentan brotes o períodos de ataques con intervalos de meses o años, seguidos por períodos de remisión en los que tienen una recuperación parcial. Esta forma recurrente de la NMO afecta principalmente a las mujeres. La proporción entre mujeres y hombres es mayor de 4 a 1. Es probable que otra forma de NMO, en la que la persona tiene sólo un ataque grave que se extiende durante uno o dos meses, realmente sea una enfermedad distinta que afecta a hombres y mujeres con igual frecuencia. El inicio de la NMO varía desde la infancia hasta la edad adulta, con dos picos, uno en la infancia y el otro en los adultos de 40 a 50 años (5).

La NMO tiende a seguir un curso monofásico o recidivante, es decir, por brotes o recaídas (más del 70% de los casos tienen un curso recidivante). En el monofásico los pacientes experimentan una NO unilateral o bilateral y un episodio de MT, con un corto período de tiempo entre ellos y sin recaídas posteriores. Sin embargo, los pacientes con un curso recidivante continúan teniendo exacerbaciones de NO y/o MT (6).

Neuromielitis óptica y Esclerosis Múltiple

Desde 1930 Russell Brain en su revisión de EM y NMO concluyó que las diferencias clínicas y patológicas entre ambas eran solamente en la agudeza e intensidad, y que no había justificación para separarlas. Solo el descubrimiento de los anticuerpos anti acuaporina 4 (AQP-4) en el grupo de pacientes con NMO y no en EM y la demostración de las diferencias patológicas correspondientes ha conducido al reconocimiento como una entidad diferente de la EM (5).

El descubrimiento de AQP4-IgG ha hecho posible diferenciar ambas patologías desde el punto de vista inmunológico, ya que en muchos casos existen similitudes radiológicas (7).

Sin embargo la falta de positividad a la AQP4-IgG en un subtipo de pacientes, y en particular con condiciones que pueden causar MT y NO por otro mecanismo, como los desórdenes del tejido conectivo, desordenes paraneoplásicos o algunas enfermedades infecciosas ha puesto de manifiesto que la etiopatogenia de la NMO es heterogénea (6). La variedad etiopatogenica es apoyada por la reciente demostración de diferencias clínicas y paraclínicas los pacientes seropositivos y seronegativos y el hallazgo de anticuerpos a la proteína de mielina del oligodendrocito en algunos pacientes seronegativos, por lo cual la necesidad del termino trastorno del espectro de NMO (SDNMO) (7).

EPIDEMIOLOGÍA

La forma recurrente de NMO en la cual se presentan episodios de NO y MT separados en el tiempo, es más frecuente en mujeres que en hombres, con una razón de 5-11:1 (6). En contraste, la forma monofásica de NMO afecta a hombres y mujeres por igual. La NMO es observada principalmente en individuos no blancos (8). La edad media de comienzo es en la cuarta o quinta década de la vida, siendo considerablemente mayor la edad de inicio comparada con la forma brotes y remisiones de EM. Se han informado casos pediátricos con un curso tanto monofásico como recurrente y también casos en etapas más avanzadas de la vida (6).

La NMO es un desorden poco frecuente en la población occidental, basado en las observaciones realizadas por alrededor de 10 años en una población de 3 millones de habitantes en el Noroeste de Inglaterra se estimó un mínimo de incidencia de 0,4/millón/año y una prevalencia de 4/millón/año. Esto contrasta con una alta incidencia de la NMO en la población Asiática, Afro-Caribeña y en descendientes sudamericanos, implicando factores genéticos no claramente establecidos. Estudios en poblaciones brasileñas han mostrado que la NMO tiene más prevalencia entre los descendientes de poblaciones africanas (8).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La NO en NMO tiende a ser más severa, con un mayor deterioro en la agudeza visual residual cuando se la compara con los episodios de novo en EM (6). La afectación medular suele presentarse como una MT completa con debilidad bilateral de miembros superiores e inferiores dependiendo siempre del sitio de afectación medular, compromiso sensitivo y disfunción esfinteriana (9). Habitualmente se presentan dolores de tipo radicular o espasmos tónicos dolorosos de las extremidades generados con la actividad, llegan a estar presentes hasta en el 47% de estos pacientes, si bien no es tan frecuente, puede ocurrir que se comprometa el tronco cerebral, como una extensión de la mielitis cervical, pudiendo causar en casos severos la falla respiratoria y la muerte (6,10).

Por lo general la recaída ocurre 2-3 años del primer evento hasta en 62%, existen características que van a predecir recaídas en el curso de la enfermedad e incluyen la edad, género femenino, daño motor severo con el evento inicial de mielitis y la evidencia de inmunidad sistémica. La forma de recaídas tiende a ser más severa que la monofásica. La presentación clínica con NO es de 3 de cada 4 pacientes, la presentación con MT es de 1 de cada 3 pacientes y la forma de NO y MT en 1 de cada 10 pacientes (9).

Dentro de las presentaciones atípicas se incluyen aquellas con afección a nivel central, se describen lesiones a nivel de callo descritas con un patrón característico descrito como jaspeado caracterizado por zonas largas, edematoso y de intensidad heterogénea. Cuando existe afección medular puede debutar con hipo incontrolable que dura 48 hrs y que resuelve en ocasiones con el uso de metilprednisolona. La hipersomnía diurna ha sido descrita en estos pacientes y en relación a la presencia de niveles altos de hipocretina 1 presente en el líquido cefalorraquídeo, visto en la narcolepsia (10).

Es posible encontrar deterioro cognitivo en hasta 54% de los pacientes con NMO, y en este tipo de pacientes se ha demostrado que existe atrofia de la sustancia blanca. Además también pueden encontrarse lesiones desmielinizantes en nervio óptico, células ependimarias, en el núcleo del hipotálamo y en el órgano subfornical, sitios abundantes en AQP-4 (11).

INMUNOLOGÍA

La unión de la IgG de NMO a la AQP-4 provoca la activación del complemento en los lugares de lesión vascular sugieren que el espacio perivascular puede ser el sitio primario del daño en la NMO, a este nivel ocurren ensamblajes supramoleculares en las membranas llamadas matrices ortogonales de partículas (12). Esto pudiera deberse a anticuerpos contra antígenos vasculares o antígenos liberados dentro del SNC, durante el proceso destructivo, que pueden llegar al espacio peri-vascular y ser reconocidos por anticuerpos provenientes de la circulación. Desde este punto de vista el complemento se activaría y se iniciaría el reclutamiento de macrófagos, con la consecuente liberación de citoquinas, radicales libres y proteasas contribuyendo al daño vascular y parenquimatoso, en consecuencia produciendo destrucción de axones y oligodendrocitos. Otras patologías en las cuales se encuentra daño similar es en casos severos de glicoproteína mielínica del oligodendrocito (MOG)-encefalitis autoinmune experimental (EAE); este fenómeno es probablemente debido a la isquemia inducida por el edema (13).

Posteriormente al daño los antígenos liberados perpetuarán la respuesta inmunológica, existiendo también un desequilibrio entre linfocitos TCD 4 positivas TH1 / TH2 predominando las TH2. Recordando que el perfil de secreción de citocinas es células TH1, que producen grandes cantidades de IFN- γ y TNF- γ , y células TH2, que producen en mayor medida IL-4, IL-10 e IL-13. Dentro del círculo vicioso también se ha descubierto la participación de Linfocitos TH 17 en la perpetuación de la respuesta, así como la participación de linfocitos CD 27 los cuales se les ha dado un papel en las recaídas (5).

Por otra parte también se describe la presencia de neutrófilos y eosinófilos en las lesiones activas perivasculares e infiltración meníngea, estas células siendo una fuente importante de IL 4 la cual es causante del desequilibrio entre TH1 y TH2 (13). Otra explicación es que en las lesiones de NMO se expresa CCR3 el cual es un potente receptor para eotaxina la cual es un quimiotrayente para neutrófilos. Además la activación del complemento genera diferentes péptidos activos biológicamente que tienen potencialidades quimioatrayentes (5). El más relevante clínicamente es el factor quimiotáctico C5a, un producto de ruptura del quinto componente de este complejo. La activación del complemento dentro de las lesiones puede inducir por tanto la producción de factores quimiotácticos, resultando en la activación secundaria de eosinófilos y la consiguiente liberación de proteínas de sus gránulos en las paredes de los vasos. El infiltrado eosinofílico observado en los casos de NMO ha sido asociado con el tratamiento crónico con Interferón- γ (13).

Dentro de la activación del complemento se requiere la formación del complejo AQP-4 y Anticuerpo AQP-4 en el astrocito, así como la cantidad de AQP-4

expresada en la superficie supramolecular de la célula y también la expresión de proteínas reguladoras como el complemento. La proteína del complemento C1 es la más importante compuesta de 3 glicoproteínas C1q, C1r y C1s, la primera es la que tiene la porción Fc para la unión a la IgG-NMO, posteriormente esta interactúa con C1r y C1s para convertirlas en proteasas activas iniciando la activación del complemento (12).

ANTICUERPOS AQUAPORINA 4 (IgG-NMO)

Las acuaporinas pertenecen a una gran familia de canales de agua de membrana, que pueden transportar también glicerol. Estos tienen una gran variedad de funciones las cuales incluyen la homeostasis de agua/sal, secreción exocrina de fluidos y la hidratación epidérmica; y enfermedades humanas como glaucoma, cáncer, epilepsia y obesidad (13). Actualmente se conocen once miembros en los mamíferos. Los canales de agua se han postulado como estructuras que permiten el paso del agua a través de ciertas membranas, y este es uno de los mecanismos para explicar la difusión plasmática. Las acuaporinas se distribuyen ampliamente en el cuerpo, especialmente en los riñones, los eritrocitos, los pulmones y los epitelios secretorios como las glándulas salivares. La acuaporina 4 (AQP4) se expresa en el sistema nervioso central, músculo esquelético, pulmones, riñones, estómago y glándulas exocrinas (14).

El descubrimiento de anticuerpos específicos para NMO por Lennon y colaboradores en 2004, fue completado por la observación de que el depósito de inmunoglobulinas y complemento en lesiones activas seguidas por un patrón vasocéntrico. Posteriormente la meta de la IgG-NMO fue identificada ser el canal de agua acuaporina 4 (AQP-4). En dicha serie la especificidad y sensibilidad fue del 73 y 91% respectivamente (15). La expresión de AQP4 en el sistema nervioso central es un canal de agua bidireccional, basado en osmosis que pertenece a la superfamilia de acuaporinas mamíferas. En el sistema nervioso es expresado en los procesos podálicos de los astrocitos en cercana vecindad de la membrana basal, en el nervio óptico, en una subpoblación de células endimarias, en el núcleo del hipotálamo y en el órgano subfornical. En la neuromielitis óptica el brazo extracelular de AQP4 es considerado como el mayor epítipo para los anticuerpos AQP4 (14).

La presencia de los anticuerpos AQP-4 se ha demostrado en la mayoría de los pacientes, incluso hasta 10 años antes del desarrollo del síndrome y su presencia aun en los periodos de remisión aun con tratamiento (16).

Dentro de las isoformas más frecuentes de AQP-4 se encuentran las formas M1 y M23, que solo difieren en la cantidad de aminoácidos por ejemplo la forma M1 tiene 22 aminoácidos en el citoplasma en la región N-terminal. Ambos canales pueden unir a la IgG-NMO y está demostrado que la activación puede ser secuencial, sin embargo los canales M23 están relaciones con mayor activación de complemento (17).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para el diagnóstico se requiere de criterios los cuales se dividen en criterios absolutos y de apoyo o suplementarios, revisados desde 2006.

Dentro de los primeros se encuentran NO unilateral o bilateral (puede ser o no crónica); mielitis aguda habitualmente transversa que se extiende mayor o igual a 3 segmentos vertebrales en la secuencia T2 (hipointensa en T1 durante el ataque), y sin evidencia de otras enfermedades (sarcoidosis, vasculitis, Lupus eritematosos sistémico, etc.).

Los criterios de soporte paraclínicos: RM de cerebro reciente normal o que no cumpla los criterios para lesiones desmielinizantes (lesiones hipotalámicas, periacueductales y en el bulbo dorsal piso IV ventrículo) y anticuerpos NMO-IgG positivos en el suero. Estos criterios tienen una sensibilidad y especificidad del 99% y 90% respectivamente para NMO (2,6,9).

¿ENFERMEDAD O SÍNDROME DE DEVIC?

En las descripciones iniciales de Devic y Gault la patología la relacionaron como parte de enfermedades oncológicas, posinfecciosas y era considerada como una entidad de la enfermedad. El concepto de enfermedad de Devic, fue un término acuñado en la literatura alemana (3).

En la actualidad con el descubrimiento de los anticuerpos AQP-4 sea propuesto el término de trastornos de espectro de NMO (SDNMO) para los casos seropositivos que cumplan algún criterio de los mencionados anteriormente pero no completen todos (18).

Basado en el concepto actual de la NMO es etiológicamente heterogénea el término 'Enfermedad de Devic "debe ser evitado y sustituido por el" síndrome "de Devic. Por lo tanto cuando hablamos de NMO es más conveniente entender que se estaba hablando de un síndrome o un fenotipo clínico (ya sea mielitis o neuritis óptica) (3).

Por otra parte la nomenclatura actual ha encontrado un problema respecto a la inmunidad de los canales AQP-4, incluyéndose en enfermedades diversas como formas de encefalitis del adulto, síntomas cerebrales en los niños, formas abortivas de mielitis transversa longitudinal aislada y neuritis aislada, en los cuales los IgG-NMO son positivos y a lo largo del tiempo se transforman en NMO. Este tipo de pacientes se han agrupado bajo el término trastorno del espectro de NMO, es decir, pacientes que cumplen con el criterio de anticuerpos AQP-4 y algún criterio clínico (12).

Este término ha sido usado de forma diferente por los autores: algunos usando como trastorno del espectro de NMO (singular), refiriéndose a una patogénesis subyacente compartida; y algunos como trastornos del espectro de NMO a un espectro de manifestaciones clínico-radiológicas. Otros autores refieren el término solo a los pacientes con IgG-NMO positivos, y algunos más lo aplican tanto a los seropositivos y seronegativos (19).

Este tipo de nomenclatura es muy compleja por la interpretación que da cada autor, por lo cual se prefiere agrupar a los pacientes mejor de forma descriptiva en:

NMO anticuerpos AQP-4 positivos y NMO Anticuerpos AQP-4 negativos; mielitis transversa longitudinal con anticuerpos AQP-4 positivo y anticuerpos AQP-4 negativos; neuritis óptica anticuerpos AQP-4 positivo y anticuerpos AQP-4 negativos; encefalitis anticuerpos AQP-4 positivos y anticuerpos AQP-4 negativo; además de también incluir en la descripción el curso(ataque- monofásico-primer-recurrente), proporcionar información de autoinmunidad subyacente, así como de su probable etiología (3).

Este tipo de clasificación tiene más validez ya que describe el cuadro clínico. También permite evaluar a los pacientes seropositivos y seronegativos ya que la evolución tiende a ser diferente, esta descrito en múltiples artículos que los pacientes seropositivos tienen ataques más severos encontrándose con una afectación de la agudeza visual menor o igual de 0.1, ataques motores más severos y mayor grado de discapacidad. Concluyendo que en los pacientes seropositivos el tratamiento temprano es fundamental para evitar la progresión del síndrome (19).

IMAGENOLÓGÍA

Si se realiza una resonancia magnética (RMN) durante el ataque agudo (dentro de días o semanas), se puede observar una lesión medular extensa (frecuentemente el segmento cervical bajo y el dorsal alto) que sobrepasa los tres segmentos de longitud de afectación. Esta imagen constituye la prueba diagnóstica más específica para NMO. La imagen muestra principalmente edema medular y realce con contraste en la zona afectada, el cual puede persistir durante meses. Durante el seguimiento, los estudios de RMN muestran ausencia de la captación de realce en la zona afectada y la presencia de atrofia del cordón medular con cavitación de este, similar a lo observado en una cavidad siringomiélica. Las lesiones observadas inicialmente pueden resolverse completamente o dejar zonas hipertensas secuelares en la secuencia de T2. En el cerebro, habitualmente se observa un realce con el contraste a nivel de los nervios ópticos durante el episodio agudo, de extensión variable y ocasionalmente extendido hasta el quiasma óptico, indicando el sitio de lesión central cerebral (2, 6, 9).

La médula espinal tiene una gran utilidad diagnóstica. Durante la neuromielitis óptica los ataques asociados de mielitis, se representan en lesiones con imágenes de resonancia magnética en T2:

A) T2 Sagital de la médula espinal en región cervical dorsal donde se evidencia la lesión policlona típica de la EM.

B) Sagital T2 de médula espinal cervical se evidencia en la RMN en un paciente con mielitis aguda muestra una lesión típica, longitudinal, extensa en la médula, situado en el centro de la lesión que se extiende hacia el tronco del encéfalo.

C) En las secuencias potenciadas en T1 sagital RMN, por ejemplo las lesiones agudas pueden ser hipointensas, lo que podría indicar necrosis y cavitación, mientras que de realce con la administración intravenosa de gadolinio es indicativo de inflamación (2).

En los SDNMO pueden observarse lesiones subcorticales en aproximadamente 85%; de acuerdo a la serie revisada se pueden encontrar lesiones en el cuerpo

calloso en 10 hasta 70% de acuerdo al grado de discapacidad que presente el paciente. Las lesiones cerebrales en SDNMO solo 9% contenían un vaso central (20).

ASOCIACIONES CON OTRAS PATOLOGÍAS.

Existen numerosos reportes de enfermedad óptico-espinal asociada con enfermedades del tejido conectivo y otras enfermedades autoinmunes, y enfermedades oncológicas; implicándose con la activación de los linfocitos B en las recaídas. (21) En Canadá, se han descrito enfermedades implicadas en la patogénesis de la NMO, entre estas se encuentran las infecciosas, enfermedades del colágeno, los síndromes de auto-anticuerpos y las exposiciones a agentes tóxicos. Existen diferentes reportes asociando la NMO con el lupus eritematoso sistémico. Algunos autores sugieren que exista una relación de los anticuerpos anticardiolipinas y los del anticoagulante lúpico. La NMO también se ha encontrado asociada con el Síndrome de Sjögren (6, 21).

Existen reportes de casos en los que los anticuerpos anti- Ro SSA (síndrome Sjögren antígeno A) e IgG-NMO están presentes, indicando sobreposición en rangos de hasta 2-30% de SS y NMO o SDNMO (22). Los autores se refieren a una reactividad cruzada entre Ro y HuD, los antígenos asociados con la encefalomiелitis paraneoplásica y la neuropatía sensorial. La NMO fue también descrita en un paciente con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA), anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti antígeno del SS (SSA y SSB). A la fecha existen 26 casos reportados de SS y NMO (2, 21).

La NMO se ha asociada con enfermedades infecciosas como las virales, ya que frecuentemente tiene pródromos caracterizados por cefalea, mialgias y síntomas respiratorios altos. Múltiples organismos infecciosos se han propuesto como agentes causantes o cofactores en el desarrollo de la enfermedad, como la mononucleosis infecciosa aguda, la varicela-zoster y las infecciones por HIV-1 (2, 5, 6).

Hay referencias de alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis, Vernant y colaboradores, describieron una serie de 8 mujeres de Martinica y Guadalupe, 7 de las cuales tenían una amenorrea secundaria que coincidía con exacerbaciones de NMO. Todas las pacientes sufrieron de NO recurrente y miелitis que fue resistente a la terapia inmunosupresora y finalmente provocó ceguera y paraplejia. En este estudio los hallazgos neuropatológicos demostraron una pronunciada necrosis con desmielinización limitada, similar a lo reportado en la NMO (5).

DIAGNÓSTICO.

Para ello se deben tomar en cuenta los criterios diagnósticos actualizados desde el 2006, sin embargo, durante el protocolo de esta patología hay que tomar en cuenta ciertos puntos (2,6). Los anticuerpos anti-AQP4, presentes en aproximadamente el 70% de los pacientes con NMO, constituyen un marcador altamente específico que ha ampliado el espectro de la NMO y en lo que actualmente se denominan 'SDNMO' se incluyen variantes limitadas como la

MTLE (mielitis transversa longitudinal extensa) y la NMO recidivantes y formas consideradas atípicas con afectación cerebral, los diferentes métodos para detectar la IgG-NMO no han mostrado gran diferencia en la detección ya sea por ELISA o CBA-O o CBA-E con rangos de especificidad del 91%-100% y sensibilidad de 27%-91%, sin embargo, hay estudios que documentan cierta ventaja de la flujometría de flujo (23).

Un 20-30% de los casos con anti-AQP4 positivos corresponden a presentaciones atípicas o variantes de esclerosis múltiple. La MTLE asociada a la presencia de anticuerpos anti-AQP4 se considera en la actualidad un síndrome NMO con un riesgo de desarrollar una neuritis óptica a lo largo del seguimiento del 50% (6, 24).

TRATAMIENTO.

Respecto al tratamiento de la NMO tiene 2 objetivos: uno es el control de daño inflamatorio en los ataques agudos y el otro es el tratamiento de mantenimiento para evitar recaídas. Para el primer objetivo se basa en el uso de corticoesteroides intravenosos a dosis altas y la plasmaféresis, para el tratamiento de mantenimiento se usan los esteroides a dosis bajas e inmunosupresores (25). Adicionalmente, hay evidencia que los títulos de anticuerpos AQP 4 están reducidos en pacientes con tratamiento inmunosupresor. Aunque los ataques de NMO están relacionados con discapacidad severa, hay evidencia de que los pacientes con NMO permanecen neurológicamente estables entre los ataques sin aparente progresión del deterioro como en la EM. Por lo tanto es crucial que el tratamiento sea iniciado tan tempranamente como sea posible para evitar nuevas recaídas y futuras discapacidades (26).

Corticoesteroides.

Estos han sido el principal tratamiento tanto para las fases agudas como para la terapia de mantenimiento. La metilprednisolona ha sido usado desde 1970 como un potente agente antiinflamatorio o inmunosupresor en el tratamiento de una variedad de enfermedades incluyendo las hematológicas, alérgicas, inflamatorias, neoplásicas y de origen autoinmune (25).

La dosis habitualmente recomendada es 1 gramo de metilprednisolona por 3 a 5 días, aunque esta dosis es en base a lo observado en EM, el mecanismo de acción no está completamente comprendido, pero muchas de sus funciones genómicas se originan de la regulación de la expresión de genes subsecuentes a la unión de sus receptores específicos intracelulares y la translocación dentro del núcleo (7, 26). Más recientemente hay evidencias de los corticoesteroides a dosis altas tienen efectos significantes no genómicos, lo cual puede explicar la rápida respuesta posterior a la infusión, resultan estos probablemente a través de un efecto directo sobre las membranas celulares y funciones mitocondriales, induciendo una reducción de la producción de adenosina-5-trifosfato y promoviendo la apoptosis celular. Por lo tanto, reduce también la mitogénesis inducida por el incremento de la concentración de calcio citoplasmático inhibiendo el ciclo del catión a través de la membrana plasmática con solo un mínimo efecto sobre la síntesis de proteínas. Los efectos genómicos como los no genómicos

explican los efectos positivos en la NMO, induciendo una reducción de la inflamación, produciendo apoptosis de leucocitos, supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares y revirtiendo el aumento del incremento de la permeabilidad capilar (25).

Plasmaféresis

Esta ha sido usada como una terapia alternativa para enfermedades inmunológicas cuando el uso de esteroides intravenosos no es efectivo. Esta consiste en una técnica purificación de la sangre extracorpórea diseñada para remover anticuerpos, complemento, citoquinas y quimiocinas del plasma. Esta remoción lenta puede reducir e incluso interrumpir el daño mucho más rápido que los esteroides ya que remueve directamente los anticuerpos los cuales con otras terapias pueden permanecer incluso semanas (27).

Para el uso de la misma en la neuromielitis óptica se requiere de 5 recambios plasmáticos para asegurar que estas sean efectivas. Generalmente se realiza usando reemplazo con albumina al 5%, de esta manera las complicaciones del uso de plasma fresco congelado son evitadas. Dentro de los efectos reportados con la plasmaféresis se encuentran hipotensión, disnea/ edema agudo pulmonar asociado a la sobrecarga hídrica, hipocalcemia inducida por el citrato anormalidades de la coagulación, infección relacionada al catéter (28).

Hay informes de que el uso de la plasmaféresis es efectivo como terapia cuando no existe respuesta al tratamiento con esteroides intravenosos en la NMO. Y sobre todo se ha observado que cuando más temprano se realice la terapia más efectiva será (25). Una revisión de la American Academy of Neurology acerca de la plasmaféresis en enfermedades neurológicas indica que hay evidencia clase II de que es efectiva para el tratamiento de enfermedades fulminantes del sistema nervioso central. Respecto al uso de esta en la neuromielitis óptica solo hay registro del uso de la misma en un estudio que incluyó a 22 pacientes con diferentes enfermedades desmielinizantes. En la guía 2010 publicada por la sociedad Americana considera que la plasmaféresis es aceptable como terapia de segunda línea, y puede ser útil para la recuperación de ataques agudos, pero no para la prevención de futuras recaídas (26).

Azatioprina.

Esta es un inhibidor de la síntesis de DNA, y es convertida a un análogo de purina, con la interferencia de la síntesis de purinas (adenina y guanosina). Inhibe la proliferación de células especialmente los linfocitos. Los efectos clínicos no son usualmente vistos antes de los 3 a 6 meses de iniciada la terapia. Es una droga razonablemente tolerada usada para enfermedades inmunes así como trasplante de órganos solo o en combinación (26).

Recientemente hay evidencia en la necesidad de evaluar la actividad de la enzima metiltransferasa antes de iniciar la terapia, ya que esta enzima está involucrada en el metabolismo del fármaco y podría determinar la respuesta clínica a las tiopurinas. Pacientes con actividad media o baja de la misma podrían estar en

riesgo incrementado de mielosupresión, algunas veces comprometiendo la vida (7, 25).

El primer estudio como se comentó anteriormente evaluó a 7 pacientes con diagnóstico nuevo de NMO con combinación de esteroide y azatioprina de largo tiempo con resultados favorables. El estudio se basó en la administración de dosis alta de esteroide intravenoso, seguido de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día por 2 meses diariamente. A la semana 3, los pacientes iniciaron con azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día. A 2 meses más tarde los pacientes se pusieron como meta reducir la prednisona a 10 mg/día y con dosis de azatioprina de 75 a 100 mg/día (7, 9).

En un estudio se observó que la suspensión de azatioprina fue seguida por un incremento en el nivel de anticuerpos AQP 4 y ataques clínicos en algunos pacientes. Un estudio retrospectivo en 36 pacientes con NMO brasileños analizó el uso de azatioprina solo o en combinación con corticoesteroide y encontró datos similares en cuanto a reducción de la discapacidad y rango de recaídas. Además, este estudio indicó que la combinación puede ser requerida en algunos pacientes. Por otra parte no hay estudios multicéntricos controlados para proveer evidencia clase I de este régimen terapéutico, y los efectos colaterales podrían limitar su uso en algunos pacientes (25).

Rituximab.

Es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el CD20, el cual es primariamente encontrado en la superficie de las células B y tiene propiedades para eliminar selectivamente las células B (29). El rituximab se une a la superficie, activando la citotoxicidad del complemento mediado por células B. También se une a receptores Fc humanos, mediando la muerte celular a través de citotoxicidad celular anticuerpo dependiente. Tiene uso en el tratamiento de muchos linfomas, leucemias, rechazo de trasplante y algunos desórdenes autoinmunes (7, 9, 25).

También los estudios clínicos con rituximab, evidencian que la célula B y los anticuerpos AQP 4 están cercanamente relacionados con la patogénesis de la NMO, hay un reporte de un caso de paciente con NMO con hipogamaglobulinemia secundaria al uso de carbamazepina quien reportó no recaídas durante los niveles bajos de IgG, pero quien no tuvo ataques de recaída cuando la hipogamaglobulinemia resolvió en asociación con la normalización de células CD 19+ (25).

El primer estudio publicado incluyó 25 pacientes en Estados Unidos (USA) y Reino Unido en donde se evaluó 2 regímenes de rituximab observándose mejoría en las tasas de recaídas de 1.7 por año (7); el segundo estudio fue en 8 pacientes ciego abierto, fue bien tolerado, con respuesta positiva en todos los pacientes con reducción de las recaídas y recuperación de la función neurológica medida por EDSS de 7.5 a 5.5. Administrando dosis de 375 mg/m², administrados 1 vez por semana 4 infusiones (9, 29).

Mitoxantrona.

Es una antraciclina usada como antineoplásico para el cáncer de próstata y leucemia no aguda no linfocítica en adultos. El primer caso tratado con

mitoxantrona fue un paciente de 50 años con NMO que había sido manejado con acetato de glatiramer, y posteriormente con la combinación de acetato de glatiramer y azatioprina sin mejoría (30).

Considerando el éxito del uso en esclerosis múltiple, la mitoxantrona ha sido evaluada en pacientes con NMO, pero las series de casos han sido muy limitadas. En un estudio, pacientes vivos con NMO recibieron infusión intravenosa de mitoxantrona 12 mg/m² por 6 meses, seguido por 3 tratamientos adicionales cada 3 meses. Durante el periodo de 2 años de tratamiento, 2 pacientes tuvieron recaídas con los 5 meses iniciales de tratamiento (1 severa y 1 moderada), y la mejoría fue vista clínicamente y en imágenes de resonancia magnética en 4 pacientes. Un paciente tuvo un decremento reversible en la fracción de eyección cardíaca. En otro estudio hubo 3 pacientes quienes recibieron mitoxantrona, desafortunadamente la respuesta fue variable, del rango de recaídas en 1 paciente presento incremento en el rango de recaídas, en 2 de ellos mejoría (30,31, 26).

Interferón beta

La terapia usando interferón beta ha sido usada en el tratamiento de esclerosis múltiple en la práctica rutinaria por 15 años. Sin embargo, el interferón B actualmente no es recomendado para la NMO y hay evidencia de que podría incrementar el rango de recaídas. Hay un estudio japonés el cual reportó en pacientes con NMO aumento del número de recaídas. En conclusión, de estudios posteriores por el deterioro se ha establecido que hay respuesta dependiente de la raza (7, 9, 25).

Micofenolato de mofetilo

Este medicamento ha sido usado largamente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes severas. Tiene un efecto citostático selectivo sobre los linfocitos B y T. Es un inhibidor de la deshidrogenasa de inosina de monofosfato, la cual inhibe la síntesis de novo de nucleótido de guanosina, requerido para la proliferación de linfocitos T y B (26).

Es importante hacer mención que estos tratamientos en la actualidad tienen implicaciones en la NMO seronegativa y seropositiva, así como en la clasificación descriptiva de trastornos de espectro de NMO (SDNMO), teniendo impacto estos tratamientos cuando se inicia de forma temprana en pacientes seropositivos a anticuerpos AQP-4 (32).

MICOFENOLATO DE MOFETILO.

El micofenolato mofetilo (MMF) es un profármaco de ácido micofenólico, un agente inmunosupresor aislado de un cultivo de *Penicillium* en 1898, y recibiendo el nombre de la sal en 1913 por Alsberg y Black. No fue hasta la década de los 70 que comenzaron a estudiarse sus propiedades inmunosupresoras (33). Es un medicamento inmunosupresor éster 2-morfolinoetil de ácido micofenólico y un inhibidor reversible de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina que está involucrada en la síntesis de nucleótidos de guanosina, de la cual los linfocitos T y B son exclusivamente dependientes para su proliferación. También ejerce un efecto inhibitorio sobre la síntesis de anticuerpos. Es un medicamento con especificidad por la forma inducible (tipo 2) de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina siendo más específica sobre los linfocitos activados (34).

INDICACIONES

Las indicaciones iniciales de este fármaco fueron principalmente en el ámbito de trasplante de órganos sólidos. Otros usos en enfermedades inmunológicas incluyendo nefropatía inmune inducida por Lupus Eritematoso Sistémico, hepatitis autoinmune, psoriasis, dermatopatías y vasculitis. Es también usado para el tratamiento de miastenia gravis, neuropatía motora focal, miopatías inflamatorias, polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica, ganglionopatía autonómica, neuropatía vasculítica y esclerosis múltiple (33).

Respecto a la indicación en nefritis lúpica hay varios estudios que indican el beneficio de su administración. Hay estudios que demuestran la disminución de los anticuerpos doble cadena anti-DNA monitorizando a los pacientes después de la recaída e inicio de MMF (33). En un estudio Bijl et al, 10/36 tuvieron un aumento de los anticuerpos doble cadena anti-DNA durante su seguimiento prospectivo. Estos pacientes fueron tratados con 2 gramos de MMF por 6 meses. En todos los pacientes los anti-DNA decrementaron con una p significativa (p menor de 0.001) además de no presentarse recaídas clínicas. Hay reportes anecdóticos de la eficacia del MMF para el manejo de características refractarias de LES en niños y adultos (35).

También hay reportes de éxito del MMF en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Los pacientes fueron tratados con MMF en dosis de 1.5 a 2 g/día con un rango de respuesta de 62%, con una respuesta completa de 24% y un decremento paralelo en los anticuerpos contra plaquetas asociados. También hay informes de éxito del tratamiento de la trombocitopenia inmune inducida por LES (36).

Vasculitis de grandes vasos. Respecto a esta patología no hay estudios controlados para su tratamiento, ni estudios que digan cual es el mejor tratamiento en cuanto a eficacia y seguridad así como la mejor estrategia para mantener la remisión y mejorar el pronóstico. Hay pacientes que logran abandonar el uso de esteroide, además de mostrar mejoría ultrasonográfica e incluso recuperar cierta actividad, esta evidencia del uso en esta patología fue basada en la observación con la nefritis lúpica ya que este medicamento tiene equivalencia a ciclofosfamida en inducir remisión (37).

En vasculitis de vasos pequeños hay estudios que demuestran ser eficaces en la inducción y el mantenimiento de la enfermedad. En una serie de Norwack et al, se usó la combinación de MMF con dosis baja de esteroide usada como terapia de mantenimiento en 11 pacientes después de la remisión inducida con ciclofosfamida. En el estudio de Stegeman et al, se usó MMF (2 g/día) más prednisona (0.5-1 mg/kg con dosis reducción) en 12 pacientes, logrando respuesta en todos, con remisión completa en 10 pacientes (seguimiento a 14 meses) y los restantes 2 con recaída después de 5-10 meses (33).

Síndromes miosíticos. Hay reportes anecdóticos de éxito en el tratamiento de dermatomiositis y poliomiositis refractarios a tratamiento tradicional. Hay reportes de éxito del MMF en el tratamiento de miositis por cuerpos de inclusión. En el estudio de Tausche, en 4 pacientes en un estudio abierto la adición de MMF permitió la reducción de esteroide o inmunoglobulina intravenosa, con mejoría de la fuerza muscular así como del eritema cutáneo (33).

Realizando una revisión de la literatura de Medline, Pubmed, Embase ha demostrado utilidad en múltiples patologías de etiología inmunológica incluyendo miastenia gravis, y psoriasis (37).

FARMACOCINÉTICA.

El MMF se administra por vía oral o intravenosa. Después de la administración oral, el MMF es rápida y extensamente absorbido. Una vez en la corriente sanguínea, es hidrolizado a ácido micofenólico, que es realmente el fármaco activo. Cuando el fármaco se administra por vía intravenosa, pueden medirse niveles plasmáticos de micofenolato mofetilo. A los 5 minutos de terminada la infusión ya sólo es observado el ácido micofenólico en 20% (38). Las concentraciones máximas de ácido micofenólico después de la administración oral aparecen a los 36-42 minutos. La biodisponibilidad absoluta es del 94% aunque la presencia de alimento en el estómago reduce la absorción en una 40%. El ácido micofenólico se une extensamente a las proteínas del plasma (> 90%) siendo metabolizado en el hígado a un glucurónido inactivo. Los estudios farmacocinéticos muestran que el ácido micofenólico se excreta en la bilis y es extensamente entero hepáticamente recirculado lo que resulta en un segundo pico de altas concentraciones plasmáticas a las 6-12 horas después de la administración. Aproximadamente el 90% de una dosis única es recuperado en la orina y en las heces en forma de glucurónido (39).

La semivida de eliminación es de 17.9 horas después de la administración oral y de 16.6 horas después de la administración intravenosa. Los pacientes con insuficiencia renal muestran un aumento del 50% de las concentraciones del ácido micofenólico, mientras que el glucurónido aumenta entre 3 y 6 veces. La hemodiálisis no elimina el ácido micofenólico aunque parte del glucurónido es filtrado cuando se encuentra en altas concentraciones (38).

CONSIDERACIONES.

El MMF debe administrarse con cuidado en la patología digestivo principalmente sangrado de tubo digestivo. Hay que hacer ajuste de dosis en los pacientes con una cuenta de neutrófilos < 1300 mm³, y reiniciarlo cuando la cuenta se

normalice. No son necesarios reajustes en las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes con insuficiencia renal si el CrCl < 25 ml/min no se debe sobrepasar 1 g/día después del trasplante (40).

La administración de MMF puede ocasionar anemia, neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. Aunque esta reacción adversa ocurre en menos del 5% de los pacientes tratados, recomienda una estrecha vigilancia de los parámetros hemáticos, en particular si existe una supresión de la función medular. Se debe realizar análisis de sangre una vez a la semana durante el primer mes, dos veces al mes durante el segundo y tercer mes y una vez al mes durante el primer año de tratamiento (33,37).

INFECCIONES.

En los pacientes en tratamiento a largo tiempo con MMF se ha observado que están más predispuestas a cierto tipo de infecciones principalmente de tipo viral como Citomegalovirus (CMV). En estudios en E.U. se ha observado que el aumento en el rango de enfermedad por CMV es directamente proporcional a la dosis que se administra encontrándola principalmente cuando la dosis es de 3g /día, y disminuye con dosis de 2 g/día, aunque hay que tomar en cuenta que estas observaciones se han hecho en pacientes pos- trasplantados en donde también influyen factores como la edad mayor del donador y la falla crónica del injerto.

También se ha descrito reciente en pacientes postrasplantados un aumento de la presencia de virus BK principalmente en los receptores, encontrándose dicha asociación entre falla crónica y disfunción del injerto en 1-8% de los pacientes pos trasplantados y provocando en hasta la mitad de ellos la pérdida del trasplante. Hay descripciones de casos de varicela en este tipo de pacientes. Se ha tratado de demostrar si hay aumento de infecciones micóticas, un estudio de Meier-Kriesche encontraron al analizar a población geriátrica que existía un aumento de estas sin reportar el sitio de las mismas (41).

Escala de EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtzke).

Es una escala realizada en 1955 por John Kurtzke, y ampliada en 1983, con última modificación en 1992. Su uso es muy popular para la esclerosis múltiple, utilizada en pacientes con NMO. Incluyen 7 ítems asignándoles la puntuación correspondiente: Piramidal (1-6), Cerebelo (1-6), Tronco del encéfalo (1-6), Sensibilidad (1-6), Visión (1-6), Funciones mentales (1-6) y Vejiga e intestino (1-7). Calificándose de 0 sin anomalía neurológica a 10 que es muerte por la patología (42).

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

En lo referente al tratamiento con MMF de la Neuromielitis óptica existe poca bibliografía a este respecto, la utilidad es basada en el hecho de su efecto en otras patologías teniendo incluso equivalencia con tratamientos como ciclofosfamida pero sin tantos efectos colaterales (26).

Fue en el 2006 cuando Falcini y colaboradores, reportan el caso de una paciente de 9 años con NMO tratada en 2001 con esteroide pero con fractura patológica vertebral, motivo por el cual se redujo la dosis de esteroide a 0.5 mg/kg/día y se dió manejo con azatioprina a 2.5 mg/kg/día pero aún experimentando 2 recaídas con neuritis óptica y deterioro de la agudeza visual; iniciando a los 16 meses del diagnóstico en 2003 con MMF a dosis de 2 g/día sin presentar recaídas sobre el seguimiento a 2 años asociado con mejoría clínica (43).

Revisando la literatura no existe descripción exacta de su uso, la serie más grande registrada sobre este medicamento se encuentra en la literatura brasileña en donde se dió seguimiento por parte de Jacob y colaboradores a 24 pacientes publicando en el 2009 sus datos en PUBMED. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de MMF en NMO. El diseño del estudio fue serie de casos retrospectiva con seguimiento telefónico y revisión de los records de la Clínica Mayo de todos los pacientes con neuromielitis óptica (aplicando los criterios diagnósticos del 2006) o desórdenes con espectro de NMO (pacientes seropositivos IgG-NMO con neuritis óptica o mielitis transversa longitudinal extensa), quienes estuvieran bajo tratamiento con MMF desde junio de 1999 hasta junio de 2006.

La dosis media usada fue de 2000 mg por día (rango de 750-3000 mg/día). La duración media de tratamiento fue de 27.4 meses (rango 1-89 meses). Al final de la revisión, 19 pacientes (79%) continuaron el tratamiento con MMF, 5 pacientes (21%) descontinuaron la droga después de un intervalo de 16 meses (rango de 1-54 meses). Con score de EDSS de 6 puntos al inicio del tratamiento y 5.5 al final del tratamiento. Los efectos adversos que presentaron con el medicamentos fueron: dolor de cabeza (n=1), constipación(n=1), ansiedad (n=1), caída de cabello(n=1), diarrea y dolor abdominal (n=1), conteo bajo de glóbulos blancos (n=1) que requirió discontinuación del medicamento. Como parte de este estudio se concluyó que en los pacientes de esta clínica mejoraron los rangos de recaídas en 19 pacientes (79%) y lograron una estabilización o reducción de la discapacidad en 22 de los 24 pacientes (91%) (44).

En la revisión de la literatura, en las Guía Europea del manejo de Neuromielitis óptica del 2010 se hace mención de estos 2 artículos para sustentar el manejo de esta patología con el MMF, haciendo mención que es el tratamiento de elección cuando la azatioprina no es tolerada (26).

En revisiones de NMO realizadas en el 2012 también se hace mención del tratamiento con MMF y la sustentación del manejo es igualmente basado en estos 2 artículos.

2. Justificación

La NMO es una enfermedad desmielinizante que produce NO y MT, presentando periodos de recaídas o periodos de ataque de meses o años, seguidos de periodos de remisión e incluso mejoría parcial. Existiendo en la literatura reportes de casos en los cuales los pacientes tienen múltiples recaídas comprometiendo su funcionalidad produciendo discapacidad importante.

El tratamiento tiene 2 objetivos disminuir los daños en los ataques agudos, para lo cual se usan los esteroides intravenosos o plasmaféresis; y evitar las recaídas con las distintas terapias inmunosupresoras.

Los múltiples tratamientos inmunosupresores han demostrado eficacia variable en disminuir el número de recaídas.

Respecto al micofenolato de mofetilo es un medicamento que se usó por primera vez en 2006 en una paciente pediátrica en quien se habían presentado recaídas a pesar del manejo con azatioprina y además con el uso de esteroide presentó fractura vertebral, y con la introducción de este medicamento se logró la remisión sostenida por 2 años.

Respecto al mecanismo de acción de este medicamento es inhibidor reversible de la enzima monofosfato de inosina que está involucrado en la síntesis de nucleótidos de guanosina, de la cual dependen los linfocitos T y B para poder proliferar. Por lo tanto al bloquear ambos tipos de linfocitos inhibe tanto la proliferación de linfocitos B productores de anticuerpos AQP-4 así como disminuye la proliferación de linfocitos TCD4, y de esta manera controlar la respuesta autoinmune, sin embargo, este es el modelo teórico que se plantea.

Respecto a la eficacia de este medicamento revisando la literatura de Pubmed solo se encuentra un estudio retrospectivo de 24 pacientes en los cuales se valoró la eficacia del tratamiento.

En nuestra institución este medicamento se ha autorizado para el manejo de la neuromielitis óptica motivo por el cual es pertinente describir la efectividad del mismo en nuestra población y de esa forma ver si existe la misma correlación con lo publicado en la literatura médica, y con ello ver la factibilidad del tratamiento en nuestro unidad.

3. Planteamiento del problema.

En nuestra unidad la NMO es una patología que se ha diagnosticado con más frecuencia.

Esta enfermedad produce importante discapacidad generando gastos importantes a nivel institucional, tanto por el gasto mismo del manejo de mantenimiento de la patología y lo que es más para el manejo de las recaídas que requieren manejo hospitalario generando tanto costos de medicamento como gastos de cama día del paciente.

Por otra parte esta patología genera un impacto sobre la funcionalidad del paciente teniendo repercusión en la calidad de vida del paciente y sobre el núcleo familiar al ser estos pacientes dependientes de la misma.

Por lo que es necesario en este tipo de pacientes tenga un tratamiento que reduzca el número de recaídas y produzca mejoría en la funcionalidad de los pacientes.

Por la fisiopatología tan compleja no se ha logrado establecer cuál es la mejor opción terapéutica.

El uso de esteroide intravenoso así como el uso de plasmaféresis para los ataques agudos son los tratamientos de elección, sin embargo, para el tratamiento de mantenimiento las diversas terapias inmunosupresoras han mostrado datos muy diversos respecto a su eficacia.

En nuestra unidad es relativamente nueva la introducción el manejo de la NMO con el micofenolato de mofetilo. En la literatura existe poca referencia acerca de la efectividad así como efectos de la misma en este tipo de pacientes, de hecho muchos tratamientos han sido en base a observaciones realizadas en EM.

Surgiendo el interés por describir la efectividad de este fármaco en nuestra población por el impacto psicosocial que tiene la NMO en nuestros pacientes así como los costos que genera por las recaídas.

4. Pregunta científica

¿Es eficaz el micofenolato de mofetilo en el tratamiento de los pacientes con Neuromielitis Óptica?

5. Hipótesis

5.1 Hipótesis alternativa

El uso de micofenolato de mofetilo es eficaz en el tratamiento de los pacientes con Neuromielitis óptica.

5.2 Hipótesis nula

El uso de micofenolato de mofetilo no es eficaz en el tratamiento los pacientes con neuromielitis óptica.

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

Describir la eficacia del micofenolato de mofetilo en los pacientes con neuromielitis óptica

6.2 Objetivos Específicos

Describir el número de recaídas en pacientes con neuromielitis óptica bajo tratamiento con micofenolato de mofetilo

Comparar el puntaje de la escala de EDSS en los pacientes con neuromielitis óptica bajo antes y con tratamiento con micofenolato de mofetilo

Comparar conteo de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y hemoglobina basal y de control en pacientes con NMO.

Determinar la presencia de infecciones oportunistas así como infecciones severas que ameriten manejo hospitalario en pacientes bajo tratamiento con MMF.

Determinar el manejo con terapia inmunosupresora previa.

7. Material y métodos

7.1 Diseño del estudio

7.1.1 Tipo de estudio Descriptivo

7.1.2 Características del estudio

- Por tipo de participación del investigador es observacional
- Por la temporalidad es longitudinal
- Por la direccionalidad es retrospectivo
- Es un estudio unicéntrico
- Por la información obtenida es retrolectivo

7.2 Ubicación en espacio y tiempo

6.2.1 En este trabajo se analizaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de NMO bajo tratamiento con MMF pertenecientes a la clínica de enfermedades desmielinizantes del hospital UMAE San José, Puebla abarcando el periodo desde el inicio del consumo de MMF hasta julio de 2014.

7.3 Universo de trabajo

7.3.1 Población fuente

Pacientes del Hospital Centro Medico de Especialidades CMN UMAE “Manuel Ávila Camacho”

7.3.2 Población elegible: En este trabajo se estudiaron a los pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos para neuromielitis óptica bajo tratamiento con micofenolato de mofetilo, analizados desde el inicio de su tratamiento hasta la fecha de recolección de datos julio 2014.

7.4 Criterios de selección

7.4.1 Criterios de inclusión

- Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de Neuromielitis óptica de acuerdo a los criterios diagnósticos
- Estar bajo tratamiento con MMF
- Expediente clínico disponible y analizado

7.4.2 Criterios de exclusión

- Se excluyó a pacientes que analizando el expediente no cumplieron con los criterios diagnósticos para NMO
- No haber estado en tratamiento con MMF
- Pacientes que no tuvieron expediente disponible para poder realizar la obtención de las variables

7.4.3 Criterios de eliminación

- Se eliminaron a aquellos pacientes que sus expedientes se extraviaron
- Se eliminaron a aquellos pacientes que no se justificó el diagnóstico

7.5 Estrategia de muestreo

7.5.1 Tamaño de la muestra

Fue de acuerdo a conveniencia del investigador y población disponible de nuestra unidad en el periodo de tiempo descrito

7.5.2 Tipo de muestreo

Muestra probabilística

7.6 Variables y escala de medición

7.6.1 Variable independiente

El uso de micofenolato de mofetilo en el paciente con neuromielitis óptica

Variables dependientes

Las variables dependientes en el estudio fueron los objetivos que se analizaron como fueron: el número de recaídas, la capacidad funcional, las diversas manifestaciones hematológicas por efecto de consumo del medicamento, así como los efectos secundarios por el fármaco.

Una variable importante medida fue el rango de infecciones severas que condujeron a hospitalización o a la presencia de infecciones oportunistas.

7.6.2 Definiciones conceptuales y operacionales

Edad

Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido a partir del nacimiento.

Definición operacional: Años cumplidos que tiene al momento del registro.

Género

Definición conceptual: Categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece.

Definición operacional: Característica física que diferencian a un hombre o mujer.

Recaída

Conceptual: Es aquella situación en la que un paciente se ve afectado, durante el periodo de convalecencia de una enfermedad, nuevamente por los síntomas de la misma.

Operacional: Presencia de repetición de la enfermedad en el paciente.

Eficacia

Conceptual: Capacidad para obrar o para conseguir un resultado determinado

Operacional: Valorar el resultado de lo estudiado.

Escala de EDSS

Conceptual: Escala avalado para medir la discapacidad en EM y NMO.

Operacional: Escala que mide la disminución de la funcionalidad en NMO.

Infecciones oportunistas

Conceptual: Enfermedad causada por un patógeno que normalmente no afecta a las personas con sistema inmune intacto.

Operacional: infección por virus, bacterias o parásitos en organismos con defensas bajas.

Fármaco inmunosupresor:

Conceptual: Fármaco capaz de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno

Operacional: medicamento que disminuye las defensas del organismo.

Citometría Hemática

Conceptual: es la medición y reporte de los componentes celulares de la sangre.

Operacional: examen de laboratorio que cuantifica las células que componen la sangre.

Retinopatía diabética:

Conceptual: cambios secundarios debidos a un factor de crecimiento endotelial, producidos por múltiples cambios celulares en la retina secundarios al daño por descontrol glucémico crónico.

Operacional: Cambios debido a descontrol metabólico en los vasos del ojo.

Retinopatía hipertensiva:

Conceptual: enfermedad relacionada con la hipertensión arterial sistémica con daño en la retina, relacionada directamente con el descontrol metabólico y duración de la enfermedad.

Operacional: lesión en retina por daño en vasos sanguíneos en pacientes hipertensos.

Traumatismo

Conceptual: lesión o daño de los tejidos orgánicos de los huesos producido por algún tipo de violencia externa, como un golpe, torcedura u otra circunstancia.

Operacional: golpe por algún agente externo en tejidos o huesos.

7.6.3 Tabla de variables

Cuadro 1. Variables de Población

Variable	Tipo	Escala	Unidad de Medición
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
Género	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino / Femenino

Cuadro 2. Variables de Estudio

	Variable	Tipo	Escala	Unidad de Medición	
	Ataque agudo de la enfermedad	Recaída	Cuantitativa	Discreta	Numero de recaídas
	Capacidad funcional	Score de EDSS	Cuantitativa	Discreta	0-10 puntos
	Afección de sistema hematopoyético	Conteo de glóbulos blancos, eritrocitos, plaquetas	Cuantitativa	Discreta	Conteo total de leucocitos
	Inmunodepresión	Infecciones oportunistas o severas	Cuantitativa	Discreta	Número de infecciones
	Fármacos inmunosupresores previos	Fármacos inmunosupresores	Cualitativa	Dicotómica a nominal	Si/No

Cuadro 3. Variables confusoras

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición
Retinopatía diabética	Cualitativa	Dicotómica nominal	Presente / Ausente
Retinopatía hipertensiva	Cualitativa	Dicotómica nominal	Si / No
Traumatismos en columna previos	Cualitativa	Dicotómica Nominal	Si /No

Cuadro 4. Escala de EDSS

Piramidal	Cerebelo	Tronco del Encéfalo	Sensibilidad	Vision	Funciones mentales	Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).
1 Normal	1. Normal	1 Normal	1 Normal	1 Normal	1 Normal	1 Función normal
2 Signos anormales sin incapacidad	2 Signos anormales sin incapacidad	2 Solamente signos	2 Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades	2 Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30	2 Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS)	2 Ligero titubeo, urgencia o retención
3 Incapacidad mínima	3 Ligera ataxia	3 Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad	3 Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros	3 El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59	3 Ligera alteración cognitiva	3 Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente
4 Paraparesia o hemiparesia leve o moderada.	4 Moderada ataxia de los miembros o tronco	4 Nistagmus intenso; parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares	4 Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros	4 El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99	4 Moderada alteración cognitiva	4 Incontinencia < semanal
5 Paraparesia o hemiparesia grave, Monoplejía o cuadriparesia moderada	5 Ataxia Intensa de todos los miembros	5 Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad	5 Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros	5 Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior	5 Marcada alteración cognitiva	5 Incontinencia > semanal pero no a diario
6 Paraplejía o hemiplejía, Cuadriparesia	6 Incapacidad de realizar movimientos por la ataxia	6 Incapacidad para hablar o tragar	6 Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o dolor y/o pérdida del sentido	6 Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos	6 Demencia o síndrome crónico	6 Ningún control intestinal
	Se agrega un punto tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba		7 Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza	Añadir 1 tras la puntuación en los grados 0-5 si existe patidez temporal	7 Catéter vesical	7 Grado 5 intestinal más grado 5 de distensión vesical

Fuente: Principios de Med. Interna Harrison.

Puntaje de escala de EDSS

0.0= Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).

1.0= Ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.

1.5= Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.

2.0= Incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).

2.5= Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).

3.0 = Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.

3.5= Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.

4.0 = Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

4.5= Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

5.0= Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.

5.5= Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6.0= Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

6.5= Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.

7.0= Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

7.5= Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.

8.0= Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de

las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

8.5= Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.

9.0= Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.

9.5= Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.

10= Muerte por esclerosis múltiple.

7.7 Recolección de la información

7.7.1 Fuente de información: expedientes clínicos de UMAE

7.7.2 Instrumento de medición: hoja de recolección de datos

7.8 Técnica y procedimiento

Se revisaron los expedientes en julio de 2014 en archivo clínico de nuestra unidad para proceder a la captura de datos.

Se realizó el vaciamiento en la hoja de recolección con la revisión de cada expediente con su escala de EDSS obtenido de cada cita de control del paciente. Para las recaídas se analizaron los expedientes durante todo el periodo verificando hospitalizaciones o infecciones oportunistas.

Se registraron los laboratorios con los cuales acudió el paciente para ver las alteraciones en la biometría hemática al inicio del consumo de MMF y los controles estando bajo tratamiento.

7.9 Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de dispersión para variables poblacionales; para las variables de estudio cuantitativas se utilizó prueba no paramétrica con prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

7.10 Logística

7.10.1 Recursos

7.10.1.1 Recursos humanos

- Investigador
- Asesores expertos

7.10.1.2 Recursos Materiales

- Expedientes clínicos
- Material bibliográfico recolectado
- Papelería (hojas de recolección de catos), copias
- Equipo de computo
- Paquete de análisis estadístico

7.10.1.3 Recursos financieros

- Propios del investigador
- Los utilizados durante el tratamiento de los pacientes aportado por la unidad

7.11 Consideraciones éticas

El presente protocolo de ajustó a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y al código de Helsinki de 1975 y modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio.

8.Resultados

El estudio fue realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) San José en el mes de julio de 2014, revisando retrospectivamente los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de NMO.

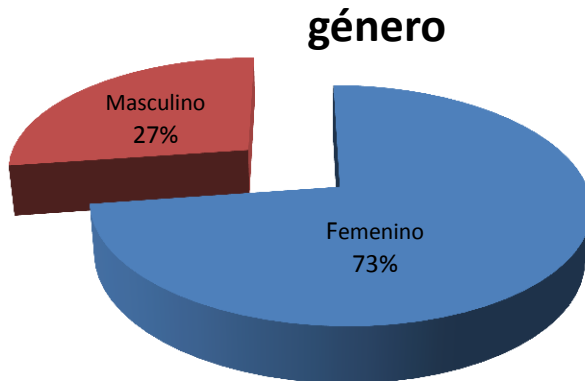
Edad.

Se estudiaron 22 pacientes con edades de 21 años a 55 años, obteniendo una media de edad de 41 años con una desviación estándar de 10.4243 y un coeficiente de variación de 25.4252.

Género.

En cuanto al género, 16 pacientes fueron del sexo femenino (73%) y 6 fueron del sexo masculino (27%), con una desviación estándar de 0.4558 y un coeficiente de variación de 35.8162.

Gráfica 1. Género de los pacientes con NMO

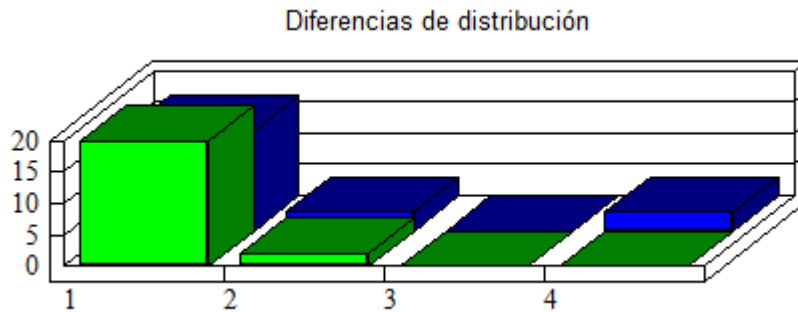


Fuente. Expedientes clínicos.

Recaídas.

Analizando las recaídas de inicio se obtuvo un promedio de recaídas antes de tratamiento con MMF de 1.545, con una desviación estándar de 2.3038; el promedio de recaídas con el tratamiento fue 0.4545, con una desviación estándar de 0.9117. Al analizar la comparación de recaídas con prueba de rangos con signo de Wilcoxon de datos correlacionados se obtuvo una T de 14, con $Z = -2.2014$, con un valor de $p = 0.0277$ con significancia estadística.

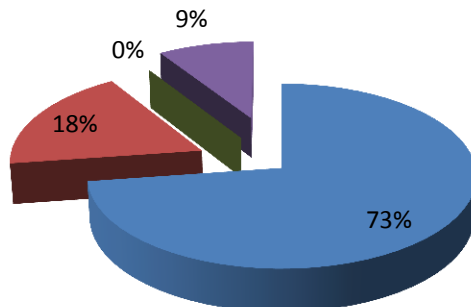
Gráfica 2. Recaídas antes y con el tratamiento con MMF en pacientes con NMO.



Brotos.

En el rubro de recaídas o brotes con el tratamiento con MMF 6 pacientes presentaron recaída, 2 de ellos presentaron 3 y los otros 4 presentaron 1 recaída, encontrándose un promedio de recaídas de 0.4545 con una desviación estándar de 0.9117 y un coeficiente de variación de 200.5706.

Gráfica 3. Recaída o brote con MMF



- 1 (0.0 0.75)
- 2 (0.75 1.5)
- 3 (1.5 2.25)
- 4 (2.25 3.0)

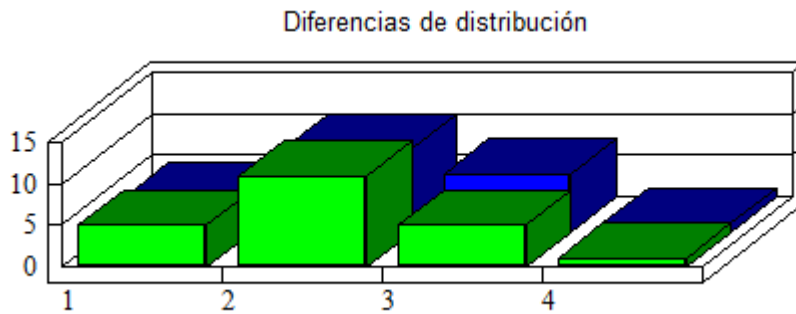
Fuente. Expediente clínico

EDDSS.

El puntaje de EDSS antes de inicio de tratamiento promedio fue de 4.7955, con una desviación estándar de 0.3998; el puntaje de EDSS de control con tratamiento con MMF fue de 4.3409, con una desviación estándar de 0.4166.

Para el análisis comparativo se aplicó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para datos correlacionados con resultado de $T = 3.0$, $Z = -2.8241$ y una $p = 0.0047$, con significancia estadística.

Gráfica 4. Análisis con Prueba rangos con signo de Wilcoxon para datos correlacionados de EDSS de inicio y control de tratamiento de pacientes con NMO.

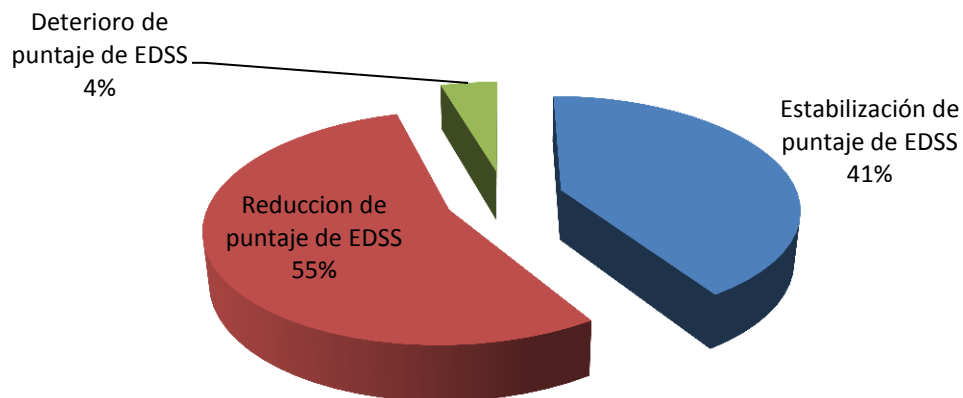


Fuente. Expediente clínico

Respuesta a tratamiento.

Se realizó la agrupación de pacientes de acuerdo a respuesta a tratamiento acorde al puntaje de EDSS encontrándose deterioro en 4%, estabilización de 41% y una reducción en 55%, con una desviación estándar de 0.5811 y un coeficiente de variación de 24.5845.

Gráfica 5. Respuesta a tratamiento de acuerdo a puntaje de score de EDSS



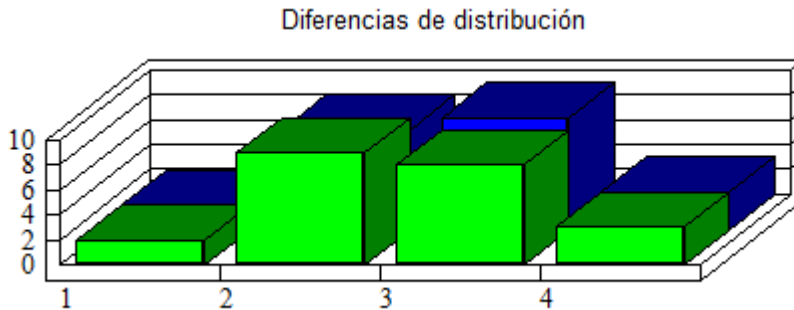
Fuente: Expedientes clínicos

Hemoglobina.

El promedio de hemoglobina pre tratamiento fue de 14.0545, con una desviación estándar de 1.3707; el promedio de hemoglobina de control de tratamiento fue de 14.1227, con una desviación estándar de 1.5458.

Se realizó el análisis estadístico aplicando prueba de signo de Wilcoxon para datos correlacionados encontrándose una $T= 117.5$, $Z=- 0.2922$ y una $p= 0.7701$, sin encontrarse significancia estadística.

Gráfica 6. Hemoglobina de inicio y control de tratamiento con MMF (diferencia de distribución y promedios)



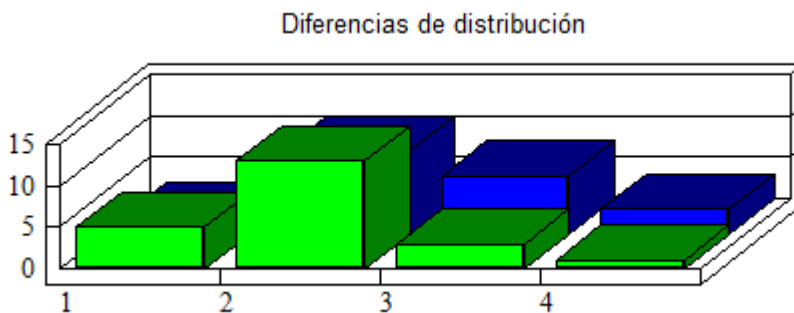
Fuente: Expedientes clínicos

Leucocitos.

El promedio de conteo de leucocitos pre tratamiento fue de 8161.8182, con una desviación estándar de 2385.7267; con promedio de leucocitos de control de 6473.6364, una desviación estándar de 2059.0001.

El conteo de leucocitos se analizó con prueba de rangos con signo de Wilcoxon para datos correlacionados de ambos resultados encontrándose una $T = 40.5$, una $Z= -2.792$ con un valor de $p= 0.0052$ el cual fue significativo estadísticamente.

Gráfica 7. Leucocitos totales de inicio y control de tratamiento con MMF (diferencias de distribución y promedios)



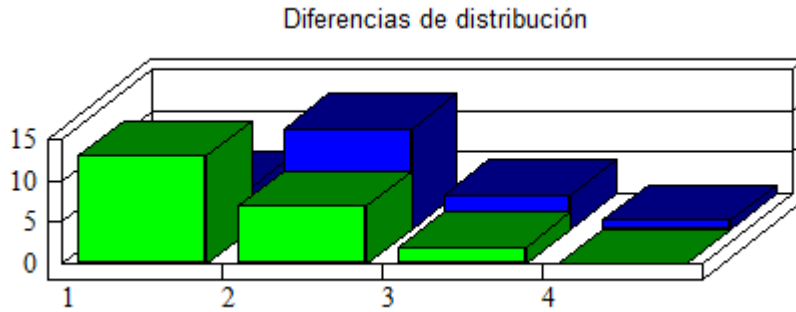
Fuente. Expedientes clínicos.

Neutrófilos.

El conteo de neutrófilos pre tratamiento fue de 5669.545, con una desviación estándar de 2344.9266; con un conteo promedio de control de 4035.9091 y una desviación estándar de 1771.8289. Estos fueron analizados con prueba de rangos

con signo de Wilcoxon para datos correlacionados encontrándose una $T= 33$, $Z= -0.035$ y un valor de $p= 0.0024$ con significancia estadística.

Gráfica 8. Neutrófilos de inicio y control de tratamiento con MMF (diferencias de distribución y promedios)

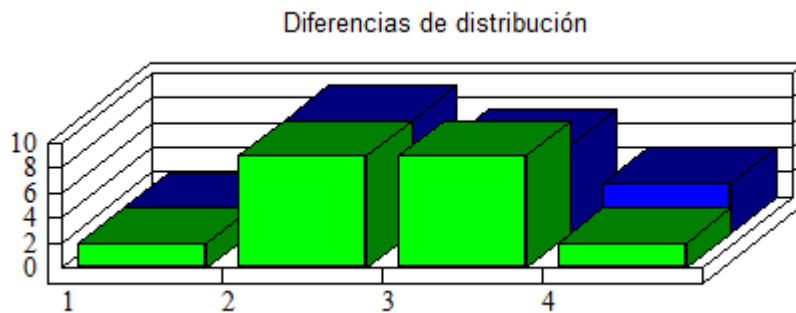


Fuente: Expedientes clínicos

Linfocitos.

El promedio de linfocitos pre- tratamiento fue de 1915.9091, con una desviación estándar de 774.3855; con control de tratamiento de 1814 y una desviación estándar de 650.463. Al aplicar prueba de rangos con signo de Wilcoxon para datos correlacionados a los linfocitos de inicio y control de tratamiento con MMF se encontró una $T= 95.5$, $Z = -1.0064$ y un valor de $p= 0.3142$ no encontrándose significancia.

Gráfica 9. Linfocitos de inicio y control de tratamiento con MMF (diferencias de distribución y promedios)

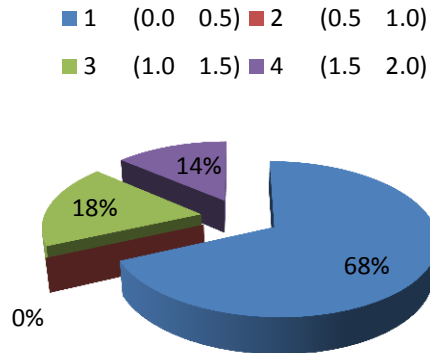


Fuente: Expedientes clínicos

Infecciones.

Durante el consumo de MMF se encontraron 10 eventos de infecciones en 7 pacientes, con un promedio de infecciones de 0.4545, una desviación estándar de 0.7385 y un coeficiente de variación de 162.4808.

Gráfica 10. Infecciones durante el manejo con MMF



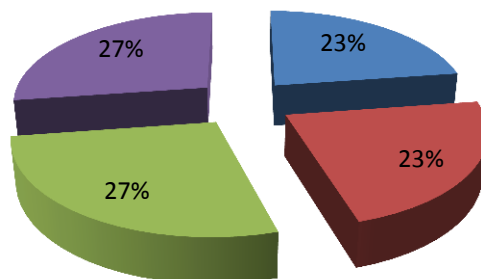
Fuente: Expedientes clínicos

Inmunosupresores previos.

Respecto al consumo de inmunosupresores previos 5 (23%) se encontraron sin antecedente de consumo del mismo, 5(23%) fueron manejados con 1 inmunosupresor, 6(27%) tuvieron antecedente de consumo de 2 inmunosupresores y 6(27%) con más de 3 inmunosupresores. Con un promedio de consumo de 1.6818, desviación estándar de 1.2868 y un coeficiente de variación de 76.5122.

Gráfica 11. Número de inmunosupresores previos

■ 1 (0.0 1.0) ■ 2 (1.0 2.0) ■ 3 (2.0 3.0) ■ 4 (3.0 4.0)



Fuente: Expedientes clínicos

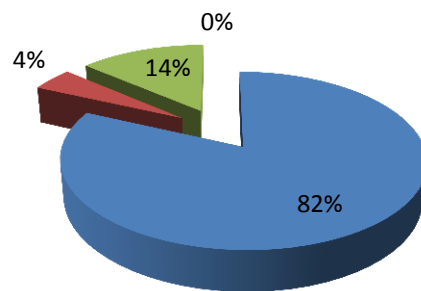
Patología previa (variables confusoras).

Se encontró que 18 (82%) de los pacientes no tuvieron antecedente de patología previa en SNC, columna u ocular; 1(4%) tuvo antecedente de Traumatismo craneoencefálico (TCE) y 3(14%) tuvieron antecedente de procedimiento quirúrgico a nivel de SNC o columna. La desviación estándar fue de 0.7162 con un coeficiente de variación de 54.3348.

Gráfica 13. Gráfica de variables confusoras

Variables confusoras

- Sin presencia de patología neurológica previa
- TCE
- Cirugía a nivel de columna y/o SNC
- Trastorno en retina por patología previa



Fuente: Expedientes clínicos

9. Discusión.

En la literatura existe un número reducido de publicaciones respecto a la eficacia de los tratamientos inmunosupresores por la reciente caracterización de la NMO como una entidad diferente a la EM. En la NMO en el periodo que no existen recaídas no hay progresión del deterioro neurológico, a diferencia de lo observado en la EM, de ahí la necesidad de tener un tratamiento inmunosupresor eficaz para evitar la discapacidad de los pacientes.

Para la realización de este estudio se revisaron expedientes clínicos de los pacientes con NMO, encontrándose un total de 22 expedientes de pacientes con NMO que cumplieron con los criterios de inclusión. Se eliminaron un total de 5 expedientes clínicos por las siguientes razones: un expediente no se encontró en archivo a pesar de la búsqueda exhaustiva del mismo, tres expedientes no tuvieron la presencia de laboratorios y el último expediente fue de un paciente de NMO que se encontraba en manejo con Rituximab.

Respecto a las características de nuestra población concuerda con la descrita en la literatura, encontrándose edades de 21 a 55 años, con una media de edad de 41 años. Respecto al sexo fue más frecuente en el sexo femenino con respecto al masculino 3:1 (2).

Con respecto a las variables de estudio se analizaron las recaídas; encontrándose que 6 pacientes las presentaron (un total de 10), con un promedio de 0.45 de recaídas, resultado que es favorable comparándolo con reportes como el realizado Sellner y colaboradores (29) los cuales utilizaron rituximab obteniendo una tasa de recaídas de 1.7. Respecto a lo realizado de Jacob en 2009 con tratamiento con MMF (43) su rango de recaídas fue de 0.09.

Al realizar el análisis comparativo de recaídas antes de tratamiento y con manejo con MMF encontramos una $p= 0.0277$ lo cual tuvo significancia estadística, menor comparada con la de Jacob y colaboradores $p= 0.001$ (43).

La discapacidad analizada en el estudio con el puntaje de EDSS usando la prueba de Wilcoxon al inicio de tratamiento y a la fecha de realización del estudio se obtuvo una $p=0.0047$ obteniéndose significancia estadística, explicando una mejoría con el uso de MMF. El puntaje de EDSS en cuanto al deterioro estuvo presente en 4% de los pacientes, estabilización en 41% y una mejoría en 55%, comparado este resultado con el obtenido por Jacob y colaboradores quienes en sus resultados encontraron una mejoría o estabilización de la enfermedad en 91% de sus pacientes (43), cercano al 96% observado en nuestros pacientes.

En la literatura está escrito que en un 5% de los pacientes bajo tratamiento con MMF pueden presentar anemia, leucopenia y neutropenia (32). En el estudio se analizaron los cambios en dichos parámetros basales al inicio de tratamiento y el control del mismo: la comparación de los valores de hemoglobina resultaron con un valor de p de 0.7701 la cual no fue significativa. En cuanto a los valores comparados de leucocitos se encontró una p de 0.0052 la cual fue estadísticamente significativa, revisando estudios previos como el de Jacob y colaboradores (43) reportaron como efecto adverso la presencia en 1 de sus 19 pacientes de conteo bajo de leucocitos En el estudio realizado por Weinstock y colaboradores al analizar el efecto de la mitoxantrona reportaron (30) como efecto adverso leucopenia la cual la describieron con recuperación a los 3 meses.

Analizando el estudio, el conteo comparativo de neutrófilos encontramos una p de 0.0024 con significancia estadística; el valor de linfocitos obtuvimos una p de 0.3142 sin significancia, en el estudio de Jacob y colaboradores en 2009 solo describieron disminución del conteo de leucocitos, resultado de inhibir la enzima deshidrogenasa de monofosfato de inosina indispensable para la proliferación de las células B y T (32). El estudio realizado por Kim y colaboradores observaron que la mitoxantrona tiene predisposición por disminuir el conteo de linfocitos B medidos a través de citometría de flujo (30).

Las infecciones con el manejo con MMF promediaron 0.45 infecciones tales como infecciones de vías urinarias, infecciones de vías respiratorias bajas, un proceso neumónico; lo cual consideramos es un aspecto importante ya que son fármacos que disminuyen el sistema inmunológico. En el seguimiento de Jacob y colaboradores no se realizó la valoración de este aspecto.

Al momento del estudio los pacientes se encontraban en manejo con monoterapia con MMF, del total de los 22 pacientes el 23% no habían recibido medicación inmunosupresora previa, el resto ya tenían el antecedente de haber consumido medicación previa considerándose el cambio por falta de respuesta a tratamiento y quedando con monoterapia con MMF, a diferencia del análisis realizado por Jacob y colaboradores (43) quienes tuvieron que realizar un análisis de subgrupo para los pacientes que solo tuvieran manejo con MMF.

En el estudio se revisaron patologías que pudieran confundir el análisis, en nuestro caso 18 (82%) pacientes no tuvieron antecedente de patología previa, solo 1 (4%) tenía antecedente de TCE y 3 (14%) tenían antecedente de cirugía de columna, padecimiento que fueron descartados como causante de la sintomatología neurológica; esto se revisó para evitar que nuestro estudio perdiera validez por patologías agregadas.

Las diferencias entre los datos obtenidos en el número de recaídas en el estudio fue de 0.45, mayor comparadas con los de Jacob y colaboradores (43) de 0.09 debido a que la población estudiada usaban inmunosupresores concomitantes, y otro factor fue el origen de la población ya que al ser diferentes etnias la respuesta al MMF puede variar, por lo que sus cifras reales de recaídas con monoterapia fue de 0.24, dato próximo a lo obtenido en el estudio realizado.

En el estudio la discapacidad fue de un puntaje promedio al inicio de tratamiento de 4.7 y control de tratamiento de 4.34, puntaje que fue menor al obtenido por Jacob y colaboradores que fue de 6 al inicio y de 5.5 de control, sus resultados de ellos pudieron haber tenido más significancia al haber mejoría en la escala de EDSS por su mayor discapacidad además del uso de inmunosupresores concomitantes. Esto permite al estudio realizado dar mayor impacto, ya que con monoterapia de MMF se obtuvo un 96% de estabilización y mejoría comparado con 91% de los pacientes del estudio de Jacob y colaboradores quienes tuvieron en su población uso inmunosupresores concomitantes.

En los cambios en la biometría hemática se encontró un descenso de leucocitos totales a expensas de los neutrófilos, difiriendo de lo descrito de la literatura en donde el descenso es a expensas de linfocitos (32), este hallazgo podría explicarse debido a que el estudio realizado fue revisando expedientes clínicos lo cual pudo haber pasado por alto la presencia de respuesta inflamatoria sistémica que como sabemos produce elevación de neutrófilos, y al iniciar el manejo

inmunosupresor y disminuir la respuesta inflamatoria sistémica en consecuencia se presentó el descenso de neutrófilos, al analizar los laboratorios solo un paciente presentó descenso de leucocitos por debajo de mil y ambos conteos de neutrófilos y linfocitos se encontraron debajo de lo normal, sin embargo, dicho conteo estaba bajo desde el inicio de tratamiento con MMF, y al ver el resto de los resultados el descenso no fue marcado a excepción de lo ya comentado.

El promedio de infecciones fue de 0.45 por paciente, al revisar los datos las infecciones se presentaron en pacientes que tenían conteos normales de neutrófilos y linfocitos, lo cual comparado a lo observado con otros estudios como el realizado con mitoxantrona en el cual se observó que a pesar de experimentar neutropenia no estuvo relacionado con infecciones severas, solo requiriéndose profilaxis con antibiótico en un paciente con infección de vías urinarias recurrente (30) ; y en el caso de rituximab, Pellkofer y colaboradores observaron reactivación de infecciones previas como tuberculosis, herpes virus, etc. Concluyéndose que en el estudio realizado los procesos infecciosos no estuvieron directamente relacionados con el descenso en el conteo de leucocitos totales.

El estudio es a favor del MMF ya que se observaron tasas elevadas de mejoría y estabilización del puntaje de EDSS del 96% de nuestros pacientes, lo cual es importante en cuanto a la funcionalidad, el promedio de recaídas fue bajo de 0.45 por paciente lo cual como fue comentado en el texto es fundamental ya que es un objetivo del tratamiento, ya que a diferencia de lo observado en EM en lo cual en los periodos inter ataque en la NMO no hay deterioro de la capacidad funcional.

Las limitaciones que tuvo nuestro estudio es que fue un estudio retrospectivo, unicéntrico y descriptivo. En consecuencia los datos obtenidos se basaron en lo obtenido de los expediente clínicos y en mediciones no realizadas de manera periódica. Otra limitación fue el periodo de tratamiento de 17.27 meses en promedio, 10 meses menor que el realizado por Jacob y colaboradores.

Por lo cual proponemos, para futuros estudios se realicen estudios prospectivos controlados, analíticos, longitudinales, multicéntricos para valorar la eficacia del MMF. Una propuesta más es el realizar estudios comparativos entre los diferentes inmunosupresores para ver cuál es más eficaz. También se requieren estudios de mayor tiempo de seguimiento para poder valorar si hay aumento del riesgo de aparición de algunas otras patologías como neoplasias o simplemente manifestación de efectos tóxicos o adversos a mayor duración de tratamiento.

10 Conclusión

El MMF es eficaz en el tratamiento de los pacientes con NMO ya que existió significancia estadística respecto a la disminución de recaídas y la mejoría en el puntaje de discapacidad (EDSS).

El MMF redujo el conteo de leucocitos totales a expensas de neutrófilos con significancia estadística, sin embargo, en ningún caso se presentó neutropenia severa y no hubo relación con el aumento de procesos infecciosos severos.

El MMF no disminuye de forma importante la cantidad de Hemoglobina de los pacientes.

El MMF mejora la calidad de vida de los pacientes así como menor dependencia de los familiares.

El MMF es eficaz como monoterapia inmunosupresora por lo cual disminuye los costos de tratamiento.

11 Bibliografía

1. García JM, Guzmán J. Catástrofes neurológicas por enfermedades desmielinizantes. *Neurol* 2010;25 :30-36
2. Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R, et al. Neuromielitis óptica: actualización clínica. *Rev Neurol* 2010; 51: 289-294
3. Rodríguez A I, Gil D, Restrepo JF, Gamarra AI. Historia de la Enfermedad de Devic. *Rev Colom Reum* 2011; 18: 271-284
4. Jarius S, Wildeman B. The history of neuromyelitis óptica. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 8
5. Álvarez A. Neuromielitis óptica. Patología, Diagnóstico y tratamiento en siglo XXI. *Rev Bosque* 2012; volumen 2: 35-45.
6. Oh J, Levy M. Neuromyelitis Óptica: An Antibody-Mediated Disorder of the Central Nervous System. *Neurol Res Int* 2012 ; 12: 1-13
7. Kim W., Kim S., Kim H., New Insight into Neuromyelitis optica. *J Clin Neurol*; 7: 115-127
8. Brum DG, Luizon MR, Santos AC, Lana-Peixoto MA, Rocha CF, Brito ML, et al. European Ancestry Predominates in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis Patients from Brazil. *PLoS ONE* 2013; 8: 1-10. Ver en <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058925>.
9. Awad A, Stüve O. Idiopathic Myelitis Transversa and Neuromyelitis optica: Clinical Profiles, Pathophysiology and Therapeutics Choices. *Current Neuropharm* 2011: 9; 417-428
10. Sato D, Fujihara K. Atypical presentation of neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:824-828
11. Blanc F, Noblet V, Jung B, Rousseau F, Renard F, Bourre B, et al. White Matter Atrophy and Cognitive Dysfunctions in Neuromyelitis Optica. *PLoS ONE* 2012: 7;1-12. Ver en <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033878>.
12. Phuan P, Ratelade J, Rossi A, Trandtrantip L, Verkman AS. Complement-dependent Cytotoxicity in Neuromyelitis Optica Requires Aquaporin-4 Protein Assembly in Orthogonal Arrays. *J Biol Chem* 2012: 287; 13829-13839
13. Bukhari W, Barnett M, Prain K, Broadley S. Molecular pathogenesis of Neuromyelitis optica. *Int J Mol Sci* 2012, 13, 12970-12993
14. Verkman A S. Aquaporins in Clinical Medicine. *Annu Rev Med.* 2012 ; 63: 303–316
15. Ransohoff R. Illuminating Neuromyelitis optica pathogenesis. *PNAS* 2012; 109(4): 1001-1002
16. Kinoshita M, Nakatsuji Y. Where Do Aquaporina 4 Antibodies Fit in the pathogenesis of Neuromielytis optica?. *Sclerosis Multiple* 2012: 12: 1-6
17. Hinson S, Romero M, Popescu B, Lucchintti C, Fryer J, Wolburg H, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *PNAS* 2012; 109; 1245-1250.
18. Lana Peixoto M, Callegaro D. The Expanded expectrum of neuromyelitis optica- evidences for a new definition. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:807-813

19. Evangelopoulos M E, Koutsis G, Andreadou E, Potagas C, Dimirakopoulos A, Sfagos C. Neuromyelitis Optica Spectrum Disease with Positive Autoimmune Indices: A Case Report and Review of the Literature. *Case reports med*: 2011; 1-4
20. Kister I, Herbert J, Zhou Y and Ge Y. Ultrahigh-Field MR (7 T) Imaging of Brain Lesions in Neuromyelitis Optica. *Multiple Sclerosis Int*:2013; 1-7
21. Rubio H. Mielitis transversa y neuritis óptica bilateral en una paciente con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2012;8:298–301
22. Tan P, Yung Yu W, Umapathi T and Lim S. Severe optic neuritis in a patient with combined neuromyelitis optica spectrum disease and primary Sjögren's syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 2012; 6:401
23. Waters P J, McKeon A, Leite M I. Serologic diagnosis of NMO A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurol* 2012: 2012; 665-171
24. Baez A, Baez M, Kuchkarian V, Schoijedman A, Lozano C, Parera I. Neuromielitis optica con alta expresión de acuaporina-4 y anticuerpos anti acuaporina -4 positivos en suero. *Med Bs As* 2012; 72: 124-127.
25. Sato D, Callegaro D, Lana Peixoto M, et al. Treatment of Neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70(1): 59-66
26. Sellner J, Boggild M, Clanet M. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromielitis óptica. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1019–103
27. Bonan F and Cabre P. Plasma Exchange in Severe Attacks of Neuromyelitis Optica. *Multiple Sclerosis Int* 2012; 1-9
28. Kim S, Kim W, Huh S Y, Lee K, Jung I, Kim H. Clinical Efficacy of Plasmapheresis in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Effects on Circulating Anti-Aquaporin-4 Antibody Levels. *J Clin Neurol* 2013;9:36-42
29. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurol* 2011; 76: 1310-1315
30. Weinstock B, Ramanathan M, Lincoff N, et al. Study of Mitoxantrone for the Treatment of Recurrent Neuromyelitis Óptica (Devic Disease). *Arch Neurol* 2006; 63:957-963
31. Kim S, Kim W, Park M, Sohn E, Li X, Kim H. Efficacy and Safety of Mitoxantrone in patients With Higly Relapsing Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol*; 68: 473-479.
32. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting diseases pattern in seropositive y seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 1-17.
33. Geevasinga N, Wallman L and Katelaris C. Mycophenolate Mofetil; A Review of Indications and Use in a Large Tertiary Hospital. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2005; 4 (4): 159-166
34. Scheubel E, Adamy L and Cardot JM. Mycophenolate Mofetil: Use of a Simple Dissolution Technique to Assess Generic Formulation Differences. *Dissolution Tech* 2012; 1: 1-7
35. Sagcal-Gironella AC, Fukuda T, Wiers K, Cox S, Nelson S, Dina S, et al. Pharmacokinetics and Phrmacodynamics of mycophenolic acid and their

- relation to response to therapy of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40; 307-313
36. Surjushe A, Saple D G. Mycophenolate mofetil. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:180-4
 37. Hiemstra T F, Jones R, Jayne D. Treatment of Primary Systemic Vasculitis with the Inosine Monophosphate Dehydrogenase Inhibitor Mycophenolic Acid. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c1–c10
 38. Naito T. Optimal Immunosuppressive Therapy Based on Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Antimetabolites in Clinical practice. *The Pharmaceutical of Japan* 2010; 130: 1695-1700.
 39. Jeong H and Kaplan B. Therapeutic monitoring of Micophenolate Mophetyl. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2; 184–191.
 40. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m040.htm>. Vademecum micofenolato
 41. Ritter M L and Pirofsky L. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 290–297
 42. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Esclerosis Múltiple y otras Enfermedades Desmielinizantes. *Harrison Principios de Medicina Interna* 18 edición; 2: 3395-3409
 43. Falcini F, Trapani S, Ricci L, Resti M, Simonini G, De Martino M. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheum* 2006;45:913-915.
 44. Jacob A, Matiello M, Winshenker B, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica With Mycophenolate Mofetil. *Arch Neurol* 2009; 66 : 1128-1133

12 Anexos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Numero de afiliación

Edad:

Sexo:

Tiempo de evolución de la enfermedad:

Fecha de diagnóstico:

VARIABLE	INICIO DE TRATAMIENTO	MES DE TRATAMIENTO	3 MESES DE TRATAMIENTO	6 MESES DE TRATAMIENTO
RECAIDA(NUM)				
ESCALA DE EDSS				
SOBREVIVENCIA				
EDAD				
BIOMETRIA				
Hemoglobina				
Leucocitos totales				
Neutrófilos				
Linfocitos				
Efecto adverso				
Infecciones oportunista o hospitalización por enfermedad sistémica				
Medicación concomitante inmunosupresora previa				

Tiempo de inicio de la medicación con Micofenolato de mofetilo:

Tipo de infección oportunista:

Infección severa que amerito hospitalización:

Motivo de suspensión de medicación inmunosupresora previa:

Observación especial:

Escala de EDSS

Piramidal	Cerebelo	Tronco del Encéfalo	Sensibilidad	Visión	Funciones mentales	Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).
1 Normal	1. Normal	1 Normal	1 Normal	1 Normal	1 Normal	1 Función normal
2 Signos anormales sin incapacidad	2 Signos anormales sin incapacidad	2 Solamente signos	2 Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades	2 Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30	2 Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS)	2 Ligero titubeo, urgencia o retención
3 Incapacidad mínima	3. Ligera ataxia	3 Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad	3 Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros	3 El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59	3 Ligera alteración cognitiva	3 Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente
4 Paraparesia o hemiparesia leve o moderada.	4 Moderada ataxia de los miembros o tronco	4 Nistagmus intenso; parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares	4 Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros	4 El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99	4 Moderada alteración cognitiva	4 Incontinencia < semanal
5 Paraparesia grave, hemiparesia o Monoplejía o Cuadriparesia moderada	5 Ataxia Intensa de todos los miembros	5 Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad	5 Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros	5 Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior	5 Marcada alteración cognitiva	5 Incontinencia > semanal pero no a diario
6 Parapleja o hemiplejía, Cuadriparesia	6 Incapacidad de realizar movimientos por la ataxia	6 Incapacidad para hablar o tragar	6 Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o dolor y/o pérdida del sentido	6 Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos	6 Demencia o síndrome crónico	6 Ningún control intestinal
	Se agrega un punto tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba		7 Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza	Añadir 1 tras la puntuación en los grados 0-5 si existe patidez temporal	7 Catéter vesical	7 Grado 5 intestinal más grado 5 de distensión vesical

Fuente: Principios de Med. Interna Harrison.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA 28/05/2014

DR. RAÚL OCTAVIANO ARCEGA REVILLA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**DESCRIPCION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO (5306)
EN LOS PACIENTES CON NEUROMIELITIS OPTICA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2101-38

ATENTAMENTE

DR. (A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los doctores Raúl Arcega Revilla, María del Rayo Juárez Santiesteban Eduardo Gómez Conde directores de la tesis titulada: EFICACIA DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO (5306) EN LOS PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA, del Dr. Víctor Alfonso Saldaña Molina, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla, Puebla a agosto del 2014.

DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Raúl Arcega Revilla

Dr. Eduardo Gómez Conde

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban