

ESTUDIO ORIGINAL: ESTUDIO OBSERVACIONAL

Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica.

Clinical and epidemiological profile of patients with neuromyelitis optica diagnosis.

Edgar Patricio Correa Díaz¹, Francisco José Caiza Zambrano¹, Wilson Alfredo Gualotuña Pachacama², Joselyn Elizabeth Miño Zambrano².

¹ Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina. Quito–Ecuador.

² Universidad Central del Ecuador, Facultad de Medicina. Quito–Ecuador.



RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El trastorno del espectro de neuromielitis óptica, enfermedad inflamatoria, desmielinizante, afecta al sistema nervioso central, frecuente en poblaciones no caucásicas como la ecuatoriana. El retraso en su diagnóstico y tratamiento provoca discapacidad que se puede prevenir. **OBJETIVO.** Determinar el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Estudio descriptivo transversal. Población de 45 Historias Clínicas y una muestra de 41 de pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica atendidos en la Unidad de Neurología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, período enero 2005 a diciembre 2019. Se realizó análisis univariante. Se aplicó el programa estadístico International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences, versión 25. **RESULTADOS.** El 76,0% (31; 41) fueron mujeres. Datos promedios: edad 48,9 años; diagnóstico definitivo demoró 4,12 años, desde el inicio de los síntomas; tiempo de diagnóstico fue 3,17 años; 3,7 brotes en total; el 87,8% (36; 41) con un fenotipo recurrente. La media de duración de la enfermedad fue de 6,8 años. En el 70,7% (29; 41), se identificaron anticuerpos anti-AQP4 en suero mediante inmunofluorescencia directa, el 51,2% requirieron para la marcha apoyo uni o bilateral. El 43,9% (18; 41) debutó con neuritis óptica; el 31,7% (13; 41) presentaron mielitis como primer síntoma y el 24,4% (10; 41) la combinación de neuritis óptica y mielitis fueron los síntomas iniciales. **CONCLUSIÓN.** Se determinó el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica. Existió demora en el diagnóstico definitivo de los pacientes desde el inicio de los síntomas, lo que se tradujo en un aumento de la discapacidad.

Palabras clave: Neuromielitis Óptica; Mielitis; Neuritis Óptica; Sistema Nervioso; Enfermedades Autoinmunes; Salud de la Persona con Discapacidad.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Neuromyelitis optica spectrum disorder, an inflammatory, demyelinating disease, affects the central nervous system, common in non-Caucasian populations such as Ecuadorians. The delay in its diagnosis and treatment causes disability that can be prevented. **OBJECTIVE.** To determine the clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with neuromyelitis optica spectrum disorder. **MATERIALS AND METHODS.** Cross-sectional descriptive study. Population of 45 Medical Records and a sample of 41 patients with a diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder seen at the Neurology Unit of the Carlos Andrade Marín Specialties Hospital, period from January 2005 to December 2019. Univariate analysis was performed. The statistical program International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences, version 25 was used. **RESULTS.** 76,0% (31; 41) were women. Average data: age 48,9 years; definitive diagnosis took 4,12 years from the onset of symptoms; time to diagnosis was 3,17 years; 3,7 outbreaks in total; 87,8% (36; 41) with a recurrent phenotype. The average disease duration was 6,8 years. In 70,7% (29; 41), anti-AQP4 antibodies were identified in serum by direct immunofluorescence, 51,2% required uni- or bilateral support for walking. Optic neuritis started in 43,9% (18; 41); 31,7% (13; 41) had myelitis as the first symptom and 24,4% (10; 41) the combination of optic neuritis and myelitis were the initial symptoms. **CONCLUSION.** The clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with neuromyelitis optica spectrum disorder was determined. There was delay in the conclusive diagnosis of patients from the beginning of symptoms, which resulted in increased disability.

Keywords: Neuromyelitis Optica; Myelitis; Optic Neuritis; Central Nervous System; Autoimmune Diseases; Health of the Disabled.

Cómo citar este artículo:

Correa EP, Caiza FJ, Gualotuña WA, Miño JE. Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica. *Cambios. rev. méd.* 2021; 20(1):33-38.

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v20.n1.2021.000>

Correspondencia:

Dr. Edgar Patricio Correa Díaz
Santa Anita 3, Oe5425
Código Postal: 170148

Correo: patocorrea2010@yahoo.com

Teléfono: (593) 996794692

Recibido: 2020-08-20

Aprobado: 2021-05-20

Publicado: 2021-06-30

Copyright: ©HECAM



INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune y desmielinizante que puede afectar diferentes áreas del sistema nervioso central (SNC) que provoca déficits importantes y permanentes en los pacientes^{1,2}.

Eugene Devic fue el primero en describir la enfermedad en 1894 y desde 1936 se la asoció como una variante de la esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, la identificación de la acuaporina 4 (AQP4) como un blanco inmunogénico en el año 2004, permitió una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. Los hallazgos de resonancia magnética, mecanismos patológicos y sobre todo inmunológicos establecen claras diferencias entre estas dos entidades^{3,4}.

La enfermedad es más frecuente en poblaciones no caucásicas donde la prevalencia de EM es baja, como el Ecuador, aunque no se conoce la prevalencia exacta de la enfermedad; y son limitados los datos en Latinoamérica^{5,6}.

El objetivo de este estudio fue determinar el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de NMO que fueron atendidos en la Unidad de Neurología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, período enero 2005 a diciembre 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal. Población de 45 Historias Clínicas del Sistema AS400 y muestra de 41 sobre pacientes con diagnóstico de NMO, de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10-G36.0, atendidos en la Unidad de Neurología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, período enero 2005 a diciembre 2019. Se incluyó datos confidenciales, codificados de ambos sexos, mayores de 18 años que cumplieron los criterios diagnósticos para NMO 2015⁷. Se excluyó a cuatro pacientes por no cumplir con los criterios establecidos. Se consideraron variables sociodemográficas, de la enfermedad y del tratamiento. Se registraron datos de la escala expandida de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés). Se realizó análisis univariado para la descripción de características generales de la población

y de la enfermedad. Para la tabulación y análisis de datos se utilizó el International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS), versión 25.

RESULTADOS

La caracterización demográfica determinó un 76,0% (31; 41) fueron mujeres, con una relación 3:1, autoidentificados como mestizos el 100,0%. El promedio de edad fue 48,9 años (DE +/- 14). La distribución de casos por provincias, según su lugar de nacimiento se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de pacientes según la provincia de nacimiento. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, período enero 2005 a diciembre 2019.

Provincia	n	%
Azuay	1	2,4
Bolívar	1	2,4
Cotopaxi	5	12,2
El Oro	3	7,3
Esmeraldas	3	7,3
Imbabura	3	7,3
Loja	2	4,9
Manabí	3	7,3
Pichincha	17	41,5
Tungurahua	2	4,9
Santo Domingo	1	2,4
Total	41	100,0

Fuente. Sistema AS400 del HECAM, 2019.
Elaborado por. Autores.

El 39,0% (16; 41) tuvo instrucción superior con un promedio de 11,6 (DE +/- 3,65) años de estudio y el 65,9% (27; 41) mantenía un empleo remunerado. El 43,9% (18; 41) registró comorbilidades: hipotiroidismo 12,20% (5; 41), hipertensión arterial 9,76% (4; 41) y diabetes 4,88% (2; 41), el 12,20% (5; 41) recibieron tratamiento para depresión y 4,88% (2; 41) mantuvieron seguimiento por gastritis crónica. La asociación con otras enfermedades autoinmunes se evidenció en 12,20% (5; 41), que tuvieron diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto 7,32% (3; 41) y síndrome de Sjogren 4,88% (2; 41).

El promedio de edad al inicio de los síntomas fue 41,12 años (DE +/- 15). El 43,9% (18; 41) debutó con neuritis óptica; el 31,7% (13; 41) pacientes presentaron mielitis como primer síntoma y el 24,4% (10; 41) la combinación de neuritis óptica y mielitis fueron los síntomas iniciales. En promedio, el diagnóstico definitivo de NMO demoró 4,12 años (DE +/- 5,5) desde el inicio de los síntomas y la media de duración de la enfermedad fue de 6,8 años (DE +/- 6). El promedio del tiempo de diagnóstico fue 3,17 años (DE +/- 1,59). El 87,8% (36; 41) con un fenotipo recurrente y tuvieron un promedio de 3,7 brotes en total (DE +/- 2,5). En el 70,7% (29; 41), se identificaron anticuerpos anti-AQP4 en suero mediante inmunofluorescencia directa, el 4,9% (2; 41) no se realizaron esta prueba diagnóstica.

La media del puntaje de discapacidad fue 4,54 puntos (DE +/- 1,68), el paciente con menor discapacidad tuvo 2 puntos y el caso con mayor limitación tuvo 8 puntos. El promedio de puntuación en la escala funcional visual fue 3 puntos (DE +/- 1,2) y en la escala funcional piramidal fue 2,73 puntos (DE +/- 1,55). El 51,2% (21; 41) requirieron un apoyo uni o bilateral para la marcha.

El 73,2% (30; 41) recibió Rituximab (RTX) como tratamiento de mantenimiento, 9,8% (4; 41) eran tratados con Micofenolato y el 7,3% (3; 41) se mantuvo con Azatioprina. El 9,8% (4; 41) recibieron tratamiento combinado. Fallecieron 9,8% (4; 41), con un promedio de edad de 43 años (DE +/- 10). Los decesos en relación a causas infecciosas como shock séptico fue el 100,0%; de origen pulmonar 7,3% (3; 41) y gastrointestinal 2,4% (1; 41), ninguna de las muertes ocurrió en la institución.

DISCUSIÓN

Se conoció que la enfermedad es frecuente en regiones donde predominan etnias no caucásicas y la prevalencia de EM fue baja en regiones cercanas a la línea ecuatorial^{6,8}. En Ecuador no se conoce la prevalencia exacta de la enfermedad, sin embargo, el último censo nacional realizado en el año 2010 reportó que el 71,9% de la población era mestiza, lo que sumada a la su situación geográfica, podrían traducir en una mayor fre-

cuencia de la enfermedad^{9,10}. Alvarenga et al., se incluyeron países donde la población blanca y de origen caucásico fue más prevalente; en relación a la situación epidemiológica de la NMO en Latinoamérica encontró una afectación del 45,5% en blancos; 39,9% en afro descendientes; 13,3% en mestizos; el 1,0% en asiáticos y el 1,3% en otras etnias¹¹; datos diferentes al estudio del hospital en el que el 100,0% fueron mestizos.

Al comparar la distribución geográfica de los pacientes con las tasas calculadas de prevalencia de EM en el país, el mayor número de casos de NMO provinieron de provincias con alta proporción de población mestiza e indígena, en Pichincha el 82,1% de la población se connotó mestiza^{12,13}. El estudio en esta Casa de Salud fue limitado por ser local y no contempló la prevalencia, sin embargo, dio una idea del comportamiento de la enfermedad en relación a las etnias.

La NMO es común en mujeres con una relación 5-10:1 a hombres, se sugirió la posibilidad de una influencia hormonal en la fisiopatología de la enfermedad, sin lograr establecer el mecanismo^{1,14}. Puede ocurrir a cualquier edad, afecta de manera principal a poblaciones con edades comprendidas entre los 30 y 40 años^{6,10}. Los resultados concordaron con esta epidemiología por el claro predominio de mujeres (relación 3:1) y el promedio de edad de los pacientes al inicio de los síntomas fue de 41,1 años, fue la causa de discapacidad en adultos jóvenes, en edad productiva como se evidenció en los datos donde el 65,9% de pacientes mantuvieron un empleo remunerado. Su presentación en edades pediátricas o mayores de 65 años correspondió al 15-20% de todos los pacientes con NMO^{2,15} pero no se incluyeron casos pediátricos en el estudio.

Un estudio retrospectivo observó que la hipertensión arterial fue la comorbilidad más común en los pacientes con NMO, lo que se asemejó con la descripción del estudio en éste nosocomio¹⁶. La asociación con otras entidades autoinmunes se ha observado hasta en un 30,0% de pacientes, siendo las patologías más comunes: la Miastenia Gravis, Síndrome de Sjögren y Lupus Eritematoso Sistémico^{2,15,17,18}. Zhong et al., analizaron la relación entre

NMO y la coexistencia de Síndrome de Sjögren, sin encontrar un curso más activo de la enfermedad o lesiones severas en el SNC, ni empeoramiento del EDSS en estos¹⁹. Cinco de los pacientes recibieron tratamiento para la depresión, misma que se vio asociada a NMO en la literatura debido al deterioro global que presentan en el curso de la enfermedad. Un estudio alemán mostró que el 28,0% padecieron depresión moderada - severa y en el 48,0% se relacionaba a dolor neuropático, pero el 40,0% de todos recibió tratamiento médico antidepressivo²⁰. Las ideas suicidas también han sido reportadas, aunque este dato no se estudió¹.

Se conoce que hasta el 80,0% de los pacientes presentaron un patrón recurrente, caracterizado por ataques severos que provocan déficits neurológicos permanentes. En el 20,0% de casos se puede presentar como un único evento de neuritis óptica o mielitis extensa sin evidencia de nuevos ataques, lo que se consideró un curso monofásico; y el de tipo progresivo secundario fue raro^{6,18}. Este comportamiento de la enfermedad se cumplió en el grupo donde la mayoría tuvo un fenotipo recurrente.

Carnero et al., en su estudio sobre NMO en Latinoamérica, evidenciaron que la neuritis óptica sola o concomitante con mielitis transversa (56,7%) y mielitis transversa aguda (45,1%) fueron los síntomas frecuentes al inicio de la enfermedad²¹, lo que coincidió con la descripción de neuritis óptica (43,9%) y mielitis (31,7%). Otros estudios reportaron frecuencias similares de síntomas para neuritis óptica (33-45%), mielitis transversa (37-61%), síndrome de área postrema (7-16%), síndrome del tronco encefálico (8-31%), síndrome diencefálico (15,0%) y síndrome cerebral (40-60%) que incluyó encefalopatía, convulsiones y hemiparesia en pacientes con NMO^{7,22-26}.

Al hablar de anticuerpos anti-AQP4, los datos concordaron con estudios realizados en países latinoamericanos como Colombia y Costa Rica donde se describió la presencia de anticuerpos anti-AQP4 positivos en el 33-74% de pacientes^{10,11,27}. El fenotipo recurrente fue común en mujeres y una mayor asociación con la positividad de anti-AQP4, como los hallazgos

encontrados^{14,15}. En éste estudio no se conoció la prevalencia de positividad de anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos (anti-MOG) porque no se realizó el test, lo que representó una limitación. Se ha descrito que el 20-25% de los pacientes seronegativos para anticuerpos anti-AQP4 pueden ser positivos para anticuerpos anti-MOG^{2,18}.

Los hallazgos en discapacidad fueron similares a los encontrados en un estudio colombiano del año 2016 donde los pacientes mostraron una mediana de EDSS de 4.1 puntos²⁷. En poblaciones sudamericanas reportaron que la discapacidad fue leve en el 25,7%, moderada del 41,2% y la severa fue 32,3%¹¹. Esta descripción no concordó con lo observado. En el estudio, el 51,2% requirieron un auxiliar para la marcha ya sea unilateral o bilateral (discapacidad severa).

La mayoría de pacientes recibieron RTX como tratamiento de mantenimiento y no existe un fármaco específico para el manejo de esta enfermedad. Tres ensayos clínicos controlados randomizados demostraron que los nuevos anticuerpos monoclonales (Inebilizumab, Eculizumab y Satralizumab) redujeron las recaídas en pacientes con NMO entre 62-94,2% en comparación con el grupo placebo²⁸⁻³⁰. Ninguno de estos fármacos estuvo disponible en el país para el tratamiento de pacientes con NMO. Varios fármacos inmunosupresores como Azatioprina (AZA), Micofenolato Mofetilo (MMF) y RTX, han sido utilizados como terapias a largo plazo para NMO tomando en cuenta los mecanismos fisiopatológicos³¹. La evidencia, consideró a los linfocitos B como un blanco terapéutico en el tratamiento de la NMO, por lo que se propuso el uso de un anticuerpo monoclonal anti CD20 como tratamiento de primera línea^{32,33}.

Otra limitación del estudio fue ser retrospectivo, en un grupo pequeño de pacientes y en un solo centro de referencia. Sin embargo, la recolección de datos sobre las características de los pacientes fue detallada y confiable al contar con registros clínicos digitales. Este estudio puede ser la base para la replicación en otros hospitales.

CONCLUSIONES

Se determinó el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica. Los resultados mostraron similitud con otros estudios sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de la enfermedad. Existió demora en el diagnóstico definitivo de los pacientes desde el inicio de los síntomas, lo que se tradujo en un aumento de la discapacidad. Se determinó la necesidad de mejorar el diagnóstico y tratamiento inmediato que evite la progresión de la discapacidad en los pacientes.

ABREVIATURAS

AQP4: Anticuerpo anti acuaporina 4; AZA: Azatioprina; CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades; DE: Desviación estándar; EDSS: Escala expandida de discapacidad; EM: Esclerosis Múltiple; IBM SPSS: International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences; MMF: Micofenolato mofetilo; MOG: Glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos; NMO: Neuromielitis Óptica; RTX: Rituximab; SNC: Sistema nervioso central.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

FC: Obtención de resultados, asesoría estadística, asesoría técnica o administrativa. WG: Obtención de resultados. JM: Recolección y obtención de resultados. EC, FC, WG, JM: Concepción y diseño del trabajo, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final y Rendición de cuentas.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Edgar Patricio Correa Díaz. Médico, Diploma Superior en Educación en Ciencias de la Salud, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Neurología, Universidad San Francisco de Quito. Jefe de la Unidad de Neurología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Docente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6363-8886>

Francisco José Caiza Zambrano. Médico Cirujano, Pontificia Universidad Cató-

lica del Ecuador. Médico General en Funciones Hospitalarias, Unidad de Neurología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6902-1545>

Wilson Alfredo Gualotuña Pachacama. Médico, Universidad Central del Ecuador. Médico General en Funciones Hospitalarias, Unidad de Neurología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7256-8795>

Joselyn Elizabeth Miño Zambrano. Médica, Universidad Central del Ecuador. Médico General en Funciones Hospitalarias, Unidad de Neurología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7483-3481>

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El estudio fue aprobado por pares y por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos-CEISH/HCAM.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médica Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 002 de fecha 20 de mayo de 2021.

FINANCIAMIENTO

Estudio financiado con fondos propios de los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zarei S, Eggert J, Franqui-Dominguez L, Carl Y, Stukova M, Avila A, et al. Comprehensive review of neuromyelitis optica and clinical cha-

racteristics of neuromyelitis optica patients in Puerto Rico. *Surg Neurol Int.* 2018;9(1). DOI: 10.4103/sni.sni_224_18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30603227/>

- Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2019;19(2):169–76. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-2-169. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872305/>
- Prasad S, Chen J. What You Need to Know About AQP4, MOG, and NMOSD. *Semin Neurol.* 2019; 39(6):718–31. DOI: 10.1055/s-0039-3399505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847043/>
- Ceccarelli A, Mifsud VA, Dogar A, Hussain SI. Seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder in Emirati patients: A case series. *J Clin Neurosci [Internet].* 2020; Feb. 72: 185-190. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.11.045. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859181/>
- Correa-Diaz EP, Torres-Herran GE, Caiza-Zambrano FJ, Acuña G, Arroyo H, Guillen F, et al. Clinical and radiological profile of neuromyelitis optica spectrum disorders in an Ecuadorian cohort. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep 1;44. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102208. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034820302844>
- Medina R, Sánchez A, Bertado B, Martínez CE, Martínez M. Enfermedad de Devic. Reporte de caso y revisión de literatura. *Rev la Fac Med.* 2018;61(1):26–32. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000100026&lng=es
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology [Internet].* 2015 Jul 14;85(2):177–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092914/>

8. Carnero Contentti E, Leguizamón F, Colla Machado PE, Alonso R. Neuromielitis óptica: actualización clínica y terapéutica. *Neurol Argentina*. 2013 Oct;5(4):259–69. DOI: 10.1016/j.neuarg.2013.08.008. Available from: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=DOI%3A+10.1016%2Fj.neuarg.2013.08.008>
9. Ecuador Instituto Nacional de Estadísticas. Compendio estadístico. INEC. 2015;494. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2015/Compendio.pdf>
10. Vásquez Céspedes J. Epidemiología de la neuromielitis óptica en Costa Rica: un análisis multicéntrico. *Neurol Argentina [Internet]*. 2018 Oct; 10(4):185–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1853002818300430>
11. Alvarenga M, Schimidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2017; 3(3):20. DOI: 10.1177/2055217317730098. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617096/>
12. Correa-Díaz EP, Jácome-Sánchez EC, Torres-Herrán GE, Buestán M, Altamirano-Brito MJ, Caiza-Zambrano FJ, et al. El Perfil Epidemiológico y Clínico de la Esclerosis Múltiple en el Ecuador. *Rev Ecuat Neurol*. 2019; 28(2): 59-70. Available from: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812019000200059&lng=en
13. Correa E, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2016 Jan 2; 2. DOI: 10.1177/2055217316666407. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055217316666407>
14. Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, Fischer K, Wernecke KD, Pache F, et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2017; 23(8):1092–103. DOI: 10.1177/1352458516671203. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458516671203>
15. Pereira W, Reiche E, Kallaur A, Kaimen-Maciel D. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *J Neurol Sci*. 2015; 355(1–2):7–17. DOI: 10.1016/j.jns.2015.05.034. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26050520/>
16. Ajmera MR, Boscoe A, Mauskopf J, Candrilli SD, Levy M. Evaluation of comorbidities and health care resource use among patients with highly active neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2018; 384(April 2017):96–103. DOI: 10.1016/j.jns.2017.11.022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249387/>
17. Meza PC, Henríquez CA, Jara QA, Canales FP. Aspectos clínicos en el espectro de neuromielitis óptica: revisión de la literatura. *Rev Chil Neuropsiquiatr*. 2016; 54(3):228–38. DOI: 10.4067/S0717-92272016000300007. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-92272016000300007&lng=pt&nrm=iso
18. Flanagan E. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Other Non-Multiple Sclerosis Central Nervous disease. 2015: 815–44. DOI: 10.1212/CON.0000000000000742. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162318/>
19. Zhong YH, Zhong ZG, Zhou Z, Ma ZY, Qiu MY, Peng FH, et al. Comparisons of presentations and outcomes of neuromyelitis optica patients with and without Sjögren’s syndrome. *Neurol Sci*. 2017; 38(2):271–7. DOI: 10.1007/s10072-016-2751-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27817092/>
20. Chavarro VS, Mealy MA, Simpson A, Lacheta A, Pache F, Ruprecht K, et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016; 3(6):1–7. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000286. Available from: <https://nn.neurology.org/content/3/6/e286/tab-article-info>
21. Carnero Contentti E, Soto de Castillo I, Daccach Marques V, López PA, Antunes Barreira A, Armas E, et al. Application of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders in a cohort of Latin American patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 20:109–14. DOI: 10.1016/j.msard.2018.01.001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367170/>
22. 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(1):14. DOI: 10.1186/1742-2094-9-14. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-9-14>
23. Hamid SHM, Elson L, Mutch K, Solomon T, Jacob A. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. *Mult Scler*. 2017; 23(2):228–33. DOI: 10.1177/1352458516663853. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27553618/>
24. Hyun J-W, Jeong IH, Joung A, Kim S-H, Kim HJ. Evaluation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2016; 86(19):1772–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002655. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27164713/>
25. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufríu S, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler J [Internet]*. 2018; 24(14):1843–51. DOI: 10.1177/1352458517735191. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984163/>
26. Uribe, Ciampi Martín, Reinaldo E, Galilea A, Sandoval P, Miranda H, Mellado P, et al. Espectro de neuromielitis óptica: Descripción de una cohorte según los criterios diagnósticos de 2015. *Rev Neurol*. 2017; 65(5):193–202. DOI: 10.33588/rn.6505.2017037. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2017037>

27. Reyes MA, Viviana Á, Granados N, Ramírez SF. Trabajo original Espectro de neuromielitis óptica en Colombia, primera caracterización clínico imagenológica en tres centros de Bogotá. *Acta Neurológica Colomb.* 2016; 32(3):190–202. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v32n3/v32n3a03.pdf>
28. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinschenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019; 394(10206):1352–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31495497/>
29. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med.* 2019; 381(7):614–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1900866. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1900866>
30. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* [Internet]. 2019; 381(22):2114–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1901747. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901747>
31. Shi Z, Du Q, Chen H, Zhang Y, Qiu Y, Zhao Z, et al. Effects of immunotherapies and prognostic predictors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study. *J Neurol.* 2019. DOI: 10.1007/s00415-019-09649-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776721/>
32. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2015; 2(3):e104. DOI: 10.1212/NXI.000000000000104. Available from: <https://nn.neurology.org/content/2/3/e104>
33. Sabatino JJ, Pröbstel AK, Zamvil SS. B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2019; 20(12):728–45. DOI: 10.1038/s41583-019-0233-2. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41583-019-0233-2>