



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Validez diagnóstica de la detección de anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4) para el diagnóstico clínico de neuromielitis óptica (NMO)

Octubre de 2014

Reporte N° 81

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Diego Rosselli, Camilo Castañeda, Rafael Eduardo Ruiz, Ana María de la Hoz, Hoover Quitián, Natalia Castaño, Andrés Acosta, Iván Camilo Baracaldo, Alejandro Ruiz, Carlos Gómez-Restrepo

Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Neurología, Asociación Colombiana de Neurología Infantil, Asociación Colombiana de Oftalmología, Federación Colombiana de Enfermedades Raras, Colegio Nacional de Bacteriólogos, Instituto Nacional para Ciegos.

Revisión por pares

Revisión en curso a cargo de: Esperanza Peña Torres. Enfermera, MSc. en Administración de Salud, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Conflictos de interés

Los autores de este documento declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en este documento.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Rosselli D, Castañeda-Cardona C, Ruiz RE, De la Hoz AM, Quitián H, Castaño N, Acosta A, Baracaldo IC, Ruiz A, Gómez-Restrepo C. Validez diagnóstica de la detección de anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4) para el diagnóstico clínico de neuromielitis óptica (NMO).

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Autopista Norte 118 - 30 Of. 201

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014.

Fuentes de financiación	2
Ministerio de Salud y Protección Social	2
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	2
Conflictos de interés	2
Citación.....	3
Derechos de autor	3
Lista de abreviaturas y siglas.....	6
Resumen ejecutivo	7
Introducción	¡Error! Marcador no definido.
1. Condición de salud de interés.....	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2 Tecnologías en salud de interés.....	12
1.2.1. Nombre de la tecnología.....	12
1.2.2. Registro sanitario vigente.....	13
2. Preguntas de evaluación	14
2.1 Formulación de las preguntas de evaluación.....	14
Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO.....	14
2.2 Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	14
2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	14
3. Métodos	14
3.1 Criterios de elegibilidad	14
3.1.1 Criterios de inclusión	14
3.1.2 Criterios de exclusión	16
3.2 Búsqueda de evidencia.....	17
3.2.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas.....	17
3.2.2 Otros métodos de búsqueda	17
3.2.3 Gestión documental.....	18
3.3 Tamización de referencias y selección de estudios	18
3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia.....	18
3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia	18

3.6 Análisis estadístico	19
3.6.1 Metanálisis clásico	19
4. Resultados	20
4.1 Búsqueda de evidencia	20
4.2 Tamización de referencias y selección de estudios	20
4.3 Calidad de la evidencia	20
4.4 Síntesis de la evidencia	20
4.5 Descripción de los estudios	20
4.6 Validez y concordancia de pruebas diagnósticas	20
5. Discusión	22
6. Conclusiones	24
Referencias bibliográficas	25
Anexo 1. Registro INVIMA de producto evaluado	33
Anexo 2. Acta de presentación de pregunta PICO a actores claves y puntos discutidos	34
Proyecto proveniente del contrato para el desarrollo de actividades científicas y tecnológicas	34
Instituto de evaluación tecnológica en salud - iets y la pontificia universidad javeriana.	34
Anexo 3. Clasificación de la importancia de los desenlaces	38
Anexo 4. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas	39
Anexo 5. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>)	43
Anexo 6. Listado de estudios incluidos en la evaluación	44
Anexo 7. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión	52
Anexo 8. Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2)	57
Anexo 9. Características de los estudios primarios de validez diagnóstica o de concordancia de pruebas diagnósticas incluidos en la síntesis de evidencia	76
Glosario	111

Lista de abreviaturas y siglas

NMO	Neuromielitis óptica
NMOSD	Del inglés <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i>
AQP4	Acuaporina 4
Anti-NMO	Anticuerpos antiacuaporina 4
RM	Resonancia magnética
EM	Esclerosis múltiple
CBA	Del inglés <i>cell based assay</i>
IHC	Inmunohistoquímica
ELISA	Del inglés <i>enzyme linked immunoassay</i>
FIPA	Del inglés Fluoroimmunoprecipitation assay
RIPA	Del inglés Radioimmunoprecipitation assay
WB	Western- Blot
FCCBA	Del inglés FLOW cytometry cell based assay

Resumen ejecutivo

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO) es un trastorno autoinmune inflamatorio del sistema nervioso central (SNC) que hasta hace poco se consideraba parte del espectro de la esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, desde la identificación del anticuerpo anti-NMO se diferenció de otras enfermedades desmielinizantes; la detección del anticuerpo es ahora un factor determinante para el adecuado diagnóstico de NMO.

Objetivo

Confirmar la validez diagnóstica de la detección de los anti-NMO para un adecuado diagnóstico de NMO.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para encontrar cuál es la efectividad en el diagnóstico clínico de los anti-NMO y las distintas pruebas inmunológicas que existen para la detección de los mismos.

Resultados

Se encontró que la detección de los anti-NMO es altamente específica y que en la actualidad existen 7 pruebas inmunológicas disponibles para su detección.

Conclusiones

Se realizó un metanálisis con los resultados disponibles de la sensibilidad y especificidad de las pruebas de detección de anti-NMO y se encontró que la de mejores características operativas corresponden a la prueba basada en células.

Antecedentes

El Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del Art. 6, Ley 1392 de 2010, que establece el deber de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas de enfermedades huérfanas basado en la mejor evidencia científica disponible, realizó un proceso extraordinario metodológico de actualización del POS, con el fin de dar cumplimiento al mismo e igualmente en concordancia con el Programa de Corto y Mediano Plazo de la Mesa de Enfermedades Huérfanas que lidera el mismo Ministerio de Salud y Protección Social. Este proceso contó con la participación de expertos especialistas delegados por las Sociedades Científicas y Universidades del país, para validar en primera instancia, las pruebas diagnósticas para las principales enfermedades huérfanas identificadas a partir del Censo preliminar efectuado por la Cuenta de Alto Costo en el año 2013 y en una segunda parte, para valorar el orden de importancia para proceder a su evaluación. Igualmente participaron los delegados de asociaciones de usuarios de Enfermedades Huérfanas, quienes expresaron su preferencia en el orden de evaluación de las ayudas diagnósticas para este tipo de patologías.

Como resultado de este proceso, se seleccionaron un conjunto de tecnologías con el fin de realizar la evaluación de su utilidad diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal. En particular, esta evaluación de la validez diagnóstica de los anticuerpos antiacuaporina4 para el diagnóstico de la enfermedad neuromielitis óptica, contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema particular que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO) es un trastorno inflamatorio severo del sistema nervioso central (SNC) que cursa con componentes tanto de neuritis óptica como de mielitis. Se considera una astrocitopatía con un muy importante componente de autoinmunidad que afecta predominantemente las superficies endimarias y piales que están en contacto con líquido cefalorraquídeo (LCR) además de la medula espinal, y el nervio óptico (1). El curso clínico de la enfermedad se caracteriza por recaídas sin que exista una remisión completa del cuadro entre las mismas, acumulándose déficit con pérdida de visión y otros síntomas neurológicos relacionados con la función motora, sensitiva y autonómica (2).

Por muchos años se consideró a la NMO una variante de la esclerosis múltiple (EM), hasta que en el año 2005 se determinó que estos pacientes cursaban con la presencia de autoanticuerpos contra proteínas acuaporina 4 de los canales de agua de los astrocitos (anti-NMO), que no son positivos en los pacientes con EM (3,2). En comparación a la EM, los pacientes con NMO seropositivos tienen una mayor asociación con otras enfermedades autoinmunes como miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, enfermedad celíaca y sarcoidosis (1). La presencia de anti-NMO adicionalmente podría ser indicadora de un curso más severo de la enfermedad con recaídas importantes y menor tasa de recuperación de la función entre las mismas.

El diagnóstico de la NMO representa un reto ya que no existe una única prueba que lo confirme; en su lugar, se habla de diagnóstico definitivo utilizando los criterios de Wingerchuk de 2006 cuando los pacientes cursan con neuritis óptica y mielitis, y al menos cumplen con 2 de 3 criterios menores, que son: resonancia magnética (RM) que evidencia lesión contigua en 3 segmentos medulares o más, RM no compatible con EM y seropositividad anti-NMO (4).

La prevalencia en el mundo de NMO se estima entre 0,3 y 4,4 por 100.000 personas, valor que se espera que incremente con el uso de pruebas de identificación para anti-NMO y con la mejoría en la sensibilidad de la prueba. La edad media de presentación es 39 años y afecta más a las mujeres pero se han descrito casos en niños y ancianos (1). No existen datos específicos para Colombia sobre la prevalencia de la enfermedad; sin embargo, se cree que podría encontrarse entre 0.24 para las mujeres y 0.12 para los hombres según el registro de los RIPS, de la base de datos SISPRO (<http://web.sispro.gov.co/>

WebPublico/SISMED/LibroVirtual/index2.html). Adicionalmente, en Colombia contamos con una gran dificultad para el diagnóstico de la NMO dada por la ausencia de disponibilidad de pruebas para detección de anti-NMO; de hecho, en la actualidad el INVIMA no tiene registros sanitarios relacionados con esta tecnología.

Existen al menos 7 técnicas inmunológicas reconocidas para la detección en laboratorio de anti-NMO(2) con sensibilidades que varían dependiendo de los sustratos diagnósticos utilizados. Se considera esencial, en los pacientes con sospecha de NMO, evaluar la presencia de anti-NMO, no solamente como un criterio diagnóstico, indispensable para diferenciar estos pacientes de los pacientes con EM, sino también como predictor en la presentación de recaídas y como un marcador de severidad de la enfermedad, que debería ser determinado por las pruebas de laboratorio que muestren la mejor sensibilidad y especificidad dado el alto costo de las técnicas conocidas.

Se presenta entonces, en el documento a continuación, la evaluación de la validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de la detección de anti-NMO comparado con los criterios de Wingerchuk de 2006, para el correcto diagnóstico de NMO en paciente con sospecha clínica del mismo, con el fin de contar con información de la mejor calidad que permita tomar la decisión sobre la importación e implementación de dicha tecnología diagnóstica en el país. Dicha tecnología apoyará a los médicos especialistas (principalmente neurólogos) en el diagnóstico y manejo adecuado de los pacientes con NMO.

1. Condición de salud de interés

1.1. Condición de salud de interés

La asociación de neuritis óptica con mielitis fue descrita en el siglo XIX por el francés Antoine Portal y otros especialistas de la época, sin embargo, en 1894 el neurólogo francés Eugéne Devic y su estudiante Fernand Gault llevaron a cabo una revisión de casos publicados de neuritis óptica y mielitis, por lo que se empezó a denominar a esta patología enfermedad de Devic (3), actualmente también llamada neuromielitis óptica (NMO)

Por muchos años se consideró a la NMO una variante de la esclerosis múltiple (EM), hasta que en el año 2004 se determinó que estos pacientes cursaban con la presencia de autoanticuerpos IgG. Un año más tarde fueron identificados como anticuerpos contra proteínas acuaporina 4 de los canales de agua de los astrocitos (anti-NMO), que no son positivos en los pacientes con EM (3,2), se determinó entonces que los anticuerpos se unían a los pies de los astrocitos cercanos a la microvasculatura, a los espacios de Virchow-Robin y a la piamadre (2).

La NMO es un trastorno inflamatorio severo del sistema nervioso central (SNC), actualmente considerado una astrocitopatía con un claro componente autoinmune, que predominantemente afecta las superficies ependimarias y piales que están en contacto con líquido cefalorraquídeo (LCR) además de la medula espinal, y el nervio óptico (1). Por lo general la enfermedad tiene un curso de recaídas sin una marcada remisión entre las mismas por lo que la acumulación de déficit es frecuente (2).

La prevalencia de NMO se estima entre 0,3 y 4,4 por 100.000 personas, valor que se espera que incremente con el uso de pruebas de identificación para anti-NMO y con la mejoría en la sensibilidad de la prueba. La edad media de presentación es 39 años, aproximadamente 10 años más tarde que la EM. Afecta más a las mujeres, que constituyen alrededor de 85 % de los casos, y se han descrito casos en niños y ancianos (1); 3 % de los pacientes tienen parientes con la enfermedad, se han asociado algunos HLA con aumento del riesgo para NMO, diferentes a los de EM (2).

En comparación a la EM, los pacientes con NMO seropositivos tienen una mayor asociación con otras enfermedades autoinmunes como miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, enfermedad celíaca y sarcoidosis (1). En 20 a 30 % de los casos, los ataques de NMO son precedidos por vacunación o infección (1). Se habla de diagnóstico definitivo de NMO cuando los pacientes cursan con neuritis óptica y mielitis, y al menos cumplen con 2 de 3 criterios menores, que son: resonancia magnética (RM) que evidencia lesión contigua en 3 segmentos medulares o más, RM no compatible con EM y seropositividad anti-NMO (4).

Algunos han postulado a la NMO óptica no como una única patología sino como un espectro de enfermedad del SNC por sus múltiples presentaciones con anti-NMO positivos, como son la mielitis longitudinal extensa aislada o la neuritis óptica aislada recurrente o monofásica, o la combinación de ambas. En una cohorte alemana 152 de 175 pacientes no presentaron simultáneamente al momento del diagnóstico de la enfermedad neuritis óptica y mielitis (1).

Un estudio en China evidencio en la RM espinal la presencia de una lesión única en 69 % de los pacientes y de lesiones múltiples en 31 %, después de la inyección con gadolinio 44 % mostraron realce, de estos 76 % eran seropositivos (5). En un estudio multicéntrico europeo se reportó que el total de carga lesional espinal era más alta así como la longitud de las lesiones de más de 6 segmentos vertebrales en pacientes seropositivos (1). Otro estudio retrospectivo realizado en la Clínica Mayo mostró variación en los títulos de anti-NMO con respecto a la actividad de la enfermedad, con un significativo aumento de los títulos de anticuerpos durante la recaída y disminución durante la remisión (6).

1.2 Tecnologías en salud de interés

1.2.1. Nombre de la tecnología

En cuanto a los exámenes de laboratorio para detección de anti-NMO se han reportado más de 40 inmunoensayos, con 7 técnicas inmunológicas reconocidas (2). Estas son:

- Estudio de inmunofluorescencia en tejido (IHC)
- Estudio basado en células (CBA)
- Western blot
- Inmunoabsorción ligado a enzimas (Elisa)
- Fuoroimmunoprecipitación (FIPA)
- Radioimmunoprecipitación (RIPA)
- Estudio basado en células con citometría de flujo

Cada uno de estos inmunoensayos posee sensibilidades que varían dependiendo de los sustratos diagnósticos utilizados, y se dividen en: basados en tejido, basados en células y basados en proteínas. Los inmunoensayos basados en células (citometría de flujo y ensayo inmunocitoquímico) (7) son los que han mostrado mayor sensibilidad y especificidad, mientras que ensayos con baja sensibilidad como inmunohistoquímica en tejido cerebral no se recomiendan en primera línea, sino como ensayos confirmatorios o de segunda línea (2,7).

Los inmunoensayos basados en células (CBA) usan líneas celulares de riñón de embrión humano u ovario de hámster chino que han sido transfectadas con el antígeno de interés, y se usan estas mismas líneas celulares no transfectadas como control (2).

Estos datos proporcionan un fuerte fundamento para evaluar la presencia de anti-NMO como un criterio diagnóstico de NMO, esencial para diferenciarlo de EM, como predictor en la presentación de recaídas, y como un marcador de severidad de la enfermedad, que debe ser determinado por pruebas de laboratorio basado en técnicas inmunológicas de elección como las basadas en células que muestran mejor sensibilidad y especificidad.

1.2.2. Registro sanitario vigente

En la actualidad, el INVIMA no tiene registros sanitarios relacionados con la tecnología de interés.

2. Preguntas de evaluación

2.1 Formulación de las preguntas de evaluación

¿Cuál es la validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de la detección de anti-NMO comparado con los criterios de Wingerchuk de 2006, para el correcto diagnóstico de NMO en paciente con sospecha clínica del mismo?

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO

P	Pacientes con sospecha clínica de NMO
I	Pruebas inmunológicas para la detección de anti-NMO
C	Criterios diagnóstico de Wingerchuk del año 2006
O	Pacientes diagnosticados de manera adecuada con NMO

2.2 Refinamiento de las preguntas de evaluación

La pregunta fue refinada por los actores clave sugeridos por IETS (**Ver anexo 2**), además de haber sido sometida a evaluación en la página web del IETS.

2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces

Se realizó una búsqueda en la literatura de los desenlaces que eran tenidos en cuenta para evaluar el impacto del uso del anti-NMO en el diagnóstico de la enfermedad (1, 3, 5). Entre los desenlaces que se encontraron en la literatura se encuentra que el diagnóstico temprano de la NMO permite no sólo un manejo adecuado de la enfermedad, sino también la reducción de la tasa de recaídas anuales que es del 0,7 para pacientes tratados y de 2,2 para los pacientes que no eran tratados. Adicionalmente, el tratamiento temprano retrasa la pérdida de discapacidad visual y de discapacidad motora, por lo cual el correcto diagnóstico no sólo impacta el manejo adecuado de los pacientes sino que también mejora la calidad de vida de los pacientes (8,9).

Dichos desenlaces fueron sometidos a evaluación por representantes del grupo evaluador, los actores clave y una paciente que padece NMO. Los resultados de dicha evaluación mostraron que la mayoría de los desenlaces son considerados críticos. Para mayor información ver Anexo 2 del documento.

3. Métodos

3.1 Criterios de elegibilidad

3.1.1 Criterios de inclusión

Población: pacientes con sospecha clínica de NMO

Subgrupos: no aplica

Tecnología de interés: pruebas inmunológicas para la detección de anti-NMO.

Comparadores: criterios de Wingerchuk de 2006.

Desenlaces: presencia o ausencia de la neuromielitis óptica

Tiempo: no aplica.

Estudios

- Formato de publicación: estudio disponible como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados porque la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.
- Idioma de publicación: inglés o español
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris

Fecha de publicación:

- Sin restricción

Los estudios incluidos reportan datos cuantitativos para el desenlace de interés.

Diseño:

a) Revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica

Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas en consideración a que actualmente este tipo de estudios aporta información clave para la toma de decisiones en salud. Sus resultados dan cuenta de los efectos (beneficios y daños) de las intervenciones en una población. En comparación con estudios primarios, ofrecen una serie de ventajas porque minimizan los sesgos, tienen mayor poder estadístico, reducen el error aleatorio y proporcionan perspectivas complementarias de las opciones bajo comparación.

Se verificó que el estudio es una revisión sistemática; de acuerdo con los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, el estudio deberá tener:

- Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos
- Una metodología explícita y reproducible

- Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad
 - Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo mediante la evaluación del riesgo de sesgos
 - Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos
- b) Nuevos estudios primarios identificados en la actualización de una revisión sistemática: la elegibilidad de estos estudios se determinará con base en los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que sea objeto de la actualización.
- c) Estudios primarios de validez diagnóstica
Su inclusión estuvo limitada a la ausencia de revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios anteriormente descritos.

3.1.2 Criterios de exclusión

Estudios realizados en niños

Estudios realizados antes del 2004 (cuando no se había introducido la técnica)

3.2 Búsqueda de evidencia

3.2.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (Elsevier)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Se buscó identificar estudios realizados en Colombia a través del motor de búsqueda Google.

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “neuromielitis óptica” y “acuaporina”. La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado explotado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La estrategia se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes bases de datos.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma, limitando los resultados con filtros validados por tipo de estudio. El rango de fecha de publicación se restringió de acuerdo con lo especificado en los criterios de inclusión de este protocolo.

3.2.2 Otros métodos de búsqueda

Un listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieron los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados. A partir de los tres estudios de más reciente publicación, se buscaron estudios adicionales mediante la herramienta “*Related citations in PubMed*”.

Un listado de los estudios elegibles, junto con los criterios de inclusión y exclusión se envió al grupo de expertos temáticos, a los productores y comercializadores de las tecnologías

evaluadas y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales publicados o no publicados que cumplieran los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) específicos para la evaluación. Los productores contactados fueron Euroimmun Medizinische Labordiagnostika, cuyo representante en Latinoamérica es Byo Latin America, y DLD Diagnostika GmbH.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Adicionalmente se buscó información en las bases de datos especializadas, sugeridas por los expertos temáticos.

3.2.3 Gestión documental

Para cada búsqueda, se creó un reporte que facilitara su posterior repetición y reproducibilidad, garantizando así la transparencia y factibilidad de la misma. Los resultados de la búsqueda electrónica fueron descargados en el programa Microsoft Word 2013. Los resultados de la búsqueda son documentados mediante el diagrama de flujo PRISMA 9 **(Anexo 3)**

3.3 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (CC/RR) de manera independiente, revisando los títulos y los resúmenes. En caso de existir dudas con el resumen de un artículo, se revisó el texto completo para definir su pertinencia. Los desacuerdos entre pares revisores fueron resueltos mediante consenso.

3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de calidad de los estudios realizados fue elaborada mediante la herramienta QUADAS-2, recomendada para la clasificación del riesgo de sesgo de estudios de validez diagnóstica (Ver Anexo 4)

3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Para cada uno de los estudios seleccionados se buscó la cantidad de personas que padecían la enfermedad y el número de pacientes identificados mediante la prueba diagnóstica. Dicho proceso también se llevó a cabo en sujetos que no sufrían la enfermedad, y se determinó la cantidad de pacientes cuyo resultado fue negativo. Con estos resultados, se determinaron los verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos, de cada

una de las pruebas evaluadas. Los datos que se reportaran al final de este trabajo serán la sensibilidad y especificidad aproximadas de las pruebas inmunológicas,, con sus respectivos intervalos de confianza.

3.6 Análisis estadístico

3.6.1 Metanálisis clásico

Se hizo una revisión de la literatura para evaluar cuál es la mejor estrategia para resumir los resultados de sensibilidad y especificidad de los estudios de validez diagnóstica. Se encontró que lo apropiado es resumirlas mediante un metanálisis para pruebas diagnósticas. Sin embargo, dada la correlación que existe entre estas características operativas, se tomó como base para su estimación un modelo de regresión logística mixto de dos niveles, así como un modelo bivariado, los cuales se encuentran implementados en el paquete Metandi del programa Stata versión 12. Para poder realizar este análisis es necesario contar con al menos 4 estudios que reporten la información de cada uno de los exámenes diagnósticos que se desean evaluar (10,11).

4. Resultados

4.1 Búsqueda de evidencia

La búsqueda no encontró ninguna revisión sistemática disponible, por lo cual se buscaron estudios primarios de validez diagnóstica. Como resultado se obtuvieron 113 estudios que cumplieran los criterios de elegibilidad mediante la lectura de los abstracts y en caso de duda se conseguía el texto completo y se sometía al consenso de los dos evaluadores. (Ver Anexo 3)

4.2 Tamización de referencias y selección de estudios

De los 113 estudios que cumplían criterios de elegibilidad, se excluyeron 39 debido a que no fue posible obtener texto completo, la condición clínica de interés era otra, no reportaban método de identificación del anti-NMO, eran estudios para el desarrollo de nuevas técnicas de detección o porque se realizaba detección de anti-NMO en LCR.

4.3 Calidad de la evidencia

Se realizó la calificación de los estudios con la herramienta QUADAS-2, de los cuales se encontró que existían 29 de los 73 estudios que tenían bajo riesgo de sesgos.

4.4 Síntesis de la evidencia

Se anexó la calidad de evidencia y cada uno de los 73 estudios incluidos para la revisión sistemática y metanálisis de anti-NMO. (Anexo 6 y7)

4.5 Descripción de los estudios

Un metanálisis de anti-NMO fue realizado incluyendo solo estudios de bajo riesgo de sesgos y otro incluyendo todos los estudios sin importar el riesgo de sesgos. Dicho proceso se realizó para establecer si la inclusión de dichos estudios podría modificar en algo la efectividad de las pruebas.

4.6 Validez y concordancia de pruebas diagnósticas

Mediante la realización del metanálisis se encontró que se podía realizar para tres de las siete pruebas disponibles para la detección de anti-NMO. Estas pruebas fueron las siguientes CBA, IHC y Elisa. En el cuadro 2 pueden consultarse los rangos de las

sensibilidades y especificidades encontradas en los estudios incluidos para el análisis. De estas pruebas la del CBA con una sensibilidad promedio de 77 % (IC de 95 %: 68-84 %) y especificidad de 99,9 % (IC de 95 %: 98-99,99 %) fue el que mejores resultados mostró.

Las pruebas de IHC tuvieron una sensibilidad y especificidad de 63 % (IC de 95 %: 54-72 %) y 99 % (IC de 95 %: 97-99 %), respectivamente. El desempeño del Elisa para el diagnóstico de NMO tuvo como resultado una sensibilidad de 62 % (IC de 95 %: 52-72 %) y especificidad de 97 % (IC de 95 %: 95-99 %).

Cuadro 2. Rangos de sensibilidades y especificidades de los estudios incluidos

Prueba	Rango de sensibilidad (%)	Rango de especificidad (%)
CBA	27.5 a 100	75 a 100
IHC	33.3 a 96	91 a 100
Elisa	48.3 a 75.8	92 a 98.7

5. Discusión

Encontramos estudios suficientes para realizar un metanálisis de tres de las siete pruebas inmunológicas disponibles para la detección de anti-NMO. La prueba que tiene las mejores características operativas es la de CBA, razón por lo cual es la más usada actualmente, sin embargo, esto no quiere decir que sea la única prueba que se debe usar, debido a que como ya se sabe desde tiempo atrás, y como lo mostramos en este metanálisis, la detección de anti-NMO es altamente específica para el diagnóstico clínico de NMO.

De acuerdo con la revisión que se realizó, esta revisión es la primera en su clase ya que no se encontró ninguna revisión sistemática con metanálisis de estas pruebas inmunológicas. Previamente, en algunos estudios primarios de validez diagnóstica ya se había mencionado la posibilidad de que el estudio de CBA tuviera el mejor rendimiento operativo, pero con este trabajo es posible aseverar de una manera contundente que esta prueba es la mejor para el diagnóstico de NMO.

Existe una correlación entre la presencia de anti-NMO y el pronóstico de la enfermedad; estos anticuerpos son fundamentales en el proceso fisiopatológico, que va desde el daño generado en el astrocito hasta la reacción inflamatoria que se crea a nivel neuronal, además la detección de dichos anticuerpos ha permitido la utilización de medicamentos que bloqueen la inmunidad humoral y ha llevado al desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos que bloqueen los anti-NMO (1).

La búsqueda exhaustiva y sistemática de la mayor cantidad de evidencia disponible es una de las fortalezas de este estudio. Además el uso de estudios de validez diagnóstica con el menor riesgo de sesgos le confiere un alto nivel de calidad a los resultados presentados en este primer metanálisis disponible de la sensibilidad y especificidad de estas pruebas. Este estudio cuenta con algunas debilidades, entre las cuales se destaca que la mayoría de estudios utilizados son de población asiática, condición que podría afectar la extrapolación de los datos a otro tipo de población. Adicionalmente, no fue posible separar los estudios de CBA que usaban péptido M1 o M23, o los distintos tejidos que se empleaban en la IHC. Por último, se debe resaltar que este estudio sólo incluyó los pacientes con diagnóstico de NMO definitivo y se excluyeron los pacientes que padecían de NMOSD, por lo cual la extrapolación de estos datos podría verse limitada por esa restricción.

Con los resultados de este estudio se ha mostrado la efectividad que tienen estas pruebas para el diagnóstico de NMO, enfermedad que en nuestro país es considerada una enfermedad huérfana y que no es adecuadamente diagnosticada debido en parte a la ausencia de pruebas para la detección de anti-NMO. Con ellas no solo se mejoraría el proceso diagnóstico de la enfermedad

sino que podría ser detectada de una manera más precoz y mejorar así la calidad de vida de los pacientes que padecen la enfermedad.

A manera de conclusión, este metanálisis es el primero a nivel mundial, y permite afirmar que la prueba inmunológica con la mejor validez diagnóstica para la detección de anti-NMO es el estudio con CBA.

6. Conclusiones

El uso de técnicas para la detección de anti-NMO permite no solamente el diagnóstico adecuado de esta enfermedad, sino también el tratamiento indicado y temprano para control de la enfermedad. Con este metanálisis es posible afirmar que el estudio inmunológico de CBA es el que posee las mejores características operativas para la detección de estos anticuerpos, y que su implementación facilitaría el diagnóstico adecuado de aquellos pacientes en quienes a pesar de tener la sospecha de NMO, no cumplen todos los criterios de la misma, pero en caso de disponer de la prueba, se podría con una alta probabilidad establecer un diagnóstico definitivo.

Referencias bibliográficas

1. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14.
2. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2013 Nov;23(6):661–83.
3. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):535–44.
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485–9.
5. Liu Y, Han Y, Duan Y, Huang J, Ren Z, Butzkueven H, et al. Anti-aquaporin-4 antibody positivity in neuromyelitis optica is associated with lesion activity. *Eur Neurol*. 2013;70(1-2):113–6.
6. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain J Neurol*. 2008 Nov;131(Pt 11):3072–80.
7. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain J Neurol*. 2007 May;130(Pt 5):1235–43.
8. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AML, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1197–204.
9. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014 May;176(2):149–64.
10. Harbord RM, Whiting P. metandi: Meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. *Stata J*. 2009;9(2):211.
11. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, Scholten RJPM, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005 Oct;58(10):982–90.

12. Chan KH, Lee R, Lee JCY, Tse ACT, Pang SY, Lau GKK, et al. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese. *J Neuroimmunol*. 2013 Sep 15;262(1-2):100–5.
13. Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, Misu T, Waters P, Kuroda H, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2210–6.
14. Alexopoulos H, Kampylafka EI, Chatzi I, Travasarou M, Karageorgiou KE, Dalakas MC, et al. Reactivity to AQP4 epitopes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2013 Jul 15;260(1-2):117–20.
15. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, Collongues N, Papeix C, Zéphir H, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2194–200.
16. Asgari N, Skejoe HPB, Lillevang ST, Steenstrup T, Stenager E, Kyvik KO. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol*. 2013;13:33.
17. Kim S-M, Waters P, Woodhall M, Kim J-Y, Kim J-E, Yang JW, et al. Utility of aquaporin-4 antibody assay in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2013 Jul;19(8):1060–7.
18. Long Y, Gao C, Qiu W, Hu X, Shu Y, Peng F, et al. Helicobacter pylori infection in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation*. 2013;20(2):107–12.
19. Kıyat-Atamer A, Ekizoğlu E, Tüzün E, Kürtüncü M, Shugaiv E, Akman-Demir G, et al. Long-term MRI findings in neuromyelitis optica: seropositive versus seronegative patients. *Eur J Neurol*. 2013 May;20(5):781–7.
20. Yang Y, Huang D, Wu W, Wu L, Chen L, Wu Q. The role of aquaporin-4 antibodies in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci*. 2013 Jan;20(1):94–8.
21. Kang E, Min J-H, Lee KH, Kim BJ. Clinical usefulness of cell-based indirect immunofluorescence assay for the detection of aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Lab Med*. 2012 Sep;32(5):331–8.
22. Apiwattanakul M, Asawavichienjinda T, Pulkes T, Tantirittisak T, Hemachudha T, Horta ES, et al. Diagnostic utility of NMO/AQP4-IgG in evaluating CNS inflammatory disease in Thai patients. *J Neurol Sci*. 2012 Sep 15;320(1-2):118–20.

23. Long Y, Qiu W, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, et al. Anti-aquaporin-4 antibody in Chinese patients with central nervous system inflammatory demyelinating disorders. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Oct;114(8):1131–4.
24. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol*. 2012 Sep;69(9):1176–80.
25. Granieri L, Marnetto F, Valentino P, Frau J, Patanella AK, Nytrova P, et al. Evaluation of a multiparametric immunofluorescence assay for standardization of neuromyelitis optica serology. *Plos One*. 2012;7(6):e38896.
26. Jarius S, Franciotta D, Paul F, Bergamaschi R, Rommer PS, Ruprecht K, et al. Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci*. 2012 Sep 15;320(1-2):32–7.
27. Kim Y-J, Jung S-W, Kim Y, Park Y-J, Han K, Oh E-J. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA. *J Clin Lab Anal*. 2012 May;26(3):184–9.
28. Long Y, Lu Z, Hu X. Serum-positive and -negative AQP4 antibody NMO in Chinese patients. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2012 Mar;39(2):232–5.
29. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 2012 Feb 28;78(9):665–671; discussion 669.
30. Long Y, Qiu W, Lu Z, Bao J, Wu A, Wang Y, et al. Aquaporin 4 antibodies in the cerebrospinal fluid are helpful in diagnosing Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(2):96–102.
31. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation*. 2011;8:184.
32. Kim W, Lee J-E, Li XF, Kim S-H, Han B-G, Lee BI, et al. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Mult Scler*. 2012 May;18(5):578–86.
33. Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, Killestein J, Hamann D, Hintzen RQ. Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. *Mult Scler*. 2011 Dec;17(12):1527–30.

34. Síritho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology*. 2011 Aug 30;77(9):827–34.
35. Dellavance A, Alvarenga RR, Rodrigues SH, Kok F, de Souza AWS, Andrade LEC. Anti-aquaporin-4 antibodies in the context of assorted immune-mediated diseases. *Eur J Neurol*. 2012 Feb;19(2):248–52.
36. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Dec;82(12):1360–4.
37. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011 May 3;76(18):1589–95.
38. Wang K-C, Tsai C-P, Lee C-L, Chen S-Y, Chen S-J. The prevalence of long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibodies in neuromyelitis optica patients in Taiwan. *Eur Neurol*. 2011;65(2):99–104.
39. Akman-Demir G, Tüzün E, Waters P, İçöz S, Kürtüncü M, Jarius S, et al. Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J Neurol*. 2011 Mar;258(3):464–70.
40. Chan KH, Kwan JSC, Ho PWL, Ho JWM, Chu ACY, Ramsden DB. Aquaporin-4 autoantibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison between tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays. *J Neuroinflammation*. 2010;7:50.
41. Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F, Kuenz B, Schanda K, Aboul-Enein F, et al. Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *Plos One*. 2010;5(5):e10455.
42. Blanco Y, Hankiewicz K, Llufríu S, Sabater L, Graus F, Saiz A, et al. [Clinical spectrum associated with aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG)]. *Neurol Barc Spain*. 2010 Feb;25(1):5–12.
43. Jarius S, Probst C, Borowski K, Franciotta D, Wildemann B, Stoecker W, et al. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci*. 2010 Apr 15;291(1-2):52–6.
44. Petzold A, Pittock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jan;81(1):109–11.

45. Long Y, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, Yang Y, et al. Neuromyelitis optica immunoglobulin G in Chinese patients detected by immunofluorescence assay on a monkey brain substrate. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(1):20–4.
46. Matsushita T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, et al. Reappraisal of brain MRI features in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Sci*. 2010 Apr 15;291(1-2):37–43.
47. Adoni T, Lino AMM, da Gama PD, Apóstolos-Pereira SL, Marchiori PE, Kok F, et al. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler*. 2010 Jan;16(1):81–6.
48. Zhong X-N, Wang H-H, Bao J, Li R, Long Y-M, Lu Z-Q, et al. Relationship between neuromyelitis optica-IgG status and spinal cord magnetic resonance imaging in patients with neuromyelitis optica. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jan;125(2):270–4.
49. X W, Z L, J Y, H D, C W, P C. Seropositivity rates of water channel protein 4 antibodies compared between a cell-based immunofluorescence assay and an enzyme-linked immunosorbent assay in neuromyelitis optica patients. *Neural Regen Res*. 2011 Nov 1;6(32):2490.
50. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med*. 2006 Dec;210(4):307–13.
51. Sandy S, Pittock SJ, Seemungal TAR, Ali A. Aquaporin-4 Immunoglobulin G testing in 36 consecutive Jamaican patients with inflammatory central nervous system demyelinating disease. *Neurol Int*. 2014;6(3). Available from: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/ni/article/view/5395>
52. Kim S-M, Waters P, Woodhall M, Yang JW, Yang H, Kim J-E, et al. Characterization of the spectrum of Korean inflammatory demyelinating diseases according to the diagnostic criteria and AQP4-Ab status. *BMC Neurol*. 2014;14:93.
53. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474–81.
54. Collongues N, Marignier R, Jacob A, Leite M, Siva A, Paul F, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*. 2013 Dec 9;20(8):1086–94.

55. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler*. 2013 Oct 7;
56. Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Yoshimura S, et al. Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2012 Nov;18(11):1541–51.
57. Etemadifar M, Mollabashi M, Chitsaz A, Behnamfar O, Bahrami E, Minagar A, et al. Seroprevalence of NMO-IgG among patients with neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jan;114(1):17–20.
58. Marnetto F, Hellias B, Granieri L, Frau J, Patanella AK, Nytrova P, et al. Western blot analysis for the detection of serum antibodies recognizing linear Aquaporin-4 epitopes in patients with Neuromyelitis Optica. *J Neuroimmunol*. 2009 Dec 10;217(1-2):74–9.
59. McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Hinson SR, Kryzer TJ, et al. Diagnosis of neuromyelitis spectrum disorders: comparative sensitivities and specificities of immunohistochemical and immunoprecipitation assays. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1134–8.
60. Magaña SM, Pittock SJ, Lennon VA, Keegan BM, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Arch Neurol*. 2009 Aug;66(8):964–6.
61. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler*. 2009 Oct;15(10):1153–63.
62. Cabrera-Gómez JA, Bonnan M, González-Quevedo A, Saiz-Hinarejos A, Marignier R, Olindo S, et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler*. 2009 Jul;15(7):828–33.
63. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol*. 2009 Nov;256(11):1891–8.
64. Wu L, Yang Y, Huang D-H, Wu W-P. [Seroprevalence and diagnostic value of aquaporin-4 antibody in patients with inflammatory central nervous system demyelinating diseases]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011 Feb;31(2):350–2.
65. Chan KH, Ramsden DB, Yu YL, Kwok KHH, Chu ACY, Ho PWL, et al. Neuromyelitis optica-IgG in idiopathic inflammatory demyelinating disorders amongst Hong Kong Chinese. *Eur J Neurol*. 2009 Mar;16(3):310–6.

66. Adoni T, Lino AMM, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Jun;66(2B):295–7.
67. Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2008 Jul;65(7):913–9.
68. Hayakawa S, Mori M, Okuta A, Kamegawa A, Fujiyoshi Y, Yoshiyama Y, et al. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol*. 2008 May 30;196(1-2):181–7.
69. Marignier R, De Sèze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zéphir H, Vermersch P, et al. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler*. 2008 May;14(4):440–5.
70. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):78–83.
71. Jarius S, Frederikson J, Waters P, Paul F, Akman-Demir G, Marignier R, et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci*. 2010 Nov 15;298(1-2):158–62.
72. Aboul-Enein F, Seifert-Held T, Mader S, Kuenz B, Lutterotti A, Rauschka H, et al. Neuromyelitis optica in Austria in 2011: to bridge the gap between neuroepidemiological research and practice in a study population of 8.4 million people. *Plos One*. 2013;8(11):e79649.
73. Pisani F, Sparaneo A, Tortorella C, Ruggieri M, Trojano M, Mola MG, et al. Aquaporin-4 autoantibodies in Neuromyelitis Optica: AQP4 isoform-dependent sensitivity and specificity. *Plos One*. 2013;8(11):e79185.
74. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11;364(9451):2106–12.
75. Yang C-S, Zhang D-Q, Wang J-H, Jin W-N, Li M-S, Liu J, et al. Clinical features and sera anti-aquaporin 4 antibody positivity in patients with demyelinating disorders of the central nervous system from Tianjin, China. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Jan;20(1):32–9.
76. Woodhall M, Çoban A, Waters P, Ekizoğlu E, Kürtüncü M, Shugaiv E, et al. Glycine receptor and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in Turkish patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335(1-2):221–3.

77. Höftberger R, Sabater L, Marignier R, Aboul-Enein F, Bernard-Valnet R, Rauschka H, et al. An optimized immunohistochemistry technique improves NMO-IgG detection: study comparison with cell-based assays. *Plos One*. 2013;8(11):e79083.
78. Unni N, Barhate K, Ahmad N, Ganeshan M, Singhal B. Neuromyelitis optica-IgG testing in an Indian cohort with neuromyelitis optica and related demyelinating disorders: Our experience. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Jul;16(3):376–9.
79. Apiwattanakul M, Kasemsuk C. NMO spectrum disorders comprise the major portion of CNS inflammatory diseases in Thai patients: A cross sectional study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jan;3(1):61–6.
80. Li S, Chu L, Dong S, Yu H, Xu Z, Wang H. Serum anti-aquaporin 4 antibody in neuromyelitis patients is not correlated with the length of injured spinal cord segments. *Neural Regen Res* 2011;6:2725-31

Anexos

Anexo 1. Registro INVIMA de producto evaluado

Las técnicas de detección de anti-NMO no son realizadas en nuestro país y en el momento no tiene ningún registro INVIMA

Anexo 2. Acta de presentación de pregunta PICO a actores claves y puntos discutidos

<p>Pontificia universidad javeriana</p> <p>Facultad de medicina</p> <p>Departamento de epidemiología clínica y bioestadística</p> <p>Proyecto proveniente del contrato para el desarrollo de actividades científicas y tecnológicas Instituto de evaluación tecnológica en salud - iets y la pontificia universidad javeriana.</p>	
<p>Tecnología</p> <p>ANTICUERPOS ANTI NMO (ACUAPORINA 4)</p>	
<p>Número de Acta : 03</p>	
<p>Fecha Realización:</p> <p>28/07/2014</p>	
<p>ORDEN DEL DIA</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Presentación del estado del arte de neuromielitis óptica(NMO) 2. Presentación de las técnicas utilizadas para la detección de anticuerpos de AQP4 3. Contexto colombiano de la NMO. 4. Presentación de la pregunta PICO 5. Discusión acerca de NMO y la pregunta PICO planteada 6. Conclusiones y compromisos. 	
<p>PARTICIPANTES</p>	
Dr. Diego Rosselli	Director del proyecto
Dr. Camilo Castañeda	Asistente principal
Dr. Carlos Gómez-Restrepo	Director del departamento de epidemiología y bioestadística
Dra. Ana María de la Hoz	Par evaluador metodológico
Rafael Ruiz	Asistente
Alejandro Ruiz	Asistente
Natalia Castaño	Asistente económico

Andres Acosta	Asistente económico
Dr. Roberto Baquero	Representante Sociedad colombiana de Oftalmología(SOCOFTAL)
Dra. Myriam Herrera	Representante Instituto nacional para ciegos(INCI)
Dr. Felipe Pretelt	Representante Asociación colombiana de neurología(ACN)
Dra. Ángela Cháves	Representante Federeción colombiana de enfermedades raras (FECOER)
Dra. Stella Páez	Representante Colegio nacional de bacteriología (CNB)
DESARROLLO DE LA REUNIÓN	
<ul style="list-style-type: none"> • Siendo las 7:15 am El doctor Rosselli plantea el propósito de la reunión con la posterior presentación de cada uno de los asistentes a la reunión, con sus respectivos cargos y papeles. • Se realiza una introducción acerca del estado del arte de la NMO. • Se presenta las 7 técnicas encontradas para la detección de anticuerpos anti AQP4 (inmunohistoquímica, estudio basado en células, ELISA, western blot, radioinmunoprecipitación, fluoroinmunoprecipitación, citometría de flujo). Se hace énfasis en que existen sólo tres pruebas comerciales que son el de inmunohistoquímica, estudio basado en células y ELISA. • Se presenta el contexto colombiano de la enfermedad y la incidencia de la enfermedad en el país, datos obtenidos median el uso de los RIPS y el doctor Rosselli explica las limitaciones que tiene dicha base de datos para obtener una incidencia de NMO en Colombia. • Se plantea la pregunta PICO: <ul style="list-style-type: none"> • P: Pacientes con sospecha de neuromielitis óptica • E: Detección de anticuerpos anti AQP4 mediante las técnicas inmunológicas disponibles. Se hace énfasis en que hasta el momento se han encontrado tres técnicas disponibles de manera comercial. • C:Pacientes diagnosticados con criterios de Wingerchuk del 2006 • O: Costo por paciente correctamente diagnosticado. • El doctor Felipe Pretelt, representante de ACN, realiza una pequeña reseña de esquema diagnóstico que se realiza en el momento en Colombia para diagnosticar dicha enfermedad, además mencionar que existe hasta un 30% de pacientes con NMO que no presentan los anticuerpos. Adicionalmente comenta sobre los tramites y los costos asociados de enviar las muestras de suero de los pacientes a centros de referencia como los son la clínica Mayo y la universidad de Oxford. • La doctora Páez., Presidenta del CNB, explica que en alguna ocasiones estás pruebas prefieren realizarse en otros países debido a que los costos asociados para el uso de un kit de estudio inmunológico en un solo paciente. 	

- Los doctores Pretelt y Baquero hablan de la discapacidad que genera esta patología y la carga de enfermedad que esta genera, como el compromiso severo de la visión de estos pacientes. Adicionalmente comentan sobre los altos costos que se presentaban los pacientes de NMO que eran manejados como esclerosis múltiple, ambos haciendo énfasis en que existe un tratamiento adecuado para la NMO.
- El doctor Rosselli plantea dos posibilidades para el procesamiento de las muestras: La primera es la del envío de las muestras a centros de referencia, o la viabilidad de realizar dichas pruebas en el país.
- La doctora Páez propone hablar con el doctor Mauricio Beltrán, jefe de redes del laboratorio del Instituto Nacional de Salud, doctora María Consuelo Casas en el Instituto de Referencia Andino (IRA) y Alicia Narváez laboratorios COLCAN, como posibles entidades que pueden tener información acerca de los estudios inmunológicos para la detección de anticuerpos AQP4.
- El doctor Baquero plantea los problemas éticos de tener tratamientos adecuados para los pacientes con NMO, pero que no es posible administrarlos por la ausencia de confirmación serológica de la enfermedad. Adicionalmente plantea las implicaciones que tiene para el correcto diagnóstico la introducción de tecnología.
- El doctor Pretelt resalta la importancia que tiene tener dicha prueba para así no sólo mejorar el proceso diagnóstico y terapéutico de dichos pacientes, sino que también generar una base sólida con fines de investigación y realización de publicaciones de dicha enfermedad.
- Se plantea también la posibilidad de hacer contacto en Brasil con la doctora Regina Albalenga en la universidad de Campiñas, debido a que ellos son centro para la realización de estas pruebas a nivel de Latinoamérica.
- La doctora Ángela Chaves realiza una explicación de porqué se dio prioridad para esta enfermedad y comenta que el ministerio tomó la resolución 430 con la lista de las enfermedades huérfanas y buscaron cuales de esas enfermedades tenían exámenes paraclínicos de buena calidad.
- Se plantea la pregunta de cómo es la ruta diagnóstica para un paciente con sospecha clínica de NMO y se llega a la conclusión de que en Colombia no hay una buena capacitación para el adecuado diagnóstico de dicha enfermedad.
- El doctor Rosselli realiza un resumen de la reunión hasta el momento diciendo que existen tres pruebas disponibles de manera comercial para la detección de los anticuerpos, que según las sensibilidades y especificidades reportadas la de mejor desempeño sería la del estudio basado en células. Adicionalmente, comenta sobre los costos de continuar realizando el diagnóstico de la enfermedad con sólo clínica, la posibilidad de enviar la muestra a centros de referencia en USA, Inglaterra o Brasil, o la viabilidad de realizar dichas pruebas de manera nacional.
- El doctor Carlos Gómez-Restrepo pregunta que complicaciones puede tener un retraso en el diagnóstico del paciente, a lo que responden los doctores Pretelt y Baquero que el paciente puede perder por completo la visión e incluso tener alteraciones motoras, autonómicas y/o sensitivas por el compromiso medular de la enfermedad.
- El doctor Pretelt explica como es el protocolo diagnóstico en el hospital universitario San Ignacio, en el cuál se toma la muestra previo al inicio del tratamiento con esteroides. Comenta que dicha muestra es enviada a la universidad de Oxford cuando la familia tiene la capacidad financiera de enviarla.

- El doctor Pretelt y Baquero explican que el síntoma principal de esta enfermedad es disminución de la agudeza visual con rápida progresión de la misma, y sin hallazgos a la oftalmoscopia de alteraciones propias del ojo.
- Se comenta que al parecer la prevalencia de la esclerosis múltiple podría ser similar a la de la NMO, sin embargo, la primera es más diagnosticada porque es más conocida que la NMO.
- Se acepta la pregunta PICO previamente planteada sin sugerencias o cambios de la misma
- Se da por finalizada la reunión siendo las 08:40 am.

Anexo 3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Confirmación de NMO	Crítico
Dar tratamiento adecuado en la fase aguda	Crítico
Disminuir los costos relacionados con la enfermedad	Importante
Administrar tratamiento modificador de la enfermedad	Crítico
Disminuir la tasa de recaídas y el número de hospitalizaciones	Crítico
Disminuir la progresión de la pérdida de la visión	Crítico
Disminuir la progresión de la discapacidad motora	Crítico
Conservar la calidad de vida de los pacientes	Crítico

Anexo 4. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	07/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	No hubo límites
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos con abstracts
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p><i>"aquaporins"[All Fields] OR "aquaporin"[All Fields] OR ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields])) OR ("immunology"[Subheading] OR "immunology"[All Fields] OR "serology"[All Fields] OR "serology"[MeSH Terms] OR "serology"[All Fields] OR "serologic tests"[MeSH Terms] OR ("serologic"[All Fields] AND "tests"[All Fields]) OR "serologic tests"[All Fields])) OR ("immunologic techniques"[MeSH Terms] OR ("immunologic"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "immunologic techniques"[All Fields] OR "immunoassay"[All Fields] OR "immunoassay"[MeSH Terms])) AND(((("devic"[Title/Abstract] OR (neuritis[Title/Abstract] AND optic[Title/Abstract])) OR (myelitis[Title/Abstract] OR (neuritis[Title/Abstract] AND Optica[Title/Abstract]))) OR "Neuromyelitis Optica"[Mesh]</i></p>
Referencias identificadas	4752
Referencias sin duplicados	4752

Reporte de búsqueda electrónica No.2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Scopus
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	13/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	2004-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios en humanos
Estrategia de búsqueda (resultados)	<i>(TITLE-ABS-KEY("aquaporins") OR TITLE-ABS-KEY("aquaporin") OR TITLE-ABS-KEY("immunology") OR TITLE-ABS-KEY("serology") OR TITLE-ABS-KEY("serologic tests") OR TITLE-ABS-KEY("immunologic") OR TITLE-ABS-KEY("immunoassay")) AND (TITLE-ABS-KEY("Devic") OR TITLE-ABS-KEY("neuromyelitis"))</i>
Referencias identificadas	966
Referencias sin duplicados	337

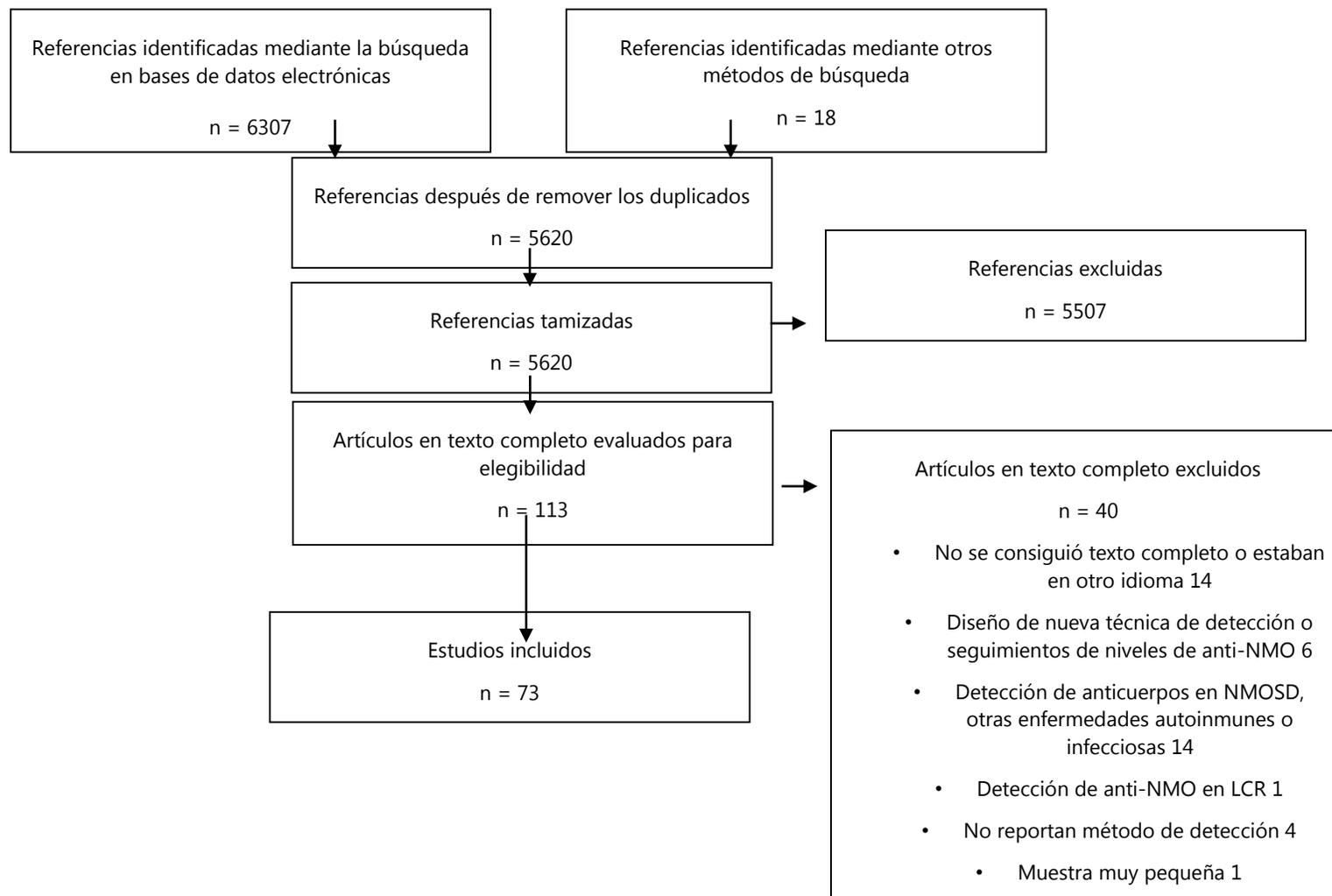
Reporte de búsqueda electrónica No.3 #	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	08/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	2004-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<i>"Devic's disease" or "Neuromyelitis optica" or "Aquaporin antibodies"</i>
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica No.4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	13/08/2014
Rango de fecha de búsqueda	2004-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(neuromyelitis or devic or aquaporin).af.
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica No.5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	13/08/2014
Rango de fecha de búsqueda	2004-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	neuromyelitis [Palabras] or devic [Palabras] or aquaporin [Palabras]
Referencias identificadas	51
Referencias sin duplicados	50

Reporte de búsqueda electrónica No.6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	28/08/2014
Rango de fecha de búsqueda	No hubo límite de fechas
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Artículos con abstracts
Estrategia de búsqueda (resultados)	devic OR neuromyelitis AND aquaporin AND [article]/lim AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim
Referencias identificadas	538
Referencias sin duplicados	481

Anexo 5. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Anexo 6. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485–9.

Liu Y, Han Y, Duan Y, Huang J, Ren Z, Butzkueven H, et al. Anti-aquaporin-4 antibody positivity in neuromyelitis optica is associated with lesion activity. *Eur Neurol*. 2013;70(1-2):113–6.

Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AML, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1197–204.

Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014 May;176(2):149–64.

Harbord RM, Whiting P. metandi: Meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. *Stata J*. 2009;9(2):211.

Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, Scholten RJPM, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005 Oct;58(10):982–90.

Chan KH, Lee R, Lee JCY, Tse ACT, Pang SY, Lau GKK, et al. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese. *J Neuroimmunol*. 2013 Sep 15;262(1-2):100–5.

Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, Misu T, Waters P, Kuroda H, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2210–6.

Alexopoulos H, Kampylafka EI, Chatzi I, Travasarou M, Karageorgiou KE, Dalakas MC, et al. Reactivity to AQP4 epitopes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2013 Jul 15;260(1-2):117–20.

Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, Collongues N, Papeix C, Zéphir H, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2194–200.

Asgari N, Skejoe HPB, Lillevang ST, Steenstrup T, Stenager E, Kyvik KO. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of

neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *Bmc Neurol.* 2013;13:33.

Kim S-M, Waters P, Woodhall M, Kim J-Y, Kim J-E, Yang JW, et al. Utility of aquaporin-4 antibody assay in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2013 Jul;19(8):1060–7.

Long Y, Gao C, Qiu W, Hu X, Shu Y, Peng F, et al. Helicobacter pylori infection in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation.* 2013;20(2):107–12.

Kiyat-Atamer A, Ekizoğlu E, Tüzün E, Kürtüncü M, Shugaiv E, Akman-Demir G, et al. Long-term MRI findings in neuromyelitis optica: seropositive versus seronegative patients. *Eur J Neurol.* 2013 May;20(5):781–7.

Yang Y, Huang D, Wu W, Wu L, Chen L, Wu Q. The role of aquaporin-4 antibodies in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci.* 2013 Jan;20(1):94–8.

Kang E, Min J-H, Lee KH, Kim BJ. Clinical usefulness of cell-based indirect immunofluorescence assay for the detection of aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Lab Med.* 2012 Sep;32(5):331–8.

Apiwattanakul M, Asawavichienjinda T, Pulkes T, Tantirittisak T, Hemachudha T, Horta ES, et al. Diagnostic utility of NMO/AQP4-IgG in evaluating CNS inflammatory disease in Thai patients. *J Neurol Sci.* 2012 Sep 15;320(1-2):118–20.

Long Y, Qiu W, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, et al. Anti-aquaporin-4 antibody in Chinese patients with central nervous system inflammatory demyelinating disorders. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 Oct;114(8):1131–4.

Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol.* 2012 Sep;69(9):1176–80.

Granieri L, Marnetto F, Valentino P, Frau J, Patanella AK, Nytrova P, et al. Evaluation of a multiparametric immunofluorescence assay for standardization of neuromyelitis optica serology. *Plos One.* 2012;7(6):e38896.

Jarius S, Franciotta D, Paul F, Bergamaschi R, Rommer PS, Ruprecht K, et al. Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci.* 2012 Sep 15;320(1-2):32–7.

Kim Y-J, Jung S-W, Kim Y, Park Y-J, Han K, Oh E-J. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA. *J Clin Lab Anal.* 2012 May;26(3):184–9.

Long Y, Lu Z, Hu X. Serum-positive and -negative AQP4 antibody NMO in Chinese patients. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2012 Mar;39(2):232–5.

Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 2012 Feb 28;78(9):665–671; discussion 669.

Long Y, Qiu W, Lu Z, Bao J, Wu A, Wang Y, et al. Aquaporin 4 antibodies in the cerebrospinal fluid are helpful in diagnosing Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation.* 2012;19(2):96–102.

Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation.* 2011;8:184.

Kim W, Lee J-E, Li XF, Kim S-H, Han B-G, Lee BI, et al. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Mult Scler.* 2012 May;18(5):578–86.

Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, Killestein J, Hamann D, Hintzen RQ. Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. *Mult Scler.* 2011 Dec;17(12):1527–30.

Síriho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology.* 2011 Aug 30;77(9):827–34.

Dellavance A, Alvarenga RR, Rodrigues SH, Kok F, de Souza AWS, Andrade LEC. Anti-aquaporin-4 antibodies in the context of assorted immune-mediated diseases. *Eur J Neurol.* 2012 Feb;19(2):248–52.

Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Dec;82(12):1360–4.

Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011 May 3;76(18):1589–95.

Wang K-C, Tsai C-P, Lee C-L, Chen S-Y, Chen S-J. The prevalence of long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibodies in neuromyelitis optica patients in Taiwan. *Eur Neurol*. 2011;65(2):99–104.

Akman-Demir G, Tüzün E, Waters P, İçöz S, Kürtüncü M, Jarius S, et al. Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J Neurol*. 2011 Mar;258(3):464–70.

Chan KH, Kwan JSC, Ho PWL, Ho JWM, Chu ACY, Ramsden DB. Aquaporin-4 autoantibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison between tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays. *J Neuroinflammation*. 2010;7:50.

Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F, Kuenz B, Schanda K, Aboul-Enein F, et al. Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *Plos One*. 2010;5(5):e10455.

Blanco Y, Hankiewicz K, Llufríu S, Sabater L, Graus F, Saiz A, et al. Espectro clínico asociado a anticuerpos contra acuaporina 4 (IgG-NMO). *Neurol Barc Spain*. 2010 Feb;25(1):5–12.

Jarius S, Probst C, Borowski K, Franciotta D, Wildemann B, Stoecker W, et al. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci*. 2010 Apr 15;291(1-2):52–6.

Petzold A, Pittock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jan;81(1):109–11.

Long Y, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, Yang Y, et al. Neuromyelitis optica immunoglobulin G in Chinese patients detected by immunofluorescence assay on a monkey brain substrate. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(1):20–4.

Matsushita T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, et al. Reappraisal of brain MRI features in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Sci*. 2010 Apr 15;291(1-2):37–43.

Adoni T, Lino AMM, da Gama PD, Apóstolos-Pereira SL, Marchiori PE, Kok F, et al. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler*. 2010 Jan;16(1):81–6.

Zhong X-N, Wang H-H, Bao J, Li R, Long Y-M, Lu Z-Q, et al. Relationship between neuromyelitis optica-IgG status and spinal cord magnetic resonance imaging in patients with neuromyelitis optica. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jan;125(2):270–4.

X W, Z L, J Y, H D, C W, P C. Seropositivity rates of water channel protein 4 antibodies compared between a cell-based immunofluorescence assay and an enzyme-linked immunosorbent assay in neuromyelitis optica patients. *Neural Regen Res*. 2011 Nov 1;6(32):2490.

Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med*. 2006 Dec;210(4):307–13.

Sandy S, Pittock SJ, Seemungal TAR, Ali A. Aquaporin-4 Immunoglobulin G testing in 36 consecutive Jamaican patients with inflammatory central nervous system demyelinating disease. *Neurol Int*. 2014 Aug 8;6(3). Available from:
<http://www.pagepress.org/journals/index.php/ni/article/view/5395>

Kim S-M, Waters P, Woodhall M, Yang JW, Yang H, Kim J-E, et al. Characterization of the spectrum of Korean inflammatory demyelinating diseases according to the diagnostic criteria and AQP4-Ab status. *BMC Neurol*. 2014;14:93.

53. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474–81.

Collongues N, Marignier R, Jacob A, Leite M, Siva A, Paul F, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*. 2013 Dec 9;20(8):1086–94.

Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler*. 2013 Oct 7;

Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Yoshimura S, et al. Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2012 Nov;18(11):1541–51.

Etemadifar M, Mollabashi M, Chitsaz A, Behnamfar O, Bahrami E, Minagar A, et al. Seroprevalence of NMO-IgG among patients with neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jan;114(1):17–20.

Marnetto F, Hellias B, Granieri L, Frau J, Patanella AK, Nytrova P, et al. Western blot analysis for the detection of serum antibodies recognizing linear Aquaporin-4 epitopes in patients with Neuromyelitis Optica. *J Neuroimmunol.* 2009 Dec 10;217(1-2):74–9.

McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Hinson SR, Kryzer TJ, et al. Diagnosis of neuromyelitis spectrum disorders: comparative sensitivities and specificities of immunohistochemical and immunoprecipitation assays. *Arch Neurol.* 2009 Sep;66(9):1134–8.

Magaña SM, Pittock SJ, Lennon VA, Keegan BM, Weinschenker BG, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Arch Neurol.* 2009 Aug;66(8):964–6.

Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler.* 2009 Oct;15(10):1153–63.

Cabrera-Gómez JA, Bonnan M, González-Quevedo A, Saiz-Hinarejos A, Marignier R, Olindo S, et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler.* 2009 Jul;15(7):828–33.

Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol.* 2009 Nov;256(11):1891–8.

Wu L, Yang Y, Huang D-H, Wu W-P. [Seroprevalence and diagnostic value of aquaporin-4 antibody in patients with inflammatory central nervous system demyelinating diseases]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2011 Feb;31(2):350–2.

Chan KH, Ramsden DB, Yu YL, Kwok KHH, Chu ACY, Ho PWL, et al. Neuromyelitis optica-IgG in idiopathic inflammatory demyelinating disorders amongst Hong Kong Chinese. *Eur J Neurol.* 2009 Mar;16(3):310–6.

Adoni T, Lino AMM, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008 Jun;66(2B):295–7.

Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol.* 2008 Jul;65(7):913–9.

Hayakawa S, Mori M, Okuta A, Kamegawa A, Fujiyoshi Y, Yoshiyama Y, et al. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol*. 2008 May 30;196(1-2):181–7.

Marignier R, De Sèze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zéphir H, Vermersch P, et al. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler*. 2008 May;14(4):440–5.

Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):78–83.

Jarius S, Frederikson J, Waters P, Paul F, Akman-Demir G, Marignier R, et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci*. 2010 Nov 15;298(1-2):158–62.

Aboul-Enein F, Seifert-Held T, Mader S, Kuenz B, Lutterotti A, Rauschka H, et al. Neuromyelitis optica in Austria in 2011: to bridge the gap between neuroepidemiological research and practice in a study population of 8.4 million people. *Plos One*. 2013;8(11):e79649.

Pisani F, Sparaneo A, Tortorella C, Ruggieri M, Trojano M, Mola MG, et al. Aquaporin-4 autoantibodies in Neuromyelitis Optica: AQP4 isoform-dependent sensitivity and specificity. *Plos One*. 2013;8(11):e79185.

Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11;364(9451):2106–12.

Yang C-S, Zhang D-Q, Wang J-H, Jin W-N, Li M-S, Liu J, et al. Clinical features and sera anti-aquaporin 4 antibody positivity in patients with demyelinating disorders of the central nervous system from Tianjin, China. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Jan;20(1):32–9.

Woodhall M, Çoban A, Waters P, Ekizoğlu E, Kürtüncü M, Shugaiv E, et al. Glycine receptor and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in Turkish patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335(1-2):221–3.

Höftberger R, Sabater L, Marignier R, Aboul-Enein F, Bernard-Valnet R, Rauschka H, et al. An optimized immunohistochemistry technique improves NMO-IgG detection: study comparison with cell-based assays. *Plos One*. 2013;8(11):e79083.

Unni N, Barhate K, Ahmad N, Ganeshan M, Sínghal B. Neuromyelitis optica-IgG testing in an Indian cohort with neuromyelitis optica and related demyelinating disorders: Our experience. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Jul;16(3):376–9.

Apiwattanakul M, Kasemsuk C. NMO spectrum disorders comprise the major portion of CNS inflammatory diseases in Thai patients: A cross sectional study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jan;3(1):61–6.

Li S, Chu L, Dong S, Yu H, Xu Z, Wang H. Serum anti-aquaporin 4 antibody in neuromyelitis patients is not correlated with the length of injured spinal cord segments. *Neural Regen Res* 2011;6:2725-31.

Anexo 7. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Kitley J, Leite MI, Küker W, Quaghebeur G, George J, Waters P, et al. Longitudinally extensive transverse myelitis with and without aquaporin 4 antibodies. *JAMA Neurol.* 2013 Nov; 70(11):1375–81. Se excluyó por evaluar NMOSD

Chang K-H, Lyu R-K, Chen C-M, Wu Y-R, Chang H-S, Huang C-C, et al. Distinct features between longitudinally extensive transverse myelitis presenting with and without anti-aquaporin 4 antibodies. *Mult. Scler.* 2013 Mar;19(3):299–307. Se excluyó por evaluar NMOSD

Von Glehn F, Jarius S, Penalva de Oliveira AC, Brandão CO, Farias AS, Damasceno A, et al. Aquaporin-4 antibodies are not related to HTLV-1 associated myelopathy. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e39372. Se excluyó por evaluar relación con HTLV-1

Katsumata Y, Kawachi I, Kawaguchi Y, Gono T, Ichida H, Hara M, et al. Semiquantitative measurement of aquaporin-4 antibodies as a possible surrogate marker of neuromyelitis optica spectrum disorders with systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol.* 2012 Sep;22(5):676–84. Se excluyó por evaluar NMOSD

Kezuka T, Usui Y, Yamakawa N, Matsunaga Y, Matsuda R, Masuda M, et al. Relationship between NMO-antibody and anti-MOG antibody in optic neuritis. *J Neuroophthalmol.* 2012 Jun;32(2):107–10. Se excluyó por evaluar NMOSD

Jarius S, Jacobi C, De Seze J, Zephir H, Paul F, Franciotta D, et al. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult. Scler.* 2011 Sep;17(9):1067–73. Se excluyó por evaluar anti-NMO en enfermedades reumáticas

Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R, Cree B, Menge T, Bennett JL, et al. Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica. *Arch. Neurol.* 2010 Oct;67(10):1201–8. Se excluyó por evaluar NMOSD

Kim SH, Kim SM, Vincent A, Ahn SW, Hong YH, Park KS, et al. Clinical characteristics, prognosis, and seropositivity to the anti-aquaporin-4 antibody in Korean patients with longitudinally extensive transverse myelitis. *J. Neurol.* 2010 Jun;257(6):920–5. Se excluyó por evaluar NMOSD

Scott TF, Kassab SL, Pittock SJ. Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. *Arch. Neurol.* 2006 Oct;63(10):1398–400. Se excluyó por evaluar NMOSD

Síriho S, Apiwattanakul M, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. Features of anti-aquaporin 4 antibody-seronegative Thai patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: a comparison with seropositive cases. *J. Neurol. Sci.* 2014 Jun 15;341(1-2):17–21. Se excluyó por evaluar NMOSD

Síuko M, Tienari PJ, Saastamoinen K-P, Atula S, Miettinen A, Kivelä T, et al. Neuromyelitis optica and aquaporin-4 (AQP4) autoantibodies in consecutive optic neuritis patients in Southern Finland. *Acta Ophthalmol.* 2014 Jun;92(4):387–91. Se excluyó por evaluar NMOSD

Tanaka M, Tanaka K, Komori M, Saida T. Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2007 Sep;78(9):990–2. Se excluyó por evaluar NMOSD

Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):276–83. Se excluyó por evaluar NMOSD

Tzartos JS, Stergiou C, Kilidireas K, Zisimopoulou P, Thomaidis T, Tzartos SJ. Anti-aquaporin-1 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *PLoS ONE.* 2013;8(9):e74773. Se excluyó por evaluar NMOSD.

Liao Z, Ye J, Sun H, You X, Guan Y. [Detection of anti-aquaporin 4 antibody in neuromyelitis optical]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013 Apr 2;93(13):1012–5. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Vaknin-Dembinsky A, Levin N, Raz N, Abramsky O, Karussis D, Brill L, et al. [Inflammation of the optic nerve: when it should be considered as neuromyelitis optica--the experience of the Department of Neurology at Hadassah Hospital]. *Harefuah.* 2013 Feb;152(2):101–5, 122. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Yang Y, Wu W, Huang D, Wu L. [Prognostic value of aquaporin-4 antibody in patients of inflammatory demyelinating diseases in central nervous system]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012 Nov 20;92(43):3032–5. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Ye J, Liao Z, Sun H, You X, Wu X, Li C. [Comparison of three anti-aquaporin 4 antibody detection methods in neuromyelitis optical]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2011 Oct;50(10):848–50. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Hino-Fukuyo N, Takahashi T, Haginoya K, Uematsu M, Tsuchiya S, Fujihara K. [Clinical features of Japanese pediatric patients with anti-aquaporin 4 antibody]. *No To Hattatsu.*

2011 Sep;43(5):359–65. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma, pacientes pediátricos

Wu L, Yang Y, Huang D, Xiao H, Wu W. [Magnetic resonance imaging characteristics of spinal cord lesions and brain abnormalities in Chinese patients with neuromyelitis optica]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010 Dec;30(12):2733–7. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Yang Y, Huang D, Wu L, Wu W. [Evaluation of diagnostic value for NMO-IgG in patients with neuromyelitis optica]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010 Mar 9;90(9):606–9. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Misu T, Takahashi T, Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y. [Neuromyelitis optica and anti-aquaporin 4 antibody--distinct from multiple sclerosis]. *Rinsho Byori*. 2009 Mar;57(3):262–70. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Tanaka K. [Anti-aquaporin 4-antibody detection system]. *Nippon Rinsho*. 2008 Jun;66(6):1093–7. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Zhou H-F, Wei S-H. Analysis on the clinical feature of idiopathic demyelinating optic neuritis and long term follow-up. *International Eye Science*. 2013;13(5):872–5. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Zhang S, Wang F, Lu J, Liu Y, Duan Y. Clinical and brain MRI appearances in neuromyelitis optica. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*. 2011;11(3):325–9. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Long Y-M, Hu X-Q, Wang J-F, Lu Z-Q, Wang Y-G, Yang Y, et al. Detection of aquaporins-4: Methods comparison and clinical significance for the diagnosis of neuromyelitis optica. *Chin J Neurol*. 2010;43(6):412–6. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Liao Z, Ye J, Guan Y, Zhang Y, You X, An J, et al. [Construction and clinical application of lentivirus-AQP4 expressing vector]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010 Jan 19;90(3):208–12. No se consiguió artículo/artículo en otro idioma

Wu L, Huang D, Yang Y, Wu W. Combined screening for serum anti-nuclear and anti-aquaporin-4 antibodies improves diagnostic accuracy for distinguishing neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Eur. Neurol*. 2014;72(1-2):103–8. No se consiguió artículo.

De Vidi I, Boursier G, Delouche N, Portalès P, Cadars E, Bouthier M, et al. Strategy for anti-aquaporin-4 auto-antibody identification and quantification using a new cell-based assay. *Clin. Immunol*. 2011 Mar;138(3):239–46. Otra técnica de detección.

Paul F, Jarius S, Aktas O, Bluthner M, Bauer O, Appelhans H, et al. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med.* 2007 Apr;4(4):e133. Otra técnica de detección.

Jarius S, Paul F, Fechner K, Ruprecht K, Kleiter I, Franciotta D, et al. Aquaporin-4 antibody testing: direct comparison of M1-AQP4-DNA-transfected cells with leaky scanning versus M23-AQP4-DNA-transfected cells as antigenic substrate. *J Neuroinflammation.* 2014;11:129. Comparación de detección de una nueva técnica inmunológica.

Long Y, Zheng Y, Shan F, Chen M, Fan Y, Zhang B, et al. Development of a cell-based assay for the detection of anti-aquaporin 1 antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Neuroimmunol.* 2014 Aug 15;273(1-2):103–10. Detección de acuaporina 1

Jarius S, Frederikson J, Waters P, Paul F, Akman-Demir G, Marignier R, et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J. Neurol. Sci.* 2010 Nov 15;298(1-2):158–62. Otra técnica de detección.

Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain.* 2008 Nov;131(Pt 11):3072–80. Medición de niveles de anticuerpos.

Uzawa A, Mori M, Muto M, Masuda S, Kuwabara S. When is neuromyelitis optica diagnosed after disease onset? *J. Neurol.* 2012 Aug;259(8):1600–5. No reportan método de detección.

Cosburn M, Tackley G, Baker K, Ingram G, Burtonwood M, Malik G, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur. J. Neurol.* 2012 Apr;19(4):655–9. No reportan método de detección

Bichuetti DB, Oliveira EML, Souza NA, Rivero RLM, Gabbai AA. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult. Scler.* 2009 May;15(5):613–9. No reportan método de detección

Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh E, Stosic M, Umhauer M, Batra N, et al. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult. Scler.* 2008 Sep;14(8):1061–7. No reportan método de detección

Jarius S, Franciotta D, Paul F, Ruprecht K, Bergamaschi R, Rommer PS, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation.* 2010;7:52. Muestra en LCR

Lekha P. Neuromyelitis optica antibody (NMO-IgG) status in Indian patients with multiple sclerosis and allied demyelinating disorders. *Neurology Asia* 2008; 13 : 175 – 178. Muestra de pacientes muy pequeña.

Anexo 8. Calidad de los estudios primarios de validez diagnóstica incluidos en la evaluación (herramienta QUADAS-2).

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No corresponda a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Jiao Y	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	No claro	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	No	Sí	No claro
Liu Y	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	No claro	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
Chan KH	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	No	Alto	No claro	Sí	No	No claro	Bajo	No	Sí	Sí	No	No claro

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Sato DK	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	No	Alto	No claro	Sí	No	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Alexopoulos SH	2013	No	No	Sí	No claro	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
Marignier R	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	No	No claro	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Nasrin A	2013	No	No	Sí	Alto	Bajo	No	No	No claro	Bajo	Sí	No	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Kim SM	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	No	No claro	Bajo	Sí	No	No claro	Alto	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
Long Y	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	No claro	Bajo	Sí	No claro	No claro	Bajo	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
Kyat-Altamer A	2013	No	No	Sí	Alto	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	No claro	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Yang Y	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí (1:64 diluciones)	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Kang ES	2012	No	No	Sí	Alto	Alto	Sí	Sí	No claro	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Apiwattanukul M	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Long Y	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Mealy MA	2012	No	No	Sí	Alto	No claro	No	No claro	Alto	No claro	Sí	No	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	No claro

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Granier L	2012	Sí	Sí	No	No claro	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	No	No claro
Jarius S	2012	No	No	Sí	Alto	No claro	No	Sí	Alto	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Kim YJ	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Long Y	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	No	No claro	No claro	Sí	No	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Water PY	2012	No claro	No	Sí	No claro	Bajo	No claro	Sí	No claro	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	No	Sí	No claro
Long Y	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Mader S.	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	Sí	No claro	Bajo	Sí	No	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Kim W	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No claro	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	No	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Ketelslegers IA	2011	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No claro	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Síriho S	2011	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No claro	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
A. Dellavance	2011	Sí	Sí	Sí	Bajo	Sí	No	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Akiko Nagaishi	2011	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	No	Bajo	No claro	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
N. Asgari	2011	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	No	No claro	No claro	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Kai-Chen Wang	2011	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	No	Alto	Bajo	Sí	Sí	Sí	Bajo	No claro	Sí	No	Sí	Bajo
Gulsen Akman-Demir	2010	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No	No	Alto	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	No	Sí	Bajo
Chang KH	2010	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Mader S	2010	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Blanco Y	2010	No	No	Sí	No claro	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Matsushita F	2010	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	No claro	Bajo	Sí	No claro	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Jarius S	2010	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No claro	Alto	Bajo	Sí	No claro	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Petzold A	2010	Sí	Sí	Sí	Bajo	Alto	Sí	No claro	Bajo	Bajo	Sí	No	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Adoni T	2010	No	No	Sí	Alto	Bajo	No claro	No	No claro	Bajo	No claro	Sí	No claro	Alto	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
Zhong Xn	2012	Sí	Sí	No	No claro	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	No claro	No claro	bajo	Sí	Sí	Sí	No	bajo
Long Y	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No claro	No claro	Bajo	Sí	No claro	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Etemadifar M	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Marnett o F	2009	Sí	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	No claro	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Mckeeon A	2009	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Magaña SM	2009	Sí	Sí	Sí	Bajo	Alto	No claro	Sí	No claro	No claro	Sí	No	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Fazio R	2009	Sí	No	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Cabrera-Gomez JA	2009	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Bizzoco E	2009	Sí	No	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	No	Bajo
Wu L	2011	No claro	No claro	Sí	No claro	Bajo	No claro	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Sí	No claro	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Chan KH	2009	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	Bajo	Bajo	Sí	No claro	Bajo	Bajo	No claro	Sí	No	Sí	Alto
Adoni T	2008	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	Alto	Bajo	Sí	No	Alto	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Waters P	2008	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Hayakawa S	2008	Sí	No	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Marignier R	2008	Sí	No	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Pittock SJ	2008	Sí	No	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Takahashi T	2007	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Takahashi T	2006	No	No	Sí	No claro	bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Wingerc huk DM	2006	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Alto	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
LenNon VA	2004	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	No	Sí	Bajo	Alto	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Yang CS	2014	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Woodha ll M	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Höftberger R	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Unni N	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	Bajo	Bajo	Sí	No claro	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Isobe N	2012	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	Bajo	Bajo	No	No claro	Alto	Alto	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Li S	2011	No	No	Sí	No claro	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	No claro	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Wu X	2011	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Sandy S	2014	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	bajo	No claro	Sí	No claro	Alto	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Kim SM	2014	Sí	Sí	Sí	bajo	Bajo	No claro	No	No claro	No claro	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	Sí	No	No claro
Sato DK	2014	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	No claro	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	No	No claro

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría a la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría a el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Collongues R	2014	No	No	Sí	Alto	Bajo	No claro	No	No claro	No claro	Sí	No claro	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
L Kremer	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	No claro	Bajo	Sí	No claro	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Jarius S	2010	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	No claro	No claro	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
About F.	2011	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	No	No claro	No claro	Sí	No claro	No claro	Bajo	No claro	Sí	Sí	No	Bajo

Autor	Año de publicación	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	¿Podría la selección de los pacientes haber introducido algún sesgo?	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se usó un umbral, ¿éste fue específico previamente?	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación No correspondan con la pregunta de investigación?	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia No correspondan a la pregunta de investigación?	¿Hubo un intervalo de tiempo o adecuado entre la prueba a índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?
Pisoni F.	2013	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	No claro	Sí	Sí	Sí	Bajo
Apiwattanakul M	2014	Sí	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	No	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Bajo	Bajo	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo

Tomado de Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011 Oct 18;155(8):529-36.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 9. Características de los estudios primarios de validez diagnóstica o de concordancia de pruebas diagnósticas incluidos en la síntesis de evidencia.

	Jiao Y 2013 (8)	Liu Y 2013 (5)	Chan KH 2013 (12)	Sato DK 2013 (13)	Alexopolus 2013 (14)	Marignier R 2013 (15)
Diseño	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Casos y controles	Recolección prospectiva de pacientes
Población	Pacientes con sospecha de NMO	Pacientes con ataque agudo de mielitis	Pacientes con CIS	Pacientes con enfermedad inflamatoria del SNC	Muestras de suero de pacientes con diagnóstico de EM	Cohorte de NOMADMUS de Francia
Lugar	Clínica Mayo en USA	Hospital Xuanwu en China	Hospital Queen Mary en China	Hospital universitario de Tokohu	Hospital de la universidad de Atenas	Grupo NOMADMUS en Francia
Comparaciones	Seropositividad con IHC, ELISA, CBA y FCBA.	Seropositividad con CBA	Presencia de Ac anti-NMO en pacientes con síndrome clínico aislado	Presencia de Ac anti-NMO en pacientes con enfermedad inflamatoria del SNC	Evaluar presencia de anti-NMO en pacientes con diagnóstico de EM.	Evaluar presencia de anti-NMO en pacientes que pertenecen a la cohorte de NOMADMUS con distintos métodos de detección
Interpretación de las pruebas	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	No es especificado si fueron interpretadas sin conocer diagnóstico de NMO	No es especificado si fueron interpretadas sin conocer diagnóstico de NMO	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	Ya se conocía el diagnóstico de EM previo a la evaluación de las pruebas	Ya se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron resultados
Desenlaces	109 de 163 con diagnóstico de NMO IHC 124 de 159 con diagnóstico de NMO ELISA	49 de 72 pacientes con diagnóstico de NMO tenían anti NMO	20 de 27 pacientes con diagnóstico de NMO eran seropositivos para anti-NMO 0 de 88 pacientes sin NMO	33 de 36 pacientes con diagnóstico de NMO tenían anti-NMO 3 de 202 pacientes sin NMO	0 de 139 pacientes sin diagnóstico clínico de NMO	50 de 87 con diagnóstico de NMO CBA m1 65 de 87 con diagnóstico de NMO CBA m23

	Jiao Y 2013 (8)	Liu Y 2013 (5)	Chan KH 2013 (12)	Sato DK 2013 (13)	Alexopolus 2013 (14)	Marignier R 2013 (15)
	136 de 159 con diagnóstico de NMO CBA 138 de 159 con diagnóstico de NMO FCCBA					47 de 87 con diagnóstico de NMO IHC 0 de 54 pacientes sin NMO
Tamaño de muestra	163 pacientes con NMO	72 pacientes con NMO	27 pacientes con NMO 88 pacientes sin NMO	36 pacientes con NMO 202 pacientes sin NMO	139 pacientes sin NMO	87 pacientes con NMO 54 pacientes sin NMO
Fuentes de financiación	Fundación de la clínica Mayo	Fundación nacional natural de ciencia de China	Universidad de Hong Kong	Ministerio de salud, trabajo y bienestar del Japón	No es mencionada	Asociación para la investigación de la esclerosis en placas
Conclusiones	El uso de AG recombinantes aumentan la tasa de detección de pacientes con NMO	La seropositividad se encuentra relacionada con el aumento de lesiones en RNM	Las enfermedades desmielinizantes más frecuentes en Hong Kong son la EM y la NMOSD.	La presencia de paciente con seropositividad de anti-NMO que no cumplen criterio diagnósticos de NMO	La ausencia de anti-NMO en pacientes con diagnóstico de EM y otras enfermedades autoinmunes	La importancia de contar con pruebas inmunológicas de alta sensibilidad y especificidad para la detección de anti-NMO

	Nasrin A 2013 (16)	Kim SM 2013 (17)	Long Y 2013 (18)	Kyat Altamer A 2013 (19)	Yang Y 2013 (20)	Kang ES 2012 (21)
Diseño	Estudio de casos y controles	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Estudio de casos y controles	Estudio prospectivo	Estudio de casos y controles
Población	Pacientes con diagnóstico definitivo de NMO	Pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria desmielinizante	Pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante	Pacientes que asistían a una clínica de EM y desordenes de la mielina	Pacientes que asistían a departamento de neurología	Se tomaron muestras de sangre de 36 pacientes con diagnósticos ya conocidos
Lugar	Clinica de EM de Southern Dinamarca	Hospital universitario nacional de Seul	Hospital universitario de GuangZhou China	Facultad de medicina de la universidad de Estambul	Hospital general del ejercito de liberación del pueblo China	Facultad de medicina de la universidad de Sungkiunkwan de Corea
Comparaciones	Presencia de anti-NMO y su relación con lesiones en tallo y medula	Seropositividad con CBA	Seropositividad con CBA y presencia de Ac contra <i>Helicobacter pylori</i>	Seropositividad con CBA y relación con hallazgos en RNM	Detección de anti-NMO en paciente con sospecha de NMO	Evaluar presencia de anti-NMO mediante la utilización de CBA y FIPA
Interpretación de las pruebas	Ya se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron resultados	Ya se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron resultados	Ya se conocía diagnóstico de NMO cuando se interpretaron resultados	Ya se conocía diagnóstico de NMO cuando se interpretaron resultados	Los interpretes de laboratorio no conocían el diagnostico de NMO	Los interpretes de laboratorio no conocían el diagnostico de NMO
Desenlaces	18 de 31 pacientes con diagnóstico de NMO	13 de 14 pacientes con diagnóstico de NMO tenían anti NMO	43 de 52 CBA 0 de 69 paciente sin diagnóstico de NMO	33 de 36 pacientes con diagnóstico de NMO tenían anti-NMO	39 de 53 pacientes con diagnóstico clínico de NMO	17 de 20 CBA y FIPA, pacientes con diagnóstico de NMO

	Nasrin A 2013 (16)	Kim SM 2013 (17)	Long Y 2013 (18)	Kyat Altamer A 2013 (19)	Yang Y 2013 (20)	Kang ES 2012 (21)
	identificados con CBA	0 de 22 pacientes sin NMO			4 de 115 paciente sin diagnóstico de NMO	1 de 12 de pacientes sin NMO con CBA y 0 de 12 con FIPA
Tamaño de muestra	31 pacientes con NMO	14 pacientes con NMO 22 pacientes sin NMO	52 pacientes con NMO 69 pacientes sin NMO	28 pacientes con NMO	53 pacientes con NMO 115 pacientes sin NMO	20 pacientes con NMO 12 pacientes sin NMO
Fuentes de financiación	Fundación danesa de investigación en neurología	Fundación nacional de Corea para la investigación	No es mencionada	No es mencionada	Hospital del ejército de liberación del pueblo de China	Ministerio de salud, bienestar y asuntos familiares de la república de Corea
Conclusiones	Las lesiones en tallo cerebral estaban asociadas con seropositividad de anti-NMO	Los exámenes para la detección de anti-NMO facilitan el diagnóstico temprano de NMO	Las infección con <i>H. pylori</i> en pacientes chinos puede estar relacionada con NMO	Existen diferencias entre los hallazgos de la RNM de los paciente con y sin anti-NMO	La presencia de anti-NMO es un marcador sensible y discriminatorio entre NMO y otras enfermedades desmielinizantes.	La detección de anti-NMO provee una información sensible y altamente específica para el diagnóstico de NMO

	Apiwattanakul M 2012 (22)	Long Y 2012 (23)	Mealy M 2012 (24)	Granier L 2012 (25)	Jarius S 2012 (26)	Kim YJ 2012 (27)
Diseño	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Casos y controles	Recolección prospectiva de pacientes	Casos y controles	Recolección prospectiva de pacientes
Población	Pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante inflamatoria	Pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante de SNC	Prevalencia de NMO en USA con historias de pacientes ya diagnosticados	Pacientes con que asistían a 5 centro de EM en Italia	Muestras de suero de pacientes con diagnóstico de NMO y otras enfermedades desmielinizantes	Muestras de suero de pacientes con sospecha de enfermedades desmielinizantes
Lugar	Varios hospitales de Tailandia y el laboratorio de inmunología de la clínica Mayo	Hospital afiliado de la universidad de Sun Yat-Sen de China	Universidad de Texas, John Hopkins y la clínica Mayo en USA.	Cinco centros de EM en Italia.	Hospital universitario de Heidelberg Alemania	Hospital de Santa Maria en Corea del Sur
Comparaciones	Presencia de anti-NMO comparado con diagnóstico clínico mediante CBA,IHC y ELISA	Presencia de anti-NMO en paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante	Presencia de Ac anti-NMO en pacientes con diagnóstico de NMO	Evaluar la seropositividad de anti-NMO en pacientes con NMO y sin la enfermedad	Evaluar presencia de anti-NMO en pacientes con un nuevo examen de ELISA en distintas enfermedades del SNC	Comparar la capacidad de detección de anti-NMO entre CBA, IHC y ELISA
Interpretación de las pruebas	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	Ya se conocía el diagnóstico de NMO previo a la evaluación de las pruebas	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO

	Apiwattanakul M 2012 (22)	Long Y 2012 (23)	Mealy M 2012 (24)	Granier L 2012 (25)	Jarius S 2012 (26)	Kim YJ 2012 (27)
Desenlaces	6 de 10 pacientes con diagnóstico de NMO CBA 5 de 10 pacientes con diagnóstico de NMO ELISA 4 de 10 pacientes con diagnóstico de NMO IHC 0 de 5 pacientes sin NMO para CBA,ELISA e IHC	39 de 44 pacientes con diagnóstico de NMO con CBA 2 de 99 pacientes sin NMO para CBA	86 de 126 pacientes con diagnóstico de NMO con IHC	19 de 20 pacientes con diagnóstico de NMO tenían anti-NMO 0 de 71 pacientes sin NMO para CBA	50 de 66 pacientes con diagnóstico de NMO ELISA. 38 de 58 pacientes con diagnóstico de NMO IHC 2 de 153 pacientes sin NMO para ELISA 2 de 118 pacientes sin NMO para IHC	5 de 9 pacientes con diagnóstico de NMO CBA y ELISA 4 de 9 pacientes con diagnóstico de NMO IHC 47 de 87 IHC 3 de 70 pacientes sin NMO para CBA y ELISA 2 de 70 pacientes sin NMO para IHC
Tamaño de muestra	10 pacientes con NMO 5 pacientes sin NMO	44 pacientes con NMO 99 pacientes sin NMO	126 pacientes con NMO	20 pacientes con NMO 71 pacientes sin NMO	66 pacientes con NMO y 153 sin NMO para ELISA 58 pacientes con NMO y 118 sin NMO para IHC	9 pacientes con NMO 70 pacientes sin NMO
Fuentes de financiación	Fundación caritativa Guthy Jackson	Proyecto tecnológico de la ciudad de Guangzhou	Fundación caritativa Guthy Jackson	No es mencionada	No es mencionada	Ministerio de salud, bienestar y asuntos familiares de la republica de Corea
Conclusiones	La utilidad de evaluar la presencia de anti-NMO en	El estudio confirma que la detección de anti-NMO	El establecimiento de una cohorte nacional que	El estudio inmunológico usado en este artículo tiene una	La prueba ELISA evaluado en este estudio provee un mejor	Se confirma el potencial uso clínico de la detección de

	Apiwattanakul M 2012 (22)	Long Y 2012 (23)	Mealy M 2012 (24)	Granier L 2012 (25)	Jarius S 2012 (26)	Kim YJ 2012 (27)
	paciente tailandeses con enfermedad desmielinizante	discrimina entre NMO y otras patologías del SNC.	facilite el estudio de NMO en USA.	alta sensibilidad y alta especificidad para diagnóstico de NMO	sensibilidad para el diagnóstico de NMO	anti-NMO para diferenciar NMO de otras enfermedades del SNC

	Long Y 2012 (28)	Waters P 2012 (29)	Long Y 2012 (30)	Mader S 2011 (31)	Kim W 2012 (32)	Ketelslegers I 2011 (33)
Diseño	Casos y controles	Casos y controles	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes
Población	Pacientes con que asistieron a un centro de EM en China	Muestras de pacientes con sospecha de NMO o NMOSD	Pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria desmielinizante	Paciente con sospecha de enfermedades desmielinizantes del SNC	Muestras de suero de pacientes con diagnóstico de NMO y otras enfermedades desmielinizantes	Muestras de suero de pacientes con sospecha de NMO
Lugar	Hospital afiliado a la universidad de Sun Yat Sen	Universidad de Oxford de Inglaterra, Clinica Mayo de Usa y universidad de McGill de Canada	Hospital afiliado a la universidad de Sun Yat Sen	Hospital universitario de Innsbruck, Austria	Centro de investigación y Centro nacional de cáncer de Corea	Centro médico Erasmus, Holanda
Comparaciones	Comparar el estado clínico entre los pacientes con presencia de anti-NMO y los que no	Presencia de anti-NMO en paciente con sospecha de NMO mediante cinco técnicas distintas	Presencia de Ac anti-NMO en pacientes con diagnóstico de NMO en suero y LCR.	Evaluar la seropositividad de anti-NMO y de anti-MOG en pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante	Evaluar el desempeño de una nueva técnica de ELISA comparado con el diagnóstico clínico de NMO	Comparar la capacidad de detección de anti-NMO en pacientes con raso monofásico y los recurrentes
Interpretación de las pruebas	No es mencionado	No es mencionado	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	Ya se conocía el diagnóstico de NMO previo a la evaluación de las pruebas	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO

	Long Y 2012 (28)	Waters P 2012 (29)	Long Y 2012 (30)	Mader S 2011 (31)	Kim W 2012 (32)	Ketelslegers I 2011 (33)
Desenlaces	30 de 39 pacientes con diagnóstico de NMO CBA	24 de 35 pacientes con diagnóstico de NMO con CBA 17 de 35 pacientes con diagnóstico de NMO con IHC 18 de 35 pacientes con diagnóstico de NMO con ELISA 25 de 35 pacientes con diagnóstico de NMO con FCCBA 16 de 35 pacientes con diagnóstico de NMO con FIPA 11 de 86 pacientes sin NMO para FIPA 0 de 86 pacientes sin NMO para el resto de estudios	30 de 39 pacientes con diagnóstico de NMO con CBA 0 de 63 pacientes sin NMO para CBA	43 de 45 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA 0 de 205 pacientes sin NMO para CBA	46 de 64 pacientes con diagnóstico de NMO ELISA. 4 de 205 pacientes sin NMO para ELISA	20 de 36 pacientes con diagnóstico de NMO CBA 3 de 243 pacientes sin NMO para CBA
Tamaño de muestra	39 pacientes con NMO	35 pacientes con NMO	39 pacientes con NMO	45 pacientes con NMO	66 pacientes con NMO y 205 sin NMO para ELISA	36 pacientes con NMO

	Long Y 2012 (28)	Waters P 2012 (29)	Long Y 2012 (30)	Mader S 2011 (31)	Kim W 2012 (32)	Ketelslegers I 2011 (33)
		85 pacientes sin NMO	63 pacientes sin NMO	205 pacientes sin NMO		236 pacientes sin NMO
Fuentes de financiación	Proyecto tecnológico de la ciudad de Guangzhou	Fundación caritativa Guthy Jackson, NIH y el NIHR Oxford biomedical research center	Proyecto tecnológico de la ciudad de Guangzhou	No es mencionada	Ministerio de salud, bienestar y asuntos familiares de la república de Corea	Fundación holandesa para la investigación de EM
Conclusiones	La repetición con otro estudio inmunológico puede detectar anti-NMO en pacientes previamente seronegativos.	La gran sensibilidad y especificidad de las nuevas técnicas recombinantes para la detección de anti-NMO facilitara el diagnóstico temprano de la enfermedad.	La sensibilidad de los anti-NMO era mayor en LCR que en suero, pero su combinación ayudaría en el diagnóstico de pacientes chinos.	Pacientes seronegativos para anti-NMO tiene una respuesta inmunitaria mediada por anti-MOG	La prueba ELISA evaluado en este puede ser una herramienta para la vigilancia de la actividad de la enfermedad.	Los investigadores concluyen que la patogenia de la NMO monofásica es distinta a la recurrente

	Síritho S 2011 (34)	Dellavance A 2012 (35)	Nagaishi A 2011 (36)	Asgari N 2011 (37)	Wang K 2011 (38)	Akmar-Demir G 2011 (39)
Diseño	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes
Población	Pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante inflamatoria idiopática	Pacientes con sospecha de enfermedad NMO, enfermedades desmielinizantes y enfermedades autoinmunes	Muestras de pacientes con sospecha de enfermedades inflamatorias del SNC	Pacientes que asistían a hospitales del sur de Dinamarca	Pacientes que completaron diagnóstico clínico para NMO o EM	Pacientes con sospecha de NMO que ingresaron a la clínica de EM
Lugar	Hospital Síriraj de Tailandia	Departamentos de neurología y reumatología de la universidad de Sao Paulo	Hospital universitario de Kanazawa, Japón	Departamentos de neurología y oftalmología del sur de Dinamarca	Hospital general de veteranos de Taipei, Taiwan	Faculta de medicina de universidad de Estambul
Comparaciones	Presencia de anti-NMO en paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante idiopática	Presencia de anti-NMO en paciente con sospecha de NMO y que no se presentarán en otras enfermedades autoinmunes	Presencia de Ac anti-NMO en pacientes con enfermedad inflamatoria y desmielinizante del SNC	Evaluar la seropositividad de anti-NMO en pacientes con que asistían a los departamentos de neurología y oftalmología.	Evaluar presencia de anti-NMO en pacientes con diagnóstico de NMO o de EM	Comparar la detección de anti-NMO en pacientes con diagnóstico clínico de NMO
Interpretación de las pruebas	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	Ya se conocía el diagnóstico de NMO previo a la evaluación de las pruebas	Ya se conocía el diagnóstico de NMO previo a la evaluación de las pruebas	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	Ya se conocía el diagnóstico de NMO previo a la evaluación de las pruebas	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO

	Síritho S 2011 (34)	Dellavance A 2012 (35)	Nagaishi A 2011 (36)	Asgari N 2011 (37)	Wang K 2011 (38)	Akmar-Demir G 2011 (39)
Desenlaces	18 de 23 pacientes con diagnóstico de NMO CBA 17 de 69 pacientes sin diagnóstico de NMO CBA	40 de 47 pacientes con diagnóstico de NMO con IHC 13 de 651 pacientes sin NMO para IHC	0 de 80 pacientes con diagnóstico de NMO con CBA	20 de 36 pacientes con diagnóstico de NMO CBA 0 de 100 pacientes sin NMO para CBA	14 de 34 pacientes con diagnóstico de NMO CBA. 1 de 34 pacientes sin diagnóstico de NMO CBA	21 de 35 pacientes con diagnóstico de NMO CBA y FIPA 19 de 35 pacientes con diagnóstico de NMO IHC 0 de 38 sin diagnóstico de NMO para todos
Tamaño de muestra	23 pacientes con NMO 5 pacientes sin NMO	47 pacientes con NMO 651 pacientes sin NMO	80 pacientes sin NMO	36 pacientes con NMO 100 pacientes sin NMO	34 pacientes con NMO y 34 sin NMO para CBA	35 pacientes con NMO 38 pacientes sin NMO
Fuentes de financiación	Hospital de Síriraj y Ministerio de cultura, deportes, ciencia y tecnología de Japon	Division para la investigación y el desarrollo del grupo Fleury	Grant para la investigación en enfermedades neurológicas, psiquiatría y salud mental	Fundación danesa de investigación neurológica	No es mencionada	No es mencionada
Conclusiones	Un examen sensitivo para detección de anti-NMO es necesario para diferenciar NMO de EM.	Demuestra la alta especificidad de los anti-NMO por la NMO	Las características clínicas entro los pacientes con	La NMO es una enfermedad común en los pacientes caucasicos	Las lesiones extensas en RNM de medula y la presencia de	Se evidencia que los pacientes con presencia de anti-NMO

Síritho S 2011 (34)	Dellavance A 2012 (35)	Nagaishi A 2011 (36)	Asgari N 2011 (37)	Wang K 2011 (38)	Akmar-Demir G 2011 (39)
		anti-NMO son muy similares.		anti-NMO contribuyen al diagnóstico temprano de NMO	pueden tener un curso más severo de la enfermedad

	Chang KH 2010 (40)	Mader S 2010 (41)	Blanco Y 2010 (42)	Jarius S 2010 (43)	Petzold A 2010 (44)	Long Y 2012 (45)
Diseño	Selección prospectiva de pacientes	Selección prospectiva de los pacientes	Selección retrospectiva de pacientes	Selección prospectiva de pacientes	Selección prospectiva de pacientes	Selección prospectiva de pacientes
Población	Pacientes de Hong Kong con sospecha de enfermedad inflamatoria desmielinizante	Muestras de sangre de pacientes con diagnóstico de NMO o NMOSD, además de pacientes con EM y otras enfermedades autoinmunes	Base de datos de muestras de pacientes remitidos al centro de neuroinmunología para estudio de anti-NMO	Muestras de sangre de pacientes con diagnóstico de NMO o NMOSD, además de pacientes con EM y otras enfermedades autoinmunes	Pacientes que presentaban cuadro de neuritis óptica.	Pacientes que asistieron a centro de neurología por sospecha de enfermedad demielinizante
Lugar	Hospital universitario de Queen Mary en Hong Kong, China	Universidad médica de Innsbruck, Austria	Hospital clínico de Barcelona, España	Departamento de neurología de la universidad de Heideberg, Alemania	Pacientes que se presentaron a tres hospitales distintos de Londres, Inglaterra	Departamento de neurología del tercer hospital asociado de la universidad de Sun Yat-sen, China
Comparaciones	Se compararon la detección de anti-NMO mediante una técnica con IHC y otra de CBA	Se comparó la detección de anti-NMO mediante CBA con epitopes M-1 y otras con M-23	Se comparó la técnica de ICH disponible en la institución para la detección de anti-NMO	Se evaluó la efectividad de la técnica de CBA y de IHC para la detección de anti-NMO	Se evaluó la detección de anti-NMO con la técnica de IHC	Se evaluó la efectividad de la técnica de ICH en tejido de mono para detección de anti-NMO
Interpretación de las pruebas	No se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	Se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se	No se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se

	Chang KH 2010 (40)	Mader S 2010 (41)	Blanco Y 2010 (42)	Jarius S 2010 (43)	Petzold A 2010 (44)	Long Y 2012 (45)
				interpretaron los resultados		interpretaron los resultados
Desenlaces	14 de 18 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA 11 de 18 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA 0 de 92 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA e IHC	27 de 30 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA M-23 23 de 30 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA M-1 0 de 101 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA e IHC	28 de 43 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC 0 de 237 pacientes sin diagnóstico de NMO para IHC	25 de 32 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA 21 de 32 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC 0 de 100 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA, y 1 de 100 pacientes para IHC	5 de 9 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA 0 de 28 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA	31 de 50 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC-m 35 de 50 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC-r 6 de 100 pacientes sin diagnóstico de NMO para IHC-m 7 de 100 pacientes sin diagnóstico de NMO para IHC-r
Tamaño de muestra	18 pacientes con diagnóstico de NMO 92 pacientes sin diagnóstico de NMO	30 pacientes con diagnóstico de NMO 101 pacientes sin diagnóstico de NMO	43 pacientes con diagnóstico de NMO 237 pacientes sin diagnóstico de NMO	32 pacientes con diagnóstico de NMO 100 pacientes sin diagnóstico de NMO	9 pacientes con diagnóstico de NMO 28 pacientes sin diagnóstico de NMO	50 pacientes con diagnóstico de NMO 100 pacientes sin diagnóstico de NMO
Fuentes de financiación	No es mencionado	Grant del centro interdisciplinario de investigación	Beca del Fondo de Investigaciones	Comité europeo para la investigación y el	No especifican	Proyecto de la universidad de Sun Yat-Sen

	Chang KH 2010 (40)	Mader S 2010 (41)	Blanco Y 2010 (42)	Jarius S 2010 (43)	Petzold A 2010 (44)	Long Y 2012 (45)
		de la universidad de Insbruck	Sanitarias, Madrid, España	tratamiento de la EM		
Conclusiones	La técnica CBA para la detección de anti-NMO es más sensitiva que la de IHC, pero ambas son altamente específicas.	La técnica de CBA con epítotope M-23 es una técnica confiable para el diagnóstico de NMO y NMOSD	Los casos positivos de anti-NMO se asocian en su gran mayoría a pacientes que sufren de NMO	La nueva técnica de CBA para la detección de anti-NMO es más sensible que técnicas previas y es de fácil reproducción	Evaluar la presencia de anti-NMO en pacientes con episodios de neuritis óptica puede enfocar el manejo de dichos pacientes	La presencia de anti-NMO es un marcador confiable para diferenciar NMO de EM

	Matsushita F 2010 (46)	Adoni T 2010 (47)	Zhon Xn 2012 (48)	Li S 2011 (80)	Wu X 2011 (49)	Takahashi T 2006 (50)
Diseño	Selección prospectiva de pacientes	Selección retrospectiva de pacientes	Selección prospectiva de pacientes	Selección retrospectiva de	Selección prospectiva de pacientes	Selección retrospectiva de pacientes
Población	Pacientes valorados en centro de EM	Pacientes con diagnóstico de NMO seguido en una clínica de mielina.	Pacientes que asistían a un centro de enfermedades desmielinizantes	Pacientes con diagnósticos de NMO, NMOSD y EM	Pacientes que asistieron a centro de EM	Pacientes con diagnósticos de NMO o EM
Lugar	Hospital universitario de Kyushu, Japon	Clinica neurológica de la universidad de Sao Paulo , Brazil	Tercer hospital afiliado de la universidad de Sun Yat-Sen, China	Hospital afiliado de la universidad de medicina de Guiyang, China	Hospital de Xuanwu de Beijing, China	Hospital de la universidad de Tokohu
Comparaciones	Se compararon la detección de anti-NMO mediante una técnica de CBA	Se comparó la detección de anti-NMO mediante IHC	Se comparó la detección de anti-NMO mediante CBA	Se evaluó la efectividad de la técnica de CBA y para el diagnóstico de NMO	Se evaluó la efectividad del CBA contra el ELISA para la detección de anti-NMO	Se evaluó la efectividad del CBA para la detección de anti-NMO
Interpretación de las pruebas	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	Se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados
Desenlaces	24 de 38 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA	13 de 28 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC	44 de 52 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA	13 de 17 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA	23 de 27 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA	8 de 10 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA

	Matsushita F 2010 (46)	Adoni T 2010 (47)	Zhon Xn 2012 (48)	Li S 2011 (80)	Wu X 2011 (49)	Takahashi T 2006 (50)
	3 de 110 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA	0 de 20 pacientes sin diagnóstico de NMO para IHC		0 de 60 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA	17 de 27 pacientes con diagnóstico de NMO para ELISA 0 de 26 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA 2 de 26 pacientes sin diagnóstico de NMO para ELISA	0 de 10 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA
Tamaño de muestra	38 pacientes con diagnóstico de NMO 92 pacientes sin diagnóstico de NMO	28 pacientes con diagnóstico de NMO 20 pacientes sin diagnóstico de NMO	52 pacientes con diagnóstico de NMO	17 pacientes con diagnóstico de NMO 60 pacientes sin diagnóstico de NMO	27 pacientes con diagnóstico de NMO 26 pacientes sin diagnóstico de NMO	10 pacientes con diagnóstico de NMO 10 pacientes sin diagnóstico de NMO
Fuentes de financiación	Ministerios de la cultura, el deporte, educación, bienestar, ciencia y tecnología de Japón	No es mencionado	Proyecto de tecnología de la ciudad de Guangzhou	Fondo para la investigación de talentos de alto nivel de Guizhou	Ministerio de ciencia y tecnología de China	Ministerios de la cultura, el deporte, educación, bienestar, ciencia y tecnología de Japón
Conclusiones	La detección de anti-NMO debe	En nuestra serie de pacientes de	Existe un porcentaje de	La presencia de anti-NMO en	El estudio muestra que el	Se estableció que la prueba con

	Matsushita F 2010 (46)	Adoni T 2010 (47)	Zhon Xn 2012 (48)	Li S 2011 (80)	Wu X 2011 (49)	Takahashi T 2006 (50)
	realizarse incluso en pacientes con diagnóstico de EM, debido a que su presencia cambia la conducta terapéutica.	Brazil con diagnóstico de NMO, no hay correlación entre extensión de las lesiones medulares y presencia de anti-NMO	pacientes con NMO que no presentan el anti-NMO, pero que pueden cursar con la enfermedad.	suero no es indicativa de aumento de la cantidad de lesiones de los pacientes con NMO	anti-NMO es un marcador confiable de NMO y puede predecir severidad de la enfermedad	CBA tiene mayor sensibilidad que la pruebas previas de IHC para detección de anti-NMO

	Sandy S 2014 (51)	Kim SM 2014 (52)	Sato D 2014 (53)	Collongues R 2013 (54)	Kremer L 2013 (55)	Isobe N 2012 (56)
Diseño	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección retrospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes	Recolección prospectiva de pacientes
Población	Pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria desmielinizante	Pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria desmielinizante	Pacientes con diagnósticos de NMO y NMOSD	Pacientes que pertenecían a las cohortes de NMO de distintos países de Europa	Pacientes con diagnóstico de NMO	Pacientes con enfermedades desmielinizantes como EM y NMO
Lugar	Hospital de Kingston, Jamaica	Hospital universitario nacional de Seúl, Corea del sur	Hospital de la facultad de medicina de la Universidad de Sao Paulo, Centro de investigación para la EM de Belo Horizonte,	Cohorte Nomadmus de Francia, centros de NMO de Alemani y Turquía, cohortes de Liverpool y	Centros de Strasbourg y Fort-de Francia , Francia. Baltimore en USA.Tokohu, Japon.Liverpool en Inglaterra. Toronto, Canada.	Hospital universitario de Kyushu, Japon

	Sandy S 2014 (51)	Kim SM 2014 (52)	Sato D 2014 (53)	Collongues R 2013 (54)	Kremer L 2013 (55)	Isobe N 2012 (56)
			en Brazil.Hospital universitraio de Tokohu, Japon	Oxford en Inglaterra	Berlin,Dusseldorf, Heidelber en Alemania	
Comparaciones	Presencia de anti- NMO con CBA en la población de Jamaica	Presencia de anti- NMO con CBA, en pacientes con sospecha de EID	Presencia de Ac anti-NMO y de anti-MOG mediante CBA, en pacientes con diagnóstico de NMO y NMOSD	Presencia de anti- NMO en pacientes con diagnóstico de NMO de presentación tardia	Evaluar presencia de anti-NMO en pacientes con diagnóstico de NMO y síntomas de compromiso de tallo cerebral.	Presencia de anti- NMO en pacientes con diagnostico de NMO, EM u otras enfermeades desmielinizantes mediante CBA, FCCBA o ELISA
Interpretación de las pruebas	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	No es especificado si fueron interpretadas sin conocer diagnóstico de NMO	Fueron interpretados sin conocer diagnóstico de NMO	No es especificado si fueron interpretadas sin conocer diagnóstico de NMO	No es especificado si fueron interpretadas sin conocer diagnóstico de NMO	No es especificado si fueron interpretadas sin conocer diagnóstico de NMO
Desenlaces	9 de 10 pacientes con diagnóstico de NMO CBA 0 de 14 pacientes sin diagnostico d NMO CBA	16 de 17 pacientes con diagnóstico de NMO CBA 0 de 39 pacientes sin diagnóstico de NMO CBA	85 de 101 pacientes con diagnóstico de NMO presentaban anti- NMO por CBA	46 de 63 pacientes con diagnóstico de NMO tenían anti- NMO por CBA	205 de 258 pacientes con diagnóstico de NMO tenían anti- NMO por CBA	12 de 29 pacientes con diagnóstico de NMO CBA 6 de 209 pacientes sin diagnóstico de NMO CBA 15 de 29 pacientes con

	Sandy S 2014 (51)	Kim SM 2014 (52)	Sato D 2014 (53)	Collongues R 2013 (54)	Kremer L 2013 (55)	Isobe N 2012 (56)
						diagnóstico de NMO FCMA 6 de 209 pacientes sin diagnóstico de NMO FCMA 14 de 29 pacientes con diagnóstico de NMO ELISA 7 de 209 pacientes sin diagnóstico de NMO CBA
Tamaño de muestra	10 pacientes con diagnóstico de NMO 14 pacientes sin diagnóstico de NMO	17 pacientes con diagnóstico de NMO 39 pacientes sin diagnóstico de NMO	101 pacientes con diagnóstico de NMO	63 pacientes con diagnóstico de NMO	258 pacientes con diagnóstico de NMO	29 pacientes con diagnóstico de NMO 209 pacientes sin diagnóstico de NMO
Fuentes de financiación	Fundación caritativa Guthy-Jackson	Fundación nacional para la investigación de Korea y del centro de investigación biomédica de Oxford NIHR	Ministerio de educación, cultura ,deporte, ciencia y tecnología de Japón	Asociación para la investigación de placas de esclerosis de Francia	No recibió ninguna fuente de financiación	Ministerios de salud, trabajo y bienestar de Japón

	Sandy S 2014 (51)	Kim SM 2014 (52)	Sato D 2014 (53)	Collongues R 2013 (54)	Kremer L 2013 (55)	Isobe N 2012 (56)
Conclusiones	La presencia de anti-NMO puede representar una proporción significativa de los pacientes con EID	La incidencia de EM y de NMO es similar en los pacientes coreanos, además es necesaria la realización de más estudios con anti-NMO en pacientes con EIDI	Los pacientes con presencia de anti-MOG tiene distintas características clínicas que los pacientes que tienen anti-NMO	La presentación tardía de NMO es más severa y con mayor compromiso motor y mortalidad	Los pacientes con NMO tienen una alta frecuencia de síntomas que comprometan tallo cerebral.	Las tecnologías de FCMA y ELISA son útiles para la detección y la cuantificación de anti-NMO

	Etemadifar M 2012 (57)	Marnetto F 2009 (58)	Mckeon A 2009 (59)	Magaña SM 2009 (60)	Fazio R 2009 (61)	Cabrera-Gomez JA 2009 (62)
Diseño	Selección prospectiva de pacientes	Selección prospectiva de los pacientes	Selección retrospectiva de pacientes	Selección retrospectiva de pacientes	Selección retrospectiva de pacientes	Selección prospectiva de los pacientes
Población	Pacientes que asistieron a la clínica de EM de Isfahan y clínica de enfermedad de Devic	Pacientes que asistieron a control clínicos de Italia y república checa (no se especifica en que años)	Pacientes que asistieron a la clínica de mayo entre el 2004 y 2007	Muestras de sangre de pacientes del laboratorio de la clínica de mayo entre 1993 y 2007	Pacientes con NMO admitidos a centros de neurología en Italia.	Base de datos de pacientes con diagnóstico de R-NMO
Lugar	Clínica de esclerosis múltiple de isfahan	Centros clínicos de república checa e italia	Laboratorio de la clínica de Mayo	Laboratorio de la clínica de Mayo	Departamento de Neurología de Universidad San Raffaele, Centro de esclerosis	Hospitales en Cuba

	Etemadifar M 2012 (57)	Marnetto F 2009 (58)	Mckeon A 2009 (59)	Magaña SM 2009 (60)	Fazio R 2009 (61)	Cabrera-Gomez JA 2009 (62)
					Gallarate, Departamento de neurología Universidad Vergata, Roma y departamento de Neurologia Hospital Orbassano	
Comparaciones	Se comparó la detección de anti-NMO mediante CBA con epitopes M-1 y otras con M-23	Se comparó la detección de anti-NMO mediante CBA y WB	Se comparó la técnica de IHC e FIPA para la detección de anti-NMO	Deteccion por IHCrecta	Se comparó la técnica de Inmunoflourescencia en tejido animal (mono y rata), CBA con celulas HEK 293, Analisis de FACS y radioinmunoprecipitacion	Se determinó detección de anti-NMO por IHC
Interpretación de las pruebas	No se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	Se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados
Desenlaces	16 de los 33 pacientes con lesion espinal longitunal extensa con diagnostico de NMO para CBA 0 de los 32 pacientes sin lesion espinal	16 de 16 pacientes con diagnóstico de NMO para WB 13 de 16 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA M-1 0 de 66 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA M-1	39 de 40 pacientes con diagnostico de NMO para IHC 39 de 40 pacientes sin diagnóstico de NMO para FIPA	9 de 14 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC 11 de 64 pacientes sin diagnóstico de NMO para IHC,	14 de 30 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC-m 9 de 106 pacientes sin NMO para IHC-m 13 de 33 paciente con diagnóstico de NMO para IHC-r 7 de 106 pacientes sin NMO para IHC-r	15 de 48 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC

	Etemadifar M 2012 (57)	Marnetto F 2009 (58)	Mckeon A 2009 (59)	Magaña SM 2009 (60)	Fazio R 2009 (61)	Cabrera-Gomez JA 2009 (62)
	longitunal extensa con diagnostico de NMO para CBA	2 de 66 pacientes sin diagnostico de NMO para WB			13 de 33 paciente con diagnóstico de NMO para CBA 3 de 106 pacientes sin NMO para CBA 10 de 33 paciente con diagnostico de NMO para FACS 5 de 106 pacientes sin NMO para FACS 11 de 33 paciente con diagnostico de NMO para RIPA 7 de 106 pacientes sin NMO para RIPA	

	Etemadifar M 2012 (57)	Marnetto F 2009 (58)	Mckeon A 2009 (59)	Magaña SM 2009 (60)	Fazio R 2009 (61)	Cabrera-Gomez JA 2009 (62)
Tamaño de muestra	33 pacientes con diagnóstico de lesión espinal longitudinal extensa, 32 pacientes que no cumplen criterios para diagnóstico de lesión medular longitudinal extensa	16 pacientes con diagnóstico de NMO 66 pacientes sin diagnóstico de NMO	40 pacientes con NMO 100 pacientes en el espectro de NMO 735 pacientes con enfermedades neurológicas distintas a NMO	14 pacientes con diagnóstico de NMO 64 pacientes sin diagnóstico de NMO	33 pacientes con diagnóstico de NMO 106 pacientes sin diagnóstico de NMO	48 pacientes con diagnóstico de R-NMO
Fuentes de financiación	No es mencionado	Se obtuvo de FORB (Fondazione per la Ricerca Biomedica,) y de S. Luigi Gonzaga ONLUS.	Fundación medica Ralph Wilson y la fundacion Guthy Jackson.	Comité europeo para la investigación y el tratamiento de la EM	Instituto de Neurologia Experimental de San Raffaele Hospital en Milan-Italia	Fondo de investigaciones sanitarias, Madrid, España
Conclusiones	La presencia de lesión espinal longitudinal extensa esta asociado con la presencia de Anti-NMO y por lo tanto es un indicador de NMO.	En conclusión, los anticuerpos que reconocen epitopes lineares de AQP4.M1 son específicos para el diagnóstico de NMO.	Se detectó que la detección de Anti-NMO por IHC o FIPA es altamente específica para el espectro de NMO, la prueba por FIPA fue significativamente menos sensible que IHC.	Anti-NMO es un anticuerpo específico para el espectro de la NMO	La detección de anticuerpos puede resultar una herramienta útil para el neurólogo, sin embargo, la falta de un patrón de oro para detectar anti-NMO	Positividad de anti-NMO en pacientes con NMO tiene baja probabilidad en el caribe. Que puede estar influenciada por factores étnicos en la patogénesis de la enfermedad.

	Bizzoco E 2009 (63)	Wu L 2011 (64)	Chan KH 2009 (65)	Adoni T 2008 (66)	Waters P 2008 (67)	Hayakawa S 2008 (68)
Diseño	Selección retrospectiva de pacientes	Selección prospectiva de pacientes	Selección prospectiva de pacientes	Selección prospectiva	Selección prospectiva	Selección prospectiva
Población	Pacientes con enfermedades desmielinizantes	Muestras de sangre de pacientes con enfermedades desmielinizantes	Pacientes con enfermedades inflamatorias desmielinizantes	Pacientes que asistieron de desórdenes mielínicos en el hospital de sao paulo	Pacientes que asistieron a centros clínicos de neurología	Pacientes que asistieron a centros clínicos entre 2000 y 2006
Lugar	Tuscany-Italia desde 1998 hasta 2006	Departamento de Neurología de South Building, General Hospital of PLA, Beijing	Facultad de Medicina, Universidad de Hong Kong	Clínica neurológica de la universidad de sao paulo	Centros clínicos del reino unido y Alemania	Centros Clínicos en Japón
Comparaciones	Se determinó detección de anti-NMO por IHC.	Se determinó detección de anti-NMO por IHC	Se determinó detección de anti-NMO por IHC	Detección por IHC	Se comparó la detección de anti-NMO mediante CBA y FIPA	Detección por ELISA
Interpretación de las pruebas	No se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados

	Bizzoco E 2009 (63)	Wu L 2011 (64)	Chan KH 2009 (65)	Adoni T 2008 (66)	Waters P 2008 (67)	Hayakawa S 2008 (68)
Desenlaces	4 de 7 pacientes con diagnóstico de NMO para anti-NMO 5 de 38 pacientes sin diagnóstico de NMO pero con diagnóstico de otras enfermedades desmielinizantes No resultados positivos en pacientes con enfermedades no desmielinizantes	52/72 pacientes con diagnóstico de NMO para anti-NMO 12/113 pacientes sin diagnóstico de NMO para anti-NMO	6/10 pacientes con diagnóstico de NMO para anti-NMO 10/60 pacientes con diagnóstico de otra enfermedad desmielinizante	18 de 28 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC	19 de 25 pacientes con diagnóstico de NMO para FIPA 20 de 25 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA 0 de 78 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA y FIPA	15 de 21 pacientes con diagnóstico de NMO para ELISA 5 de 212 pacientes sin diagnóstico de NMO para ELISA
Tamaño de muestra	850 pacientes hospitalizados entre 1998 y 2006 por enfermedades desmielinizantes.	113 pacientes con diagnóstico de enfermedades neuro-desmielinizantes	70 pacientes con diagnóstico de enfermedad neuro-desmielinizante	28 pacientes con diagnóstico de NMO	25 pacientes con diagnóstico de NMO 78 pacientes sin diagnóstico de NMO	21 pacientes con NMO 46 pacientes con EM 115 pacientes con enfermedades neurológicas distintas a NMO 51 pacientes control sanos
Fuentes de financiación	Ente Cassa Di Risparmio	No es reportado	Universidad de Hong Kong	No es mencionado	Se obtuvo de FORB (Fondazione per la	Por fundaciones SPR, JST

	Bizzoco E 2009 (63)	Wu L 2011 (64)	Chan KH 2009 (65)	Adoni T 2008 (66)	Waters P 2008 (67)	Hayakawa S 2008 (68)
	di Firenze				Ricerca Biomedica,) y de S. Luigi Gonzaga ONLUS.	and NEDO, y el ministerio de salud de Japón
Conclusiones	Este estudio demostró una inesperada alta prevalencia de variantes atípicas de esta enfermedad no antes documentada, y una baja prevalencia de la misma en la población comporada con otras enfermedades desmielinizantes.	Una alta seroprevalencia de anti-NMO es reportada en pacientes con NMO y LEM , lo que soporta la hipótesis de que las dos enfermedades hacen parte de un mismo espectro.	Detección de anticuerpos facilita el diagnostico de NMO, la seropositividad es asociada con alta tasa de recurrencia en dos años.	La seroprevalencia en NMO en pacientes brasileños fue parecida comparada con estudios de otros países	La acuaporina 4 es un antígeno importante en NMO y sus anticuerpos pueden ser detectados en más del 75% de los pacientes.	Se evidenció que la detección de anti-NMO por IHC o IP es altamente especificca para el espectro de NMO, la prueba por inmunoprecipitación fue significativamente menos sensible que IHC.

	Marignier R 2008 (69)	Pittock SJ 2008 (70)	Takahashi T 2007 (7)	Jarius S (2010) (71)	Aboul-Enein 2013 (72)	Pisoni F (2013) (73)
Diseño	Selección prospectiva	Selección retrospectiva	Selección prospectiva	Selección prospectiva de pacientes	Selección prospectiva de los pacientes	Selección retrospectiva de pacientes
Población	Muestras que llegaron a laboratorio francés provenientes de centros clínicos franceses	Pacientes que asistieron a centros clínicos en estados unidos y Francia	Pacientes que asistieron a centro clínico en Japón	Pacientes con historia de neuritis óptica, EM y NMO, que asistieron a hospitales universitarios	Se realizó un estudio para ver la epidemiología nacional de pacientes con NMO, se tomaron pacientes con signos y síntomas de NMO	Pacientes con enfermedades inflamatorias del SNC
Lugar	Laboratorio frances	Clinica de mayo y centro clinico en francia	Centro clinico japones	Francia, Dinamarca, Austria y Turquía	Austria	Universidad de Bari-Italia
Comparaciones	Detección por IHC	Detección por IHC	Detección por CBA	Se evaluó la efectividad de la técnica FIPA y se comparo contra CBA	Se evaluó la efectividad de la técnica de CBA contra la isoforma M-23	Se realizó estudio de CBA con las porciones M-1 y M23 de la AQP4
Interpretación de las pruebas	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	Se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados
Desenlaces	14 de 26 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC	Grupo I:61 de 78 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC	20 de 22 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA	10 de 17 pacientes con diagnóstico de NMO para FIPA	36 de 71 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA	39 de 40 pacientes con diagnóstico de NMO para M23

	Marignier R 2008 (69)	Pittock SJ 2008 (70)	Takahashi T 2007 (7)	Jarius S (2010) (71)	Aboul-Enein 2013 (72)	Pisoni F (2013) (73)
	16 de 136 pacientes sin diagnóstico de NMO para IHC,	51 de 108 pacientes sin diagnóstico de NMO para IHC Grupo II: 5 de 10 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC 0 de 16 pacientes sin diagnóstico de NMO para IHC	11 de 126 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA	8 de 207 pacientes sin diagnóstico positivo para FIPA	0 de 1486 pacientes sin NMO positivos para CBA	0 de 72 pacientes sin diagnóstico de NMO para M23
Tamaño de muestra	26 pacientes con diagnóstico de NMO 21 pacientes con LETM, 21 pacientes con neuritis óptica bilateral, 51 pacientes con EM, 36 pacientes con infección por HTLV	Grupo I: 78 pacientes con diagnóstico de NMO 75 pacientes en espectro de NMO, 10 pacientes miscelánea Grupo II: 10 pacientes con diagnóstico de NMO, 16 pacientes miscelánea	22 pacientes con diagnóstico de NMO. 13 pacientes en espectro de NMO, 53 pacientes con EM, 60 miscelánea	17 pacientes con diagnóstico de NMO 207 pacientes sin diagnóstico de NMO	71 pacientes con diagnóstico de NMO 1486 pacientes sin diagnóstico de NMO	40 pacientes con diagnóstico de NMO 72 pacientes sin diagnóstico de NMO
Fuentes de financiación	Por la asociación "pour le Recherche sur la Sclérose en Plaques"	Por Ralph Wilson Medical Foundation, Olson Foundation, y Mayo Foundation.	Por el ministerio de educación, cultura, deportes, ciencia y tecnología y el ministerio de salud de Japon.	Grupo de investigación de esclerosis múltiple europeo	No se menciona.	No se menciona
Conclusiones	La detección del Anti-NMO	La NMO y el NMOSD seropositivos que	Los resultados del estudio sugieren	El estudio demuestra que el	Se estableció la prevalencia de NMO	Se da una explicación

	Marignier R 2008 (69)	Pittock SJ 2008 (70)	Takahashi T 2007 (7)	Jarius S (2010) (71)	Aboul-Enein 2013 (72)	Pisoni F (2013) (73)
	contribuye a la distinción entre NMO y los espectros de NMO además de otras enfermedades neurológicas con EM.	ocurren en conjunto con Lupus Eritematoso sistémico, es indicativo de coexistencia con NMO más no vasculopatía u otra complicación del lupus.	que el anti-NMO tiene una repercusión inmunológica y clínica en NMO	anti-NMO es relativamente raro en pacientes con una NMO monofásico	en Austria	molecular en la cual se sostiene que el uso de la isoforma M23 es la prueba correcta para el diagnóstico de NMO

	Wingerchuk DM 2006 (4)	Lennon 2004 (74)	Yang Cs 2014 (75)	Woodhall M 2013 (76)	Höftberger R 2013 (77)	Unni N 2013 (78)
Diseño	Selección retrospectiva de pacientes	Selección prospectiva de los pacientes	Selección prospectiva de pacientes	Selección prospectiva de pacientes	Selección prospectiva de pacientes	Selección retrospectiva de pacientes
Población	Pacientes con diagnóstico de NMO y TM	Pacientes con enfermedades neurológicas desmielinizantes y misceláneas.	Pacientes con desordenes desmielinizantes inflamatorios que asistieron a centro clínico	Base de datos de pacientes con diagnóstico de NMO	Pacientes con enfermedades neurológicas inflamatorias y pacientes con NMO	Pacientes con enfermedades desmielinizantes entre 2010-2012
Lugar	Clinica Mayo, Rochester Minnessota	CLinca Mayo y centro clínico Japon	Universidad Medica de Tianjin	Hospital de John Raddiffe, Hospital universitario Estambul	Hospital Clinic de Barcelona, instituto neurologico de Viena	Hospital General Daya, centros clínicos de Bombay
Comparaciones	Se determino detección de anti-NMO por IHC y los criterios diagnósticos establecidos por el autor entre los dos grupos diagnósticos.	Se determinó detección de anti-NMO por IHC	Se evaluó la efectividad de la técnica de CBA	Se evaluó la efectividad de la técnica de CBA	Se determinó detección de anticuerpos AQP4 por IHC y CBA	Se evaluó la efectividad de la técnica de CBA
Interpretación de las pruebas	Se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron	No se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados	No está claro si se conocía el diagnóstico de NMO cuando se interpretaron los resultados

	Wingerchuk DM 2006 (4)	Lennon 2004 (74)	Yang Cs 2014 (75)	Woodhall M 2013 (76)	Höftberger R 2013 (77)	Unni N 2013 (78)
				los resultados		
Desenlaces	61/84 pacientes con diagnóstico de NMO para IHC 2/33 pacientes con diagnóstico de EM para Anticuerpos IHC	33 de 45 pacientes con diagnóstico de NMO para inmunofluorescencia 16 de 35 pacientes en espectro de NMO positivos para IHC 9 de 49 pacientes sin diagnóstico de NMO positivos para IHC.	37 de 44 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA	10 de 20 pacientes con diagnóstico de NMO	78 de 103 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA 77 de 103 con diagnóstico de NMO para IHC 0 de 103 pacientes sin diagnóstico para NMO para CBA o IHC	17 de 21 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA 6 de 11 pacientes en espectro de NMO para CBA 0 de 12 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA
Tamaño de muestra	96 pacientes con diagnóstico de NMO y 33 con diagnóstico de EM	45 pacientes con diagnóstico de NMO 39 pacientes con NMOSD 49 pacientes sin diagnóstico de NMO	44 pacientes con diagnóstico de NMO 64 pacientes con NMOSD 117 pacientes sin diagnóstico de NMO	20 pacientes con diagnóstico de NMO	103 pacientes con diagnóstico NMO 122 pacientes sin diagnóstico NMO	21 pacientes con NMO 23 pacientes sin NMO
Fuentes de financiación	No es mencionado	Fundación Mayo y Sociedad Nacional Esclerosis Múltiple, Ministerio de educación, cultura, deporte, ciencia y tecnología de Japón	Comité educativo de Tianjin, fundación de ciencias naturales de China	No se mencionan	No se mencionan	No se mencionan

	Wingerchuk DM 2006 (4)	Lennon 2004 (74)	Yang Cs 2014 (75)	Woodhall M 2013 (76)	Höftberger R 2013 (77)	Unni N 2013 (78)
Conclusiones	Se revisan los criterios para definir NMO requiere neuritis óptica, mielitis, y al menos dos de tres criterios: alteraciones en RMN, no diagnosticó de EM por RMN cerebral, presencia de anti-NMO, compromiso de SNC además de nervios ópticos y medula espinal compatibles con NMO	AntiNMO es un marcador específico de NMO que lo distingue de EM	El estudio demuestra que los pacientes con NMO en el espectro del mismo tienen características clínicas e inmunes que lo diferencian de la EM	La presencia de anti-NMO sugieren la patogénesis en la NMO.	El estudio muestra que la IHC es comparable en sensibilidad con el CBA	El estudio sugiere que se debe realizar mundialmente el examen para detección de anti-NMO como herramienta diagnóstica para pacientes que se presentan con características consistentes con NMO

Apiwattanakul M 2014 (79)	
Diseño	Selección retrospectiva de pacientes
Población	Pacientes que asistieron entre 2009-2010 que tenían enfermedades inflamatorias del SNC
Lugar	Instituto neurológico de Prasat-Tailandia
Comparaciones	Se realizó un estudio de CBA con proteína completa de AQP4
Interpretación de las pruebas	Se conocía el diagnóstico de NMO al momento de interpretar los resultados
Desenlaces	12 de 12 pacientes con diagnóstico de NMO para CBA 37 de 49 pacientes sin diagnóstico de NMO para CBA
Tamaño de muestra	12 pacientes con diagnóstico de NMO 49 pacientes sin diagnóstico de NMO
Fuentes de financiación	Departamento de servicio Médico y ministerio de salud pública de Tailandia
Conclusiones	El espectro de NMO es más frecuentes que EM en pacientes Tailandeses



Glosario

Ninguno