

Epidemiología del espectro de neuromielitis óptica. Nuevos y viejos desafíos

María Sepúlveda, Georgina Arrambide, Álvaro Cobo-Calvo

Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic- Universitat de Barcelona (M. Sepúlveda). Departamento de Neurología e Inmunología. Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CemCat). Hospital Universitari Vall d'Hebron-Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España (G. Arrambide, Á. Cobo-Calvo).

Correspondencia:

Dr. Álvaro Cobo-Calvo. Departamento de Neurología e Inmunología. Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CemCat). Edifici Cemcat. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

E-mail:

acobo@cem-cat.org

Agradecimientos:

Agradecemos la ayuda para la creación de la figura al Dr. Agustí Alentorn, neurooncólogo de la Pitié Salpêtrier de París.

Financiación:

Este trabajo ha sido financiado, en parte, por las becas de Proyectos de Investigación en Salud del ISCIII (PI20/00800).

Conflicto de intereses:

A.C.C. tiene un contrato Joan Rodés del Instituto de Salud Carlos III, Spain; JR19/00007.

Aceptado tras revisión externa: 01.10.21.

Cómo citar este artículo:

Sepúlveda M, Arrambide G, Cobo-Calvo A. Epidemiología del espectro de neuromielitis óptica. Nuevos y viejos desafíos. Rev Neurol 2022; 74: 22-34. doi: 10.33588/rn.7401.2021163.

© 2022 Revista de Neurología

Introducción. La presente revisión epidemiológica sobre el espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) se focaliza en la descripción metodológica de los estudios realizados bajo los criterios del NMOSD de 2015, en la descripción de estudios realizados en España y Latinoamérica, así como en los factores relacionados con el pronóstico de la enfermedad.

Desarrollo. La metodología utilizada en los estudios varía fundamentalmente en la aplicación de diferentes criterios diagnósticos, fuentes de registros, técnicas de detección de anticuerpos y métodos de estandarización. Sin embargo, en términos generales, el NMOSD tiene una distribución mundial con una mayor incidencia/prevalencia en las mujeres que en los hombres, y en los países asiáticos y afroamericanos que en los países occidentales. La frecuencia aumenta de manera paralela a la edad, con un pico de incidencia/prevalencia en el rango entre 40 y 59 años. La población latinoamericana presenta unas características epidemiológicas particulares ligadas a su mezcla racial y genética. Finalmente, variables epidemiológicas, como la raza negra, una mayor edad en el inicio y el sexo femenino, se asocian a un peor pronóstico funcional.

Conclusiones. Los datos epidemiológicos del NMOSD varían entre los diferentes estudios, debido, en gran parte, a discrepancias en los diseños metodológicos. Aunque son escasos los estudios latinoamericanos, los hallazgos descritos se asocian a su mezcla étnica. La homogeneización de criterios, utilización de técnicas diagnósticas y métodos de estandarización similares es de fundamental aplicación para el correcto estudio de la epidemiología del NMOSD.

Palabras clave. Anticuerpos acuaporina-4. Anticuerpos anti-MOG. Criterios de NMOSD. Epidemiología. Latinoamérica. NMOSD.

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad autoinmunitaria idiopática que se caracteriza por la presencia de lesiones inflamatorias que afectan a diferentes estructuras del sistema nervioso central, aunque de forma predominante al nervio óptico y a la médula espinal [1]. El 95% de los pacientes presenta un curso caracterizado por brotes, con importantes secuelas a largo plazo: el 36% presentará una discapacidad motora permanente; el 42%, visual; y un 23% acabará en silla de ruedas [2,3].

El descubrimiento de un anticuerpo específico de la enfermedad, dirigido contra el canal de agua acuaporina-4 (anti-AQP4), permitió conocer la fisiopatología de la enfermedad y ampliar el fenotipo clínico más allá de la clásica topografía óptico-medular (por ejemplo, hipo o vómito incoercible por afectación del área postrema bulbar, hipersomnias por afectación diencefálica o encefalopatía) [4]. Además, los anti-AQP4 contribuyeron a la evolución de los criterios diagnósticos [5] y han cobrado una relevancia notable en los criterios más recientes de 2015 [1]. En éstos últimos, se aunaron los tér-

minos NMO y espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) en un único término, NMOSD, y los criterios diagnósticos se dividieron en función de la presencia/ausencia del anticuerpo anti-AQP4 [1]. Sin embargo, los anti-AQP4 no se detectan en el suero de entre el 20 y el 25% de los pacientes con NMOSD, a pesar de utilizar las técnicas más sensibles [2,6]. Recientemente, se ha identificado un nuevo anticuerpo en el 40-50% de estos pacientes que son seronegativos para anti-AQP4: los anticuerpos antiglicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (anti-MOG) [7-9]. Los anti-MOG se describieron inicialmente en pacientes pediátricos con episodios inflamatorios desmielinizantes del sistema nervioso central, principalmente la encefalomielite aguda diseminada [10,11]. Posteriormente, se identificaron en pacientes con fenotipo clínico de NMOSD, aunque con algunas características clínicas distintivas, así como una evolución y un pronóstico diferentes a los pacientes anti-AQP4 [2,12,13]. Por eso, muchos autores han adoptado el término de 'enfermedad asociada a anti-MOG' para referirse a los pacientes con estos anticuerpos [14,15].

El NMOSD es una enfermedad de distribución mundial. Es entre tres y nueve veces más prevalente en mujeres que en hombres; la edad media de presentación oscila entre los 33 y los 45 años, aunque también se ha descrito su inicio en edad pediátrica o en edad avanzada [3,16,17]. Sin embargo, la epidemiología de la enfermedad no se conoce bien, pues los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha han sido heterogéneos y difícilmente comparables entre sí. Muchos de ellos han aplicado criterios diagnósticos antiguos, no siempre han tenido en cuenta el marcador biológico de la enfermedad (anti-AQP4), han utilizado técnicas de detección de diferente sensibilidad o no han examinado la presencia de anti-MOG. Los estudios difieren también en cuanto a la fuente de obtención de datos, desde estudios de base poblacional hasta registros hospitalarios. Finalmente, muchos de ellos no han ajustado las estimaciones de prevalencia e incidencia según los estándares de edad o sexo de poblaciones de referencia (por ejemplo, estándares de la Organización Mundial de la Salud).

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión actualizada de los datos epidemiológicos del NMOSD. Para ello, en primer lugar, se detallarán los datos de prevalencia e incidencia de los estudios epidemiológicos realizados bajo los criterios del NMOSD de 2015, y se describirán las diferencias metodológicas entre ellos; en segundo lugar, la revisión se centrará en la población latinoamericana, cuyas particularidades raciales y genéticas merecen un foco común; en tercer lugar, se describirá la situación epidemiológica de los pacientes con anti-MOG; y, finalmente, se profundizará en los factores epidemiológicos o demográficos relacionados con el pronóstico de la enfermedad.

Estudios epidemiológicos basados en los criterios de 2015

Metodología general de los estudios

Hasta el momento, 13 estudios han evaluado la epidemiología del NMOSD de acuerdo con los criterios de 2015. Los estudios corresponden a poblaciones de 10 países distintos: seis estudios en Europa/Estados Unidos/Oceanía [18-23], seis en Asia [24-29] y uno en Latinoamérica [30]. La fuente de información para la recogida de datos fue única (registro hospitalarios o registro nacional) en ocho estudios [18,20,24,26-28,30,31] y múltiple (registros nacionales, registros hospitalarios y laboratorios) en cuatro estudios [19,21,22,27]. Respecto a la técnica

de detección de anti-AQP4, en seis estudios, los anticuerpos se analizaron mediante ensayos celulares con células vivas o fijadas [19,20,22,26,30,31], en dos estudios, más del 90% de las muestras se analizaron con ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o inmunohistoquímica [18,24], y un estudio en población europea combinó varias técnicas (ensayos celulares, ELISA e inmunohistoquímica) [21]. En dos estudios, la técnica utilizada no se comunicó [27,28]. Finalmente, únicamente cuatro (30,8%) de los 13 estudios que utilizan los criterios de 2015 ofrecen tasas estandarizadas basándose en poblaciones de referencia: dos estudios europeos [19,22] y un estudio australiano/neozealandés [18] consideran estándares de la Organización Mundial de la Salud, mientras que un estudio japonés lo hizo según estándares de población japonesa [25] (Tabla 1).

Estimaciones de incidencia y prevalencia

Los datos de prevalencia e incidencia del NMOSD de los principales estudios realizados hasta la fecha bajo los criterios de 2015 se muestran en la tabla I.

Además de las discrepancias en su metodología, los datos difieren fundamentalmente en función de la distribución geográfica, con cifras de prevalencia e incidencia más elevadas en los países asiáticos y en los países con etnia de procedencia afroamericana. La prevalencia estimada del NMOSD en los países asiáticos varía desde 0,34 por cada 100.000 habitantes –intervalo de confianza al 95% (IC 95%) no comunicado– en los Emiratos Árabes hasta 4,1 (IC 95%: 2,2-6,9) en la ciudad de Tokachi en Japón [24-29]. En los estudios de países occidentales, cuya población es mayoritariamente caucásica (incluyendo Australia y Nueva Zelanda), las cifras disminuyen hasta situarse entre 0,7 (IC 95%: 0,66-0,74) en Australia/Nueva Zelanda y 1,91 (IC 95%: 1,52-2,28) en Hungría por cada 100.000 habitantes [18-23]. El único estudio de Latinoamérica que utilizó los criterios de 2015 se realizó en Venezuela y encontró una prevalencia de 2,11 (IC 95%: 1,85-2,37) por cada 100.000 habitantes [30] (Figura).

En relación con los datos de incidencia, entre los países asiáticos, únicamente un estudio realizado en Malasia con población multiétnica informó de una incidencia de 0,39 (IC 95%: 0,35-0,47) por cada 100.000 habitantes-año [27]. Sin embargo, la mayoría de los estudios occidentales mostró incidencias entre 0,063 (IC 95%: 0,045-0,081) en la región de Cataluña en España y 0,37 (IC 95%: 0,35-0,39) por cada 100.000 personas-año en Australia y Nueva Zelanda [18-23].

Tabla I. Datos epidemiológicos del espectro de neuromielitis óptica de los estudios realizados bajo los criterios de 2015.

	Población (millón de habitantes)	Fuente del registro	Origen de pacientes con NMOSD	Técnica diagnóstica de anticuerpos (%)	Prevalencia/10 ⁵ hab (IC 95%) (cohorte total/AQP4+/AQP4-)	Prevalencia/10 ⁵ hab (IC 95%) por sexo	Incidencia/ 10 ⁵ personas-año (IC 95%) (cohorte total/AQP4+/AQP4-)	Incidencia/ 10 ⁵ personas-año (IC 95%) por sexo	Período de prevalencia/ incidencia
Australia y Nueva Zelanda, 2017	27,67	Registro hospitalario de neurología de pediatría/adultos	25,8% asiáticos	IHC (100) ELISA (NC) CBA-cél fijadas (NC) CBA-cél vivas (NC)	0,7 (0,66-0,74)/ NC/NC	NC	0,37 (0,35-0,39)/ NC/NC	NC	Julio de 2013/2009-2012
Irán (Teherán), 2017	11,95	Hospital de referencia en Teherán	NC	ELISA (100%)	0,86 (0,76-0,91)/ NC/NC	M: 1,35 (NC) H: 0,26 (NC)	NC/NC/NC	NC	2016/NC
Japón (Tokachi), 2017	0,34	Registro hospitalario	NC	CBA-cél vivas (100%)	4,1 (2,2-6,9)/3,2 (NC)/0,9 (NC)	NC	NC/NC/NC	NC	Marzo de 2016/ NC
España (Cataluña), 2018	7,52	Registro hospitalario de neurología, laboratorios	81% caucásicos, 11% LATAM, 3% africanos, 3% asiáticos, 3% árabes	CBA-cél vivas (96%), IHC (3%), ELISA (1%)	0,89 (0,87-0,91)/0,64 (0,62-0,65)/0,25 (0,24-0,26)	M: 1,31 (1,27-0,34) H: 0,46 (0,44-0,48)	0,063 (0,045-0,081)/0,046 (0,03-0,061)/0,017 (0,008-0,027)	M: 0,09 (0,06-1,21) H: 0,035 (0,016-0,054)	Enero de 2016/2006-2015
Dinamarca central, 2018	1,27 (2012)	Registro hospitalario de neurología	NC	ELISA (100)/ CBA-cél fijadas (100)	NC/NC/NC	NC	0,12 (NC)/NC/NC	NC	NC/enero de 2012- diciembre de 2013
Dinamarca (todo el país), 2018	4,59	Registro nacional de pacientes, Registro nacional de EM, laboratorios, registro hospitalario de neurología	89,3% caucásicos, 7,1% asiáticos, 1,8% árabes, 1,8% africanos.	CBA-cél vivas/ fijadas (79,5) IP (13,7) ELISA (6,8)/	1,09 (0,81-1,44)/0,76 (0,53-1,06)/0,32 (0,18-0,54)	M: 1,76 (1,26-2,39) H: 0,39 (0,18-0,76)	0,07 (0,05-0,1)/0,05 (0,03-0,07)/0,02 (0,01-0,04)	M: 0,1 (0,06-0,16) H: 0,04 (0,02-0,08)	Enero de 2014/ enero de 2007-diciembre de 2013
Isla de Penang (Malasia), 2018	0,702	Registros hospitalario general de Penang	93% chinos, 7% malayos	CBA-cél fijadas (100)	1,99 (1,09-3,35)/1,99 (1,09-3,35)/0	M: 1,99 (1,09-3,35) H: 0	NC/NC/NC	NC	Julio de 2017/NC
Emiratos Árabes Unidos (Abu Dabi), 2018	2,9	Registro hospitalario	NC	NC	0,34 (NC)/NC/NC	NC	0,05 (NC)/NC/NC	NC	2016/2010-2016
Malasia (todo el país), 2019	28,7	Registro hospitalario/ ministerio de sanidad y sociedades de EM	47% malayos, 46,9% chinos, 3,5% indios, 2,3% otros	NC	1,94 (1,77-2,1)/ NC/NC	NC	0,39 (0,35-0,47)/ NC/NC	NC	Diciembre de 2017/enero de 2013-diciembre de 2017
Hungría, 2020	6,4 (> 16 años)	Registros nacionales de pacientes, registros hospitalarios de neurología y laboratorios	86,4% caucásicos 5,2% romaníes, 8,4% no conocidos	CBA-cél fijadas (100)	1,91 (1,52-2,28)/1,61 (1,31-1,95)/0,31 (0,19-0,48)	M: 3,22 (2,65-3,89) H : 0,47 (0,25-0,78)	0,13 (0,11-0,16)/1,15 (0,92-1,42)/0,17 (0,09-0,29)	M: 0,22 (0,18-0,27) H: 0,04 (0,02-0,06)	Enero de 2016/ enero de 2006-diciembre de 2016

Tabla I. Datos epidemiológicos del espectro de neuromielitis óptica de los estudios realizados bajo los criterios de 2015 (cont.).

	Población (millón de habitantes)	Fuente del registro	Origen de pacientes con NMOSD	Técnica diagnóstica de anticuerpos (%)	Prevalencia/10 ⁵ hab (IC 95%) (cohorte total/AQP4+/AQP4-)	Prevalencia/10 ⁵ hab (IC 95%) por sexo	Incidencia/ 10 ⁵ personas-año (IC 95%) (cohorte total/AQP4+/AQP4-)	Incidencia/ 10 ⁵ personas-año (IC 95%) por sexo	Período de prevalencia/incidencia
Venezuela (regiones central y occidental), 2020	11,77 (2015)	Registro nacional	86,7% mestizos, 7,2% caucásicos, 4,8% amerindios, 4,8% afro-venezolanos	CBA-cél vivas (100)	2,11 (1,85- 2,37), NC/NC		NC NC/NC/NC	NC	2006-2015/NC
Oxfordshire, 2020	0,65 (2011)	Registro hospitalario de neurología	81,8% caucásicos, 18,2% afrocaribeños	CBA-cél vivas	1,6 (0,8-2,9)/1,2 (0,5-2,3)/0	M: 2,3 (1,0-4,6) H: 0,9 (0,2-2,6)	0,25 (0,08-0,58)/ NC/NC	NC	Julio de 2018/2015-2018

AQP4⁺: seroestatus de acuaporina-4 positivo; AQP4⁻: seroestatus de acuaporina-4 negativo; CBA; *cells-based assay*; célula: células; ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; EM: esclerosis múltiple; H: hombres; hab: habitantes; IC: intervalo de confianza; IHC: inmunohistoquímica; IP: inmunoprecipitación; LATAM: latinoamericanos; M: mujeres; NC: no comunicado; NMOSD: espectro de neuromielitis óptica; personas-año: casos incidentes comunicados en personas-año.

Cuando estratificamos por sexo, la prevalencia e incidencia de la enfermedad fue al menos tres veces mayor en mujeres que en hombres, tanto en los estudios asiáticos de Teherán (Irán) y la isla de Penang (Malasia) en Asia [24-26], como en los estudios europeos de España, Dinamarca y Hungría [19,21,22]. En relación con los datos epidemiológicos en función del rango de edad, el pico de prevalencia e incidencia se objetivó en los pacientes con edades comprendidas entre 40 y 59 años para ambos sexos en los dos estudios que lo comunicaron [19,22] (Tabla II).

Finalmente, los pocos estudios que ofrecen datos estratificados por seroestatus informan de cifras de prevalencia más elevadas en Asia respecto a Europa en relación con los pacientes con anti-AQP4. Las prevalencias de pacientes de NMOSD con anti-AQP4 fueron de 1,99 (IC 95%: 1,09-3,35) y 3,2 (IC 95%: no comunicado) en los estudios de Japón y la isla de Penang (Malasia) [25,26], respectivamente, en comparación con prevalencias de 0,76 (IC 95%: 0,53-1,06), 1,2 (IC 95%: 0,5-2,3) y 1,61 (IC 95%: 1,31-1,95) por cada 100.000 habitantes en los estudios de Dinamarca, Hungría y Oxfordshire, respectivamente [21-23]. El estudio realizado en Cataluña informó de un aumento progresivo de las cifras de prevalencia de pacientes con NMOSD con anti-AQP4 en paralelo con la edad, con un pico de 0,89 (IC 95%: 0,85-0,92) por cada 100.000 habitantes en edades comprendidas entre los 40 y los 59 años [19]

(Tabla II). Este mismo estudio mostró que los anti-AQP4 son más prevalentes en mujeres que en hombres en todos los rangos de edad, especialmente en el comprendido entre los 40 y los 59 años –mujeres, 1,43 (IC 95%:1,36-1,5) frente a hombres, 0,35 (IC 95%: 0,32-0,39)– [19]. Por el contrario, si nos focalizamos en los pacientes seronegativos que tienen NMOSD, la prevalencia en hombres y mujeres fue similar para la mayoría de los rangos de edad [19].

En relación con la incidencia acorde con el seroestatus, únicamente disponemos de estudios europeos. Las incidencias de pacientes con NMOSD con anti-AQP4 fueron de 0,05 (IC 95%: 0,03-0,07) en Dinamarca [21] y de 1,15 (IC 95%: 0,92-1,42) en Hungría [22]. El estudio en Cataluña mostró un aumento progresivo de la incidencia de pacientes con NMOSD con anti-AQP4 en paralelo con la edad, que fue de 0,062 (IC 95%: 0,028-0,096) por cada 100.000 personas-año en el rango de 40-59 años [19]. De nuevo, la incidencia fue más elevada en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad [19].

Epidemiología del espectro de neuromielitis óptica en Latinoamérica

Principales estudios

Son diversos los estudios que han estimado cifras de prevalencia o incidencia del NMOSD en Latino-

Figura. Prevalencia de NMOSD según los criterios de NMOSD de 2015. Aumentado y encuadrado en rojo las islas pertenecientes a las Antillas Menores o Pequeñas Antillas. Entre ellas, se resalta en rojo Martinica, donde se ha descrito una prevalencia de NMOSD de 10,0 (IC: 95%; 6,8-13,2) por 100.000 hab.

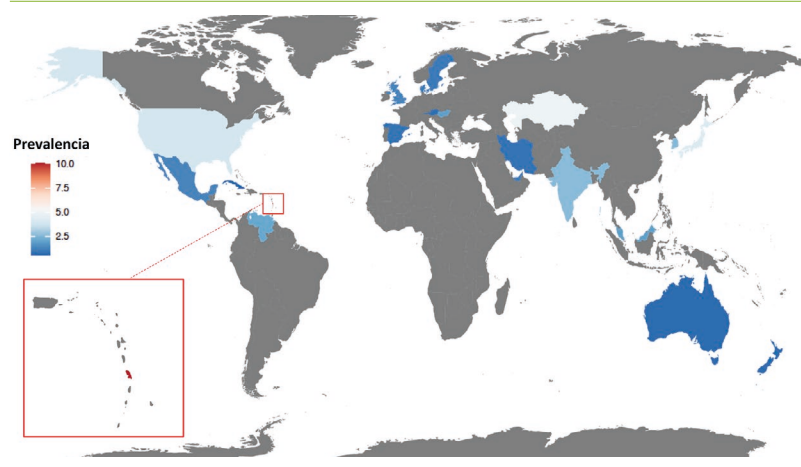


Tabla II. Prevalencias e incidencias del espectro de neuromielitis óptica estratificadas por edad y sexo en estudios bajo los criterios diagnósticos de 2015.

	Población (millón hab) (grupos de edad y sexo)	Prevalencia/10 ⁵ hab (IC 95%)	Incidencia/ 10 ⁵ personas-año (IC 95%)
Cataluña (España), 2018	18-39 Mujeres	1,36 (1,29-1,43)	0,131 (0,065-0,197)
	18-39 Hombres	0,28 (0,2-0,32)	0,016 (-0,006-0,039)
	40-59 Mujeres	1,79 (1,71-1,87)	0,126 (0,057-0,194)
	40-59 Hombres	0,7 (0,65-0,5)	0,057 (0,011-0,103)
	> 60 años Mujeres	1,39 (1,32-1,47)	0,032 (-0,004-0,068)
	> 60 años Hombres	0,64 (0,58-0,69)	0,041 (-0,005-0,088)
Hungría, 2020	18-39 Mujeres	2,95 (2,04-4,12)	2,35 (1,6-3,34)
	18-39 Hombres	0,5 (0,18-1,08)	0,22 (0,045-0,64)
	40-59 Mujeres	4,77 (3,55-6,27)	3,5 (2,47-4,8)
	40-59 Hombres	0,58 (0,21-1,26)	0,59 (0,22-1,28)
	> 60 años Mujeres	2,07 (1,33-3,08)	1,64 (0,95-2,62)
	> 60 años Hombres	0,26 (0,03-0,94)	0,3 (0,036-1,08)

hab: habitantes; IC: intervalo de confianza.

américa; sin embargo, como se ha mencionado previamente, hoy en día únicamente existe uno que ha utilizado los criterios diagnósticos de 2015 para estimar la prevalencia [30]. Se trata de un estudio re-

trospectivo multicéntrico realizado en las regiones central y occidental de Venezuela (Tabla II). Se identificaron 249 casos utilizando como fuente de información las historias clínicas en los hospitales de las zonas estudiadas, contrastando la información con la incluida en el registro del Programa Nacional de Esclerosis Múltiple para evitar duplicados. En cuanto a las características demográficas, se observó una mayor proporción de mujeres ($n = 206, 82,7\%$). La población era joven, con una media de edad de 34 años, y la población mestiza era la más afectada ($n = 206, 86,7\%$). Cabe destacar al interpretar los resultados que en Venezuela existen dificultades para poder determinar la presencia de anti-AQP4 en todos los pacientes estudiados, mientras que actualmente no es posible realizar la determinación de anti-MOG. En cuanto a la estimación de la prevalencia, ésta fue de 2,11 (IC 95%: 1,85-2,37) casos de NMOSD por cada 100.000 habitantes.

El estudio previo al año 2015 que podría ser más similar al de Venezuela es el que compara la incidencia y la prevalencia en Martinica con la del condado de Olmsted en Minnesota, Estados Unidos [32]. En este estudio, se utilizaron los criterios de 2006 o se seleccionó a pacientes con determinación positiva de anti-AQP4 y uno o más de los siguientes síndromes que no cumplieran los criterios de 2006: mielitis transversa simple o recurrente, neuritis óptica monofásica o recurrente, brote de tronco del encéfalo o brote cerebral (hemisférico). La incidencia se calculó utilizando los períodos del 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2011, mientras que la prevalencia se calculó con fecha del 31 de diciembre de 2011. Cabe destacar que estas estimaciones se obtuvieron estandarizando por sexo y edad según la población total de Estados Unidos en 2010 y que se utilizaron cuatro grupos de edad (0-18, 19-39, 40-64 y 65 años o más). Las características demográficas de los casos de Martinica son muy similares a las del estudio de Venezuela en cuanto a la proporción de mujeres afectas y a la edad de inicio, teniendo en cuenta la diferente forma de medir la edad como media o mediana (Tablas I y II). Sin embargo, en el caso de Martinica destaca la gran proporción de pacientes afrocaribeños ($n = 38/39, 97\%$), que muy probablemente explica los resultados. La incidencia por cada 100.000 personas-año fue de 0,73 (IC 95%: 0,45-1,01), mientras que la prevalencia por cada 100.000 habitantes fue de 10 (IC 95%: 6,8-13,2). Estos resultados contrastan con los de los casos del condado de Olmsted, con una población predominantemente caucásica ($n = 5/6, 83\%$), que demostraron una incidencia de 0,07 (IC 95%: 0-0,21) por cada 100.000 personas-año y una

prevalencia de 3,9 (IC 95%: 0,8-7,1) por cada 100.000 habitantes.

Otros estudios en orden cronológico

A continuación, se detallan en profundidad los principales estudios de prevalencia o incidencia del NMOSD en Latinoamérica. En primer lugar, se comentarán los datos demográficos de México. En segundo lugar, nos centraremos en la cuenca del Caribe, donde se incluyen las islas francesas de Martinica y Guadalupe, y su comparativa con los datos demográficos en Cuba. Posteriormente, se mencionarán los estudios centroamericanos desarrollados en Panamá y Costa Rica. Finalmente, se detallarán los datos de prevalencia en Brasil (Tabla III).

En México se realizó un estudio retrospectivo en un único centro de atención terciaria en Ciudad de México [33]. Tras revisar las historias clínicas de pacientes con diagnósticos de enfermedades inflamatorio-desmielinizantes del sistema nervioso central, se identificó a 34 pacientes con NMO según los criterios de 1999 [34]. Como en los estudios anteriores, la proporción de mujeres afectas fue mayor ($n = 24$, 70,6%) y la media de edad de inicio fue de 34 años. Todos los pacientes fueron mestizos. Sobre la base de la población total de Ciudad de México en 2005, la prevalencia de NMOSD se estimó en 1,3 (IC 95%: 0,9-1,8) por 100.000 habitantes. Desafortunadamente, en el momento de la realización del estudio no fue posible realizar la determinación de anticuerpos anti-AQP4. Otra consideración importante al interpretar estos resultados es que el estudio se basó en la información recogida en las historias clínicas de un centro de referencia y no en un registro poblacional, por lo que las características de los pacientes estudiados en dicho centro podrían no ser representativas de la población con NMOSD en México.

Mención especial merece el caso de la cuenca del Caribe. En Martinica se han realizado estudios de incidencia y prevalencia en conjunto con poblaciones de otras islas caribeñas o, como se ha descrito anteriormente, con el condado de Olmsted en Estados Unidos. La primera estimación de prevalencia de NMO en Martinica se realizó como parte de un estudio centrado principalmente en la epidemiología de la esclerosis múltiple en población afrocaribeña [35]. Inicialmente se identificó a 11 pacientes con diagnóstico de NMO; se estimó una prevalencia de NMO de 3,1 por cada 100.000 habitantes (IC 95%: 1,5-5,5). En otro estudio se estimaron la incidencia y la prevalencia de la NMO en las Antillas francesas (Martinica y Guadalupe), así

como la prevalencia en Cuba [36]. Se utilizaron los criterios de 1999 por las dificultades para poder realizar estudios de anticuerpos y de resonancia magnética en las poblaciones estudiadas en aquel momento, y se identificó en total a 98 pacientes. La descripción de las características generales se realizó agregando los datos de las Antillas francesas y de Cuba, si bien se matiza que, aunque de manera no estadísticamente significativa, la media de edad en el inicio era menor en los pacientes hispanos (28,7 años) en comparación con los afrocaribeños (31,8 años). La mayor proporción de mujeres afectas se evidenció principalmente en la tercera y la cuarta décadas de vida. La incidencia se notificó únicamente en las Antillas francesas dividiendo el tiempo del estudio en tres períodos, y se observó que la incidencia prácticamente no variaba entre 1992-1997 (0,22), 1997-2002 (0,18) y 2002-2007 (0,2), con una incidencia entre 1992 y 2007 de 0,19 por cada 100.000 habitantes (IC 95%: 0,19-0,23) [36,37]. Por el contrario, entre los periodos de 1992-1997 y 2002-2007 se observó un incremento en la prevalencia de la NMO de 1,88 (IC 95%: 0,82-2,94) a 4,2 (IC 95%: 2,7-5,7) por cada 100.000 habitantes, muy probablemente debido a una disminución en la mortalidad en Martinica y Guadalupe a lo largo de los años. Contrasta así la prevalencia estimada de NMO en Cuba en 2004, que fue de 0,52 (IC 95%: 0,39-0,67) por cada 100.000 habitantes [36]. Una de las causas de esta diferencia podría ser el origen de la población, que en las Antillas francesas es predominantemente de ascendencia africana con un mestizaje débil con población de origen europeo, mientras que, en el estudio de Cuba, la proporción de afrocaribeños es mucho menor [38]. En lo que sí coinciden ambas poblaciones es en una mayor prevalencia de la NMO en las mujeres. En las Antillas francesas la prevalencia en mujeres aumentó de 3,35 (IC 95%: 1,37-5,28) en julio de 1992 a 7,14 (IC 95%: 4,45-9,83) en junio de 2007. Al estratificar por grupos de edad, la prevalencia variaba desde un 3,1 en el grupo de 55-65 años hasta un 16,7 en el grupo de 45-65 años, mientras que en los hombres la prevalencia variaba desde 0 en varios grupos de edad hasta 4,8 en el grupo de 25-35 años. En Cuba, la prevalencia en las mujeres se estimó en 0,91 (IC 95%: 0,68-1,2), mientras que en los hombres fue de 0,12 (IC 95%: 0,05-0,25) [36].

Los resultados del estudio realizado en Cuba se describen con mayor detalle en otra publicación centrada exclusivamente en dicho país [38]. Como en el resto de los estudios, las mujeres representaban la mayor parte de los casos y la mediana de edad era de 30,5 años. Poco más de la mitad de los

Tabla III. Estudios epidemiológicos de prevalencia y/o incidencia latinoamericanos sobre el espectro de neuromielitis óptica.

	Período de estudio	Fuentes del registro	Casos de NMOSD, n (criterios)	Mujeres, n (%)	Edad de inicio	Origen de los pacientes con NMOSD, n (%)	Proporción de anticuerpos anti-AQP4, n (%)	Técnica diagnóstica de anticuerpos	Incidencia/10 ⁵ personas-año (IC 95%)	Prevalencia/10 ⁵ hab (IC 95%)
Martinica (frente a Condado de Olmsted, Estados Unidos), 2016	2003-2011	Registros de seguros, registros hospitalarios de neurología y sociedades de pacientes con EM	39 (2006, otras definiciones)	36 (90)	35 (14-82) ^b	Negro: 38 (97) Caucásico: 1 (3)	31 (79%)	Citometría de flujo	0,73 (0,45-0,1)	10 (6,8-13,2)
Ciudad de México, México 2008	1993-2005	Registro hospitalario	34 (1999)	24 (70,6)	34 ^c	Mestizo: 34 (100)	NC ^d	NC	NC	1,3 (0,9-1,8)
Antillas francesas y Cuba, 2009	1992-2007 y 2003-2004	Registros hospitalarios, atención primaria, departamentos de seguridad social, asociación de pacientes	98 (1999)	9,8 ^f	30,9 (11-74) ^f	Afrocaribeño: 68 (69,4) Hispano: 30 (30,6)	NC	NC	Antillas francesas: 1992-1997: 0,22 (0,06-0,38) 1997-2002: 0,18 (0,04-0,32) 2002-2007: 0,2 (0,05-0,35)	Antillas francesas: 4,2 (2,7-5,7) Cuba: 0,52 (0,39-0,67)
Cuba, 2009	2003-2004	Registros hospitalarios, atención primaria, registro nacional de EM, asociación de pacientes, registros de ensayos clínicos	58 (1999)	51 (87,9)	30,5 (11-62) ^b	Caucásico: 31 (53,4) Mestizo: 18 (31) Negro: 9 (15,5)	NC	NC	0,053 (0,04-0,068)	0,52 (0,39-0,67)
Panamá, 2014	2005-2012	Registro nacional	13 (2006)	9 (69,2)	35,5 (12,2) ^a	Mestizo: 5 (38,5) Afrodescendiente: 4 (30,8) Caucásico: 3 (23,1) Oriental: 1 (7,6)	4/4 (100,0)	ELISA	0,03 a 0,11 (IC 95% no comunicado)	0,29
Costa Rica, 2018	2011-2015	Registro hospitalario	40 (2006)	25 (62,5)	35,5 (16-66) ^b	NC	15/23 (65,2)	ELISA	De 0,08 (0,01-0,43) a 0,3 (0,14-0,66)	NC

AQP4: acuaporina 4; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; EM: esclerosis múltiple; hab: habitantes; IC: intervalo de confianza; MOG: glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; NC: no comunicado; NMOSD: espectro de neuromielitis óptica. ^a Media (desviación estándar); ^b Mediana (rango); ^c Media (no se informa de la desviación estándar); ^d En el momento del estudio no era posible realizar la determinación de anticuerpos a nivel local; ^e Ratio mujer:hombre; ^f Se informa de la media y el rango.

En la presente tabla no se incluye el estudio epidemiológico de Venezuela, puesto que se utilizaron criterios del 2015 (Tabla I).

casos eran de origen caucásico, una tercera parte eran mestizos y poco más de un 15% eran de raza negra. Además de la prevalencia en la población total estudiada previamente mencionada según los criterios diagnósticos de NMO de 1999, también se evaluó de acuerdo con la etnia, sin encontrar diferencias significativas, resultado que los autores atribuyen al pequeño tamaño muestral. También se

presenta la incidencia anual por cada 100.000 habitantes, que se estimó en 0,053 (IC 95%: 0,04-0,068). Como en el caso de la prevalencia, no se observaron diferencias en la incidencia al estratificar por etnicidad.

Existen estudios realizados en Centroamérica y publicados en castellano. Uno de ellos se llevó a cabo en Panamá utilizando los criterios diagnósti-

cos de 2006 para estimar la incidencia y la prevalencia [39]. A partir de 13 pacientes identificados, la incidencia anualizada por cada 100.000 habitantes se estimó entre 0,03 y 0,11, y la prevalencia fue de 0,29 por cada 100.000 habitantes. El otro estudio se realizó en Costa Rica, también utilizando los criterios de 2006, y objetivó una incidencia anualizada entre 0,08 (IC 95%: 0,01-0,43) y 0,3 (IC 95%: 0,14-0,66) por cada 100.000 habitantes [40]. Estos dos estudios tienen en común que aproximadamente dos terceras partes de los casos eran mujeres, que la media o mediana de edad era de 35,5 años, que había dificultades para examinar la anti-AQP4 en todos los pacientes y que cuando se lograba hacer era mediante ELISA, además de tener una estimación de incidencias similar. En cuanto a la etnicidad, el estudio de Panamá dispone de un tamaño muestral pequeño, pero predominaban los pacientes afrodescendientes y mestizos. En el estudio de Costa Rica no se presenta la distribución por etnia. Sin embargo, la autora menciona que la población costarricense es mixta. Según un estudio genético realizado en este país en 2013, que incluyó a 160 hombres, el 45,6% eran de ascendencia europea, el 33,5% eran nativos americanos, el 11,7% eran de origen africano y el 9,2% eran chinos [41]. Estas proporciones podían variar en algunas de las provincias de Costa Rica, por lo que llama la atención que Limón, la provincia con un mayor predominio de población de ascendencia africana, no haya presentado la incidencia más alta (0,2; IC 95%: 0,07-0,58) [40]. Entre las posibles explicaciones a dicho hallazgo están las dificultades de acceso a los sistemas de salud en áreas rurales, más alejadas del centro del país (aunque la población estudiada representaría al 85,5% de la población costarricense), la posibilidad de que la NMO esté infradiagnosticada por la dificultad de acceso a la determinación de AQP4-IgG o posibles errores de registro diagnóstico.

Finalmente, resta mencionar un estudio de prevalencia con pocos datos disponibles realizado en una ciudad del estado de Río de Janeiro en Brasil. Se identificó a una mujer caucásica con anti-AQP4 y se estimó una prevalencia cruda de 0,39 por cada 100.000 habitantes [42].

Frecuencia relativa del espectro de neuromielitis óptica en comparación con la esclerosis múltiple

En parte debido a las dificultades metodológicas y de acceso a pruebas diagnósticas previamente descritas, en Latinoamérica es común realizar la valoración de la frecuencia relativa del NMOSD respecto a la esclerosis múltiple en los estudios epidemio-

lógicos. Ésta se calcula dividiendo el total de casos de NMO entre la suma de casos de NMO y esclerosis múltiple [43]. Así, se han comunicado frecuencias relativas que varían desde el 6,8% en Sao Paulo, Brasil, pasando por el 8% en México y el 20,5% en Río de Janeiro, hasta el 27% en Martinica [43]. En un estudio que incluyó poblaciones sudamericanas desde Caracas, Venezuela, hasta Buenos Aires, Argentina, se calculó la frecuencia relativa de NMOSD respecto a la esclerosis múltiple, y se observó un gradiente descendente norte-sur: la frecuencia relativa de NMOSD fue del 43,2% en Venezuela, el 14% en Brasil, el 8,7% en Paraguay y el 2,1% en Argentina, que corresponde con una mayor proporción de pacientes no caucásicos en ciudades venezolanas (79,3%) en el norte y una menor proporción de no caucásicos en Buenos Aires (1%) en el sur [44].

Estudios epidemiológicos en la enfermedad asociada a antiglicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos

Aproximadamente, el 20% de los pacientes adultos con enfermedad asociada a anti-MOG cumple los criterios del NMOSD de 2015 [12]. El porcentaje de pacientes restante presenta un fenotipo clínico opticoespinal sin cumplir los criterios del NMOSD [9,45] o fenotipos clínicos variados: encefalitis cortical con o sin crisis epilépticas [46-49], encefalomiéltis aguda diseminada monofásica o recurrente [50] o afectación de los pares craneales [51]. El curso de los pacientes con enfermedad asociada a anti-MOG es recidivante entre el 70 y el 93% de los pacientes, aunque depende de la edad de inicio y, en términos generales, presenta un buen pronóstico en comparación con el de los pacientes con anti-AQP4 [12,13].

Cinco estudios poblacionales (Cataluña, Holanda, Oxfordshire, isla de Martinica y Brasil) han analizado la epidemiología de la enfermedad asociada a anti-MOG [19,23,52-54]. En el estudio epidemiológico realizado en Cataluña, que evaluó tanto a niños como a adultos, el 12% de los pacientes que cumplieron los criterios del NMOSD del 2015 fueron positivos para anti-MOG en el suero. Centrándonos en los adultos, tanto la prevalencia como la incidencia aumentaron progresivamente en paralelo a la edad: prevalencia/incidencia desde 0,1 (IC 95%: 0,08-0,11)/0,008 (IC 95%: -0,003-0,002) en el rango de 18-39 años hasta 0,22 (IC 95%: 0,2-0,24)/0,014 (IC 95%: -0,002-0,031) en el rango de 40-59 años por cada 100.000 habitantes y 100.000 personas-año, respectivamente [19]. En compara-

ción con este último estudio, que sólo incluyó a pacientes que cumplieron los criterios de 2015, otros estudios poblacionales han comunicado incidencias más elevadas. La incidencia media en los estudios holandés e inglés (Oxfordshire) fueron de 0,016 (IC 95%: 0,011-0,023) y 0,034 (IC 95%: 0,014-0,069) por cada 100.000 personas-año, respectivamente [23,52]. Para el cálculo de estimaciones en niños, y a diferencia del estudio español y el inglés, donde la referencia fue toda la población, el estudio holandés tomó como referencia únicamente la población de niños. En este caso, la incidencia de pacientes con anti-MOG fue mayor en este grupo en niños (0,31; IC 95%: 0,17-0,51) que en adultos (0,13; IC 95%: 0,08-0,19) por cada 100.000 personas-año [23].

Es importante destacar que, a diferencia de lo observado en el NMOSD y en los pacientes con anti-AQP4, un reciente estudio mostró una mayor prevalencia (3,42; IC 95%: 0,42-6,4) e incidencia (0,24; IC 95%: 0-0,51) de enfermedad asociada a anti-MOG en la población caucásica (condado de Olmsted, Estados Unidos) en comparación con la observada en la población afrocaribeña (isla de Martinica, Francia) –prevalencia, 1,6 (IC 95%: 0,3-2,9) por cada 100.000 habitantes; e incidencia, 0,11 (IC 95%: 0,002-0,22) por cada 100.000 personas-año [54]. En la misma línea, un estudio reciente llevado a cabo en población de Río de Janeiro, Brasil, confirmó la baja prevalencia de enfermedad asociada a anti-MOG en poblaciones no caucásicas y objetivó una menor proporción de pacientes con anti-MOG entre los que presentan enfermedades desmielinizantes idiopáticas (3%) o los que padecen NMOSD según los criterios de 2015 (7,4%) [53].

Factores epidemiológicos implicados en el pronóstico de la enfermedad

Son diversos los factores epidemiológicos que se han relacionado con el pronóstico de la enfermedad, tanto a nivel de discapacidad (visual o motora), como en relación con el riesgo de presentar recurrencias (Tabla IV).

En pacientes con NMOSD positivos para anti-AQP4, la raza negra se ha asociado con una edad más joven al inicio de los síntomas, con un comienzo en forma de neuritis óptica y con una mayor probabilidad de desarrollar una discapacidad visual, comparados con los pacientes de raza blanca y asiática [3,55]. En un estudio realizado con dos cohortes hospitalarias norteamericanas de pacientes afectados de NMOSD, los pacientes de raza negra presentaron también una mayor mortalidad que los

de raza blanca, pese a su similitud en edad, sexo, seroestatus, tiempo hasta el diagnóstico o tratamiento agudo [56]. Otro estudio que incluyó a pacientes con NMOSD seronegativos y seropositivos para anti-AQP4 en Brasil encontró una asociación entre raza negra y niveles más altos de discapacidad, tanto en el momento del diagnóstico como al final del seguimiento [57]. La raza asiática también se ha relacionado con una edad más joven de inicio de la enfermedad y un menor riesgo de recidivas (excepto el brote del tronco) [55,58]. Estudios que incluyeron a pacientes de raza blanca y mestiza latinoamericana no encontraron diferencias en cuanto a discapacidad entre razas [59,60]. Para explicar estas diferencias entre razas, se ha sugerido el factor genético (además del factor ambiental), especialmente variaciones en regiones genómicas implicadas en el complejo principal de histocompatibilidad, aunque no existen conclusiones al respecto. El alelo DRB1*03 parece asociarse a pacientes con anti-AQP4 en población blanca europea [61], mientras que un estudio reciente en población mexicana mostró una mayor susceptibilidad para el NMOSD en pacientes nativos americanos portadores de los alelos DQB1*03:01, DRB1*08:02 o DRB1*16:02 [62].

El sexo femenino parece conferir un mayor riesgo de brote y discapacidad en pacientes con NMOSD positivos para anti-AQP4 [55].

En relación con la edad, son numerosos los estudios que incluyen a pacientes de diferentes razas y muestran una asociación entre mayor edad en el inicio de la enfermedad y peor pronóstico funcional, tanto visual como motor [2,55,58,60]. El inicio de la enfermedad tardío, por encima de los 50 años, también se ha relacionado con un peor pronóstico en comparación con los pacientes que comienzan por debajo de dicha edad [16,59].

Por otro lado, el anticuerpo subyacente en el NMOSD supone un marcador en el pronóstico de la enfermedad que evidencia que los pacientes con anti-MOG constituyen un subgrupo específico de mejor pronóstico funcional comparados con los pacientes con anti-AQP4 o dobles seronegativos [2,12]. De manera interesante, en los pacientes con NMOSD diagnosticados de acuerdo con los criterios diagnósticos de 2006, no se hallaron diferencias pronósticas entre los pacientes positivos y los negativos para anti-AQP4 [2,63].

Por último, cabe destacar que, en el NMOSD, la ocurrencia de brotes se identificó como un factor independiente de mal pronóstico [55,58,64], así como la discapacidad residual remanente desde el primer evento [2,65]. En este sentido, en pacientes positivos para anti-AQP4, el iniciar un tratamiento

Tabla IV. Principales estudios en pacientes con espectro de neuromielitis óptica que han incluido análisis de factores pronósticos.

	Población	N.º de pacientes Etnia	Edad en el inicio % de mujeres	Criterios de inclusión/ determinación de la anti-AQP4	Factores asociados a la EDSS 6.0	Factores asociados a ceguera	Factores asociados a mortalidad
Carnero et al, 2020	Argentina Brasil Venezuela	140 82 de raza blanca 17 de raza negra 39 mestizos 1 de raza asiática 1 aborigen americano	38,2 (13,8) ^a 86%	cx 2015/CBA, IFI	Mayor edad en el inicio (correlación positiva entre edad de inicio y EDSS final, $r = 0,34$, $p < 0,0001$)	–	–
Palace et al, 2019	Estados Unidos Reino Unido La Martinica Japón	441 210 de raza blanca 115 de raza negra 100 de raza asiática 11 latinoamericanos 5 mestizos	41,2 (15,4) ^a 89%	Sólo pacientes anti-AQP4+/CBA	Sexo femenino, HR 1,52, $p = 0,027$ Edad < 35 años en el inicio, HR 0,33, $p < 0,001$	Raza negra, HR 1,72, $p < 0,001$ Sexo femenino HR 1,63, $p = 0,002$ Edad < 35 años en el inicio, HR 1,48, $p = 0,009$ Neuritis óptica en el inicio, HR 3,81, $p < 0,001$	Raza asiática, HR 0,29, $p = 0,02$ Edad < 35 años en el inicio, HR 0,33, $p = 0,002$
Sepúlveda et al, 2019	España	238 204 caucásicos 24 latinoamericanos 2 de raza negra 4 de raza asiática 4 de raza árabe	41 (10-84) ^b 89%	cx 2015/CBA	Mayor edad en el inicio, HR 1,63, $p < 0,001$ Discapacidad residual tras el primer ataque, HR 1,57, $p = 0,001$ Tasa anualizada de brotes, HR 1,58, $p = 0,009$ Seronegatividad (sólo en pacientes con inicio > 50 años), HR 3,74, $p = 0,045$	–	–
Fragoso et al, 2019	Brasil	153 71 caucásicos 81 de raza negra 1 de raza asiática	28 (6-63) ^b 80%	cx 2015/IFI	Raza negra ($p < 0,001$, Fisher Test)	–	–
Kim et al, 2018	Dinamarca Alemania Corea Reino Unido Estados Unidos Tailandia	603 304 de raza asiática 207 de raza blanca 92 de raza negra	38,2 (16) ^a 89%	cx 2015/CBA, ELISA	Mayor edad en el inicio, OR 1,05 (IC 95%:1,034-1,067) Mayor número de brotes, OR 1,133, (IC 95%: 1,075-1,193)	Mayor duración de la enfermedad, OR 1,05, (IC 95%: 1,011-1,09) Mayor número de brotes antes de tratar, OR 1,125 (IC 95%: 1,059-1,194) Neuritis óptica en el inicio, OR 5,61, (IC 95%: 3,746-8,394)	
Uribe-San Martín et al, 2017	Chile	36 Raza blanca Mestizos	44 (16,2) ^a 81%	cx 2015/CBA	Edad en el inicio > 50 años, OR 45,8, $p = 0,006$ Recibir rituximab, OR 7,6, $p = 0,02$	–	–
Sepúlveda et al, 2016	España	181 155 de raza blanca 19 latinoamericanos 2 de raza negra 3 de raza asiática 2 de raza árabe	39 (10-77) ^b 87%	cx 2006/CBA	Raza no caucásica, HR 4,3, $p < 0,012$ Mayor edad en el inicio, HR 1,7, $p < 0,0001$ Mayor discapacidad residual tras el primer ataque, HR 1,3, $p = 0,017$	Mayor edad en el inicio, OR 1,9, $p = 0,005$ Mayor discapacidad residual tras el primer ataque, OR 1,7, $p = 0,015$	–
Jiao et al, 2013	Estados Unidos	159 102 de raza blanca 57 de raza no blanca	39 (5-71) ^b 86%	cx 2006/IFI, CBA	Mayor edad en el inicio, HR 1,32, $p = 0,006$	Neuritis óptica en el inicio, HR 1,92, $p = 0,004$ Raza no caucásica, HR 1,67, $p = 0,02$	–

Tabla IV. Principales estudios en pacientes con espectro de neuromielitis óptica que han incluido análisis de factores pronósticos (cont.).

	Población	N.º de pacientes Etnia	Edad en el inicio % de mujeres	Criterios de inclusión/ determinación de la anti-AQP4	Factores asociados a la EDSS 6.0	Factores asociados a ceguera	Factores asociados a mortalidad
Kim et al, 2012	Corea	106 106 de raza asiática	32 (7-59) ^b 91%	Cx 2006/ELISA, CBA	Retraso > 4 años en el inicio de inmunosupresores, OR 5,1, $p = 0,003$	–	–
Kitley et al, 2012	Reino Unido Japón	106 45 de raza blanca 12 de raza negra 47 de raza asiática	40,5 (3-77) ^b 87%	Sólo anti-AQP4+/ CBA	Raza blanca (sólo frente a raza asiática), HR 3,85, $p = 0,001$ Mayor edad en el inicio, HR 1,82, $p < 0,001$ Inicio como mielitis, HR 3, $p = 0,004$ (sólo en la cohorte del Reino Unido)	Sexo masculino, HR 4,9, $p = 0,003$ Raza negra, HR 1,83, $p = 0,046$ Inicio con neuritis óptica, HR 4,31, $p = 0,023$	Mayor edad en el inicio HR 2,12, $p = 0,003$ Raza asiática con menor riesgo que raza blanca, HR 0,177, $p = 0,032$

CBA: *cell-based assay*; cx: criterio diagnóstico; EDSS: escala de discapacidad ampliada de Kurtzke; ELISA: ensayo por inmovilización ligada a enzimas; HR: hazard ratio; IFI: inmunofluorescencia indirecta; OR: odds ratio. ^a Medias (desviación estándar); ^b Mediana (rango).

inmunosupresor después del primer evento y antes de que acontezca la primera recidiva se asoció a un mayor tiempo hasta la primera recaída [55], mientras que el retraso en el inicio del tratamiento inmunosupresor fue un factor de riesgo independiente para una mayor discapacidad [58].

Conclusiones

Los datos actuales sobre la epidemiología del NMOSD varían sustancialmente entre los diferentes estudios. La utilización de diferentes diseños metodológicos parece ser la causa fundamental de las discrepancias observadas, a pesar de que factores raciales influyen en la prevalencia/incidencia de la enfermedad. En este sentido, son escasos los datos epidemiológicos de los que se dispone de países de Latinoamérica o África en comparación con otras regiones mundiales. La homogeneización de criterios, la utilización de técnicas diagnósticas de alta precisión y la estratificación por sexo y raza son esenciales para poder tener estudios epidemiológicos comparables.

Bibliografía

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-89.
2. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, Meca-Lallana JE, Oreja-Guevara C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e225.
3. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012; 135: 1834-49.
4. 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; 364: 2106-12.
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
6. 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; 80: 2194-200.
7. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; 79: 1273-7.
8. 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; 82: 474-81.
9. Höftberger R, Sepúlveda M, Armangué T, Blanco Y, Rostásy K, Cobo-Calvo A, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler* 2015; 21: 866-74.
10. Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Mader S, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 265-72.
11. Baumann M, Hennes E-M, Schanda K, Karenfort M, Kornek B, Seidl R, et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Mult Scler* 2016; 22: 1821-9.
12. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zéphir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. *Neurology* 2018; 90: e1858-69.
13. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis

- in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain* 2017; 140: 3128-38.
14. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, Pardo S, Gornall M, Cicconi S, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 44: 102251.
 15. Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, Korporal-Kuhnke M, Hümmert MW, Ringelstein M, et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part I: results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. *J Neuroinflammation* 2020; 17: 261.
 16. Sepúlveda M, Delgado-García G, Blanco Y, Sola-Valls N, Martínez-Lapiscina EH, Armangué T, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: the importance of autoantibody serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e607.
 17. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 2008; 71: 93-100.
 18. Bukhari W, Prain KM, Waters P, Woodhall M, O'Gorman CM, Clarke L, et al. Incidence and prevalence of NMOSD in Australia and New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 1-7.
 19. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufrú 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* 2017; 24: 1843-51.
 20. Dale GH, Svendsen KB, Gjelstrup MC, Christensen T, Houen G, Nielsen E, et al. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the Central Denmark Region. *Acta Neurol Scand* 2018; 137: 582-8.
 21. Papp V, Illes Z, Magyari M, Koch-Henriksen N, Kant M, Pflieger CC, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology* 2018; 91: e2265-75.
 22. Papp V, Iljicsov A, Rajda C, Magyari M, Koch-Henriksen N, Petersen T, et al. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol* 2020; 27: 308-17.
 23. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, Messina S, Mariano R, Waters P, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 1126-8.
 24. Eskandari S, Nedjat S, Azimi AR, Moghadasi AN, Sahraian MA. Neuromyelitis optica spectrum disorders in Iran. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 18: 209-12.
 25. Houzen H, Kondo K, Niino M, Horiuchi K, Takahashi T, Nakashima I, et al. Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan. *Neurology* 2017; 89: 1995-2001.
 26. Hor JY, Lim TT, Chia YK, Ching YM, Cheah CF, Tan K, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the multi-ethnic Penang Island, Malaysia, and a review of worldwide prevalence. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 19: 20-4.
 27. Viswanathan S, Wah LM. A nationwide epidemiological study on the prevalence of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder with important multi-ethnic differences in Malaysia. *Mult Scler* 2019; 25: 1452-61.
 28. Holroyd KB, Aziz F, Szolics M, Alsaadi T, Levy M, Schiess N. Prevalence and characteristics of transverse myelitis and neuromyelitis optica spectrum disorders in the United Arab Emirates: a multicenter, retrospective study. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018; 9: 155-61.
 29. Khaibullin TN, Kirillova E V, Bikbaev RM, Boyko AN. [Clinical-epidemiological characteristics of multiple sclerosis and neuroopticomylitis in the Central Asia]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2019; 119: 12-7.
 30. Ibis S de C, Omaira M, Arnoldo S, Elizabeth A, Sandra M, Carlota CM, et al. Epidemiological findings of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Venezuelan study. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 47: 102652.
 31. Houzen H, Kondo K, Horiuchi K, Niino M. Consistent increase in the prevalence and female ratio of multiple sclerosis over 15 years in northern Japan. *Eur J Neurol* 2018; 25: 334-9.
 32. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol* 2016; 79: 775-83.
 33. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona VT. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol* 2008; 255: 710-5.
 34. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-14.
 35. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001; 56: 507-14.
 36. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, et al. Descriptive epidemiology of neuromyelitis optica in the Caribbean basin. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: 676-83.
 37. Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neurol Sci* 2009; 286: 58-61.
 38. Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 2009; 256: 35-44.
 39. Gracia F, Benzadon S, Villareal F, Castillo L, Lee D, Navarro N, et al. Prevalencia estimada de la neuromielitis óptica en Panamá. *Revista Médica de Panamá*. 2014; 34: 8-11.
 40. Céspedes JV. Epidemiología de la neuromielitis óptica en Costa Rica: un análisis multicéntrico. *Revista de Neurología Argentina* 2018; 10: 185-93.
 41. Campos-Sánchez R, Raventós H, Barrantes R. Ancestry informative markers clarify the regional admixture variation in the Costa Rican population. *Hum Biol* 2013; 85: 721-40.
 42. Pereira FFCC, Alvarenga RMP, Bernardes M, Alvarenga MP, Vasconcelos CCF, Miranda C, et al. The prevalence of familial forms of idiopathic inflammatory demyelinating disease in a referral center of Rio De Janeiro-Brazil. *J Neurol Sci* 2015; 357: e193-e214.
 43. Alvarenga M, Schimidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2017; 3: 2055217317730098.
 44. Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CCF, Carra A, de Castillo IS, Florentin S, Diaz de Bedoya FH, et al. Central nervous system idiopathic inflammatory demyelinating disorders in South Americans: a descriptive, multicenter, cross-sectional study. *PLoS One* 2015; 10: e0127757.
 45. Sepúlveda M, Armangué T, Martínez-Hernández E, Arrambide G, Sola-Valls N, Sabater L, et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J Neurol* 2016; 263: 1349-60.
 46. Suzuki M, Fukushima N, Ogawa R. MOG antibody-associated cerebral cortical encephalitis in females. *J Neurol Sci* 2017; 381: 1064.
 47. Hamid SHM, Whittam D, Saviour M, Alorainy A, Mutch K, Linaker S, et al. Seizures and encephalitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs aquaporin 4 IgG disease. *JAMA Neurol* 2018; 75: 65-71.
 48. Fujimori J, Takai Y, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Kaneko K, et al. Bilateral frontal cortex encephalitis and paraparesis in a patient with anti-MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 534-6.
 49. Kunchok A, Flanagan EP, Krecke KN, Chen JJ, Caceres JA, Dominick J, et al. MOG-IgG1 and co-existence of neuronal autoantibodies. *Mult Scler* 2021; 27: 1175-86.

50. Misu T, Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-related disseminated encephalomyelitis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2019; 10: 9-17.
51. Cobo-Calvo A, Ayrignac X, Kerschen P, Horellou P, Cotton F, Labauge P, et al. Cranial nerve involvement in patients with MOG-antibody-associated disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e543.
52. de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, Wokke B, Siepmann T, Neuteboom RF, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler* 2020; 26: 806-14.
53. Papais-Alvarenga RM, Neri VC, de Araújo e Araújo ACR, da Silva EB, Alvarenga MP, da Pereira ABCNG, et al. Lower frequency of antibodies to MOG in Brazilian patients with demyelinating diseases: an ethnicity influence? *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25: 87-94.
54. Flanagan EP. The epidemiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders. *Ectrimis* 2019; Online Library. 09/11/19; 278755; P394.
55. Palace J, Lin DY, Zeng D, Majed M, Elson L, Hamid S, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain* 2019; 142: 1310-23.
56. Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, Reid A, Totonis L, Cutter G, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e468.
57. Fragoso YD, Sousa NAC, Alves-Leon SV, Dias RM, Pimentel MLV, Gomes S, et al. Clinical characteristics of 153 Brazilian patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord* 2019; 27: 392-6.
58. Kim SH, Mealy MA, Levy M, Schmidt F, Ruprecht K, Paul F, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2018; 91: e2089-99.
59. Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, Tkachuk V, Ariel B, Castillo MC, et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol* 2020; 267: 1260-8.
60. Uribe San Martín R, Ciampi E, Galilea A, Sandoval Rubio 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: 193-202.
61. Blanco Y, Ercilla-González G, Llufríu S, Casanova-Estruch B, José Magraner M, Ramió-Torrentà L, et al. HLA-DRB1 typing in caucasians patients with neuromyelitis optica | HLA-DRB1 en pacientes caucásicos con neuromielitis óptica. *Rev Neurol* 2011; 53: 146-52.
62. Romero-Hidalgo S, Flores-Rivera J, Rivas-Alonso V, Barquera R, Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B, et al. Native American ancestry significantly contributes to neuromyelitis optica susceptibility in the admixed Mexican population. *Sci Rep* 2020; 10: 13706.
63. 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; 81: 1197-204.
64. Stratos K, Lee L, Dai D, Pavenski K, Zuo F, Rotstein D. Evaluation of ethnicity as a predictor of diagnostic phenotype and prognosis in neuromyelitis optica spectrum disorder in Toronto, Canada. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 40: 101950.
65. Banerjee A, Ng J, Coleman J, Ospina JP, Mealy M, Levy M. Outcomes from acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder correlate with severity of attack, age and delay to treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 60-3.

Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum. New and old challenges

Introduction. This epidemiological review on neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) focuses on describing the methodologies employed in studies conducted under the 2015 NMOSD criteria and the studies conducted in Spain and Latin America, as well as examining factors related to the prognosis of the disease.

Development. The methodology used in the studies varies essentially in the application of different diagnostic criteria, sources of records, antibody detection techniques and standardisation methods. However, in general terms, NMOSD is distributed worldwide with an incidence/prevalence that is higher in women than in men, and in Asian and African-American countries than in Western countries. The frequency increases in parallel to age, with a peak incidence/prevalence in the 40-59 age range. The Latin American population has particular epidemiological characteristics linked to its racial and genetic mix. Finally, epidemiological variables, such as belonging to the black race, being of older age at onset and being female, are associated with a worse functional prognosis.

Conclusions. Epidemiological data on NMOSD vary from one study to another, largely due to discrepancies in the methodological designs. Although Latin American studies are scarce, the findings described are associated with their ethnic mix. The homogenisation of criteria and the use of similar diagnostic techniques and standardisation methods must be implemented for the correct study of the epidemiology of NMOSD.

Key words. Aquaporin-4 antibodies. Epidemiology. Latinoamerica. MOG antibodies. NMOSD. NMOSD criteria.