

UNIVERSIDAD GALILEO
FACULTAD DE CIECIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN QUIMICA BIOLOGICA

“Prevalencia de anticuerpos Anti Acuaporina 4 y MOG en pacientes que se presentaron con síntomas neurológicos al Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios del año 2022 al 2023”



TESIS

PRESENTADA A LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

POR

Karen Roxana Bámaca Vásquez

PREVIO A CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

Químico Biólogo

EN EL GRADO ACADÉMICO DE

LICENCIADO

INDICE GENERAL

1. Capítulo I	1
1.1 Justificación de la investigación	1
1.2 Planteamiento del problema	2
1.2.1 Definición del problema	2
1.2.2 Delimitación del problema	2
1.2.2.1 Unidad de análisis	2
1.2.2.2 Tamaño de la muestra	3
1.2.2.3 Ámbito geográfico	3
1.3 Hipótesis	3
1.4 Objetivos de la investigación	3
1.4.1 Objetivo general	3
1.4.2 Objetivos específicos	4
1.5 Métodos, técnicas e instrumentos	4
1.5.1 Métodos	4
1.5.2 Técnicas	4
1.5.3 Instrumentos	4
1.6 Recursos	4
1.6.1 Recursos humanos	4
1.6.2 Recursos materiales	5
1.6.3 Recursos financieros	5
2. Capítulo II	6
MARCO TEORICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Sistema inmune	6
2.3 Tolerancia inmunológica	6
2.4 Enfermedades autoinmunes	6
2.5 Acuaporinas	7
2.6 Acuaporina 4	8
2.7 Anticuerpos anti Acuaporina 4	9
2.8 Astroцитos	9
2.9 Oligodendrocito	9
2.10 Mielina oligodendrocito glicoproteína (MOG)	10
2.11 Anticuerpos anti MOG	10
2.12 Mielina	10
2.13 Trastorno del espectro Neuro mielitis óptica (NMOSD)	11
2.14 Principales diferencias entre la esclerosis múltiple y NMOSD	11
2.15 Criterios de diagnóstico de NMO	12

2.16	Pruebas serológicas del anticuerpo anti acuaporina 4 y anti glicoproteína de oligodendrocitos de mielina basados en inmunofluorescencia indirecta (IFI)	13
2.17	Interpretación de una prueba positiva para anticuerpos anti AQP4 y MOG	13
2.18	Epidemiología de la neuro mielitis óptica	14
2.19	Manifestaciones clínicas	15
2.19.1	Neuritis óptica aguda	16
2.19.2	Mielitis	16
3.	CAPITULO III	17
3.1	RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN	17
3.2	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	21
3.3	CONCLUSIONES	23
3.4	RECOMENDACIONES	24
	Bibliografía	25

INDICE DE TABLAS

Tabla 1“Distribución de resultados de anticuerpos Anti-MOG por sexo”	17
Tabla 2 “Prevalencia de anticuerpos Anti-MOG por sexo”	17
Tabla 3“Distribución de resultados de anticuerpos Anti-AQP4 por sexo”	17
Tabla 4“Prevalencia de anticuerpos Anti-AQP4 por sexo”	17
Tabla 5“Distribución de resultados de anticuerpos Anti-MOG por grupos de edad” .	18
Tabla 6”Distribución de resultados de anticuerpos Anti-AQP4 por grupos de edad”	19

INDICE DE GRAFICAS

Grafica 1“Numero casos positivos en cada grupo de edad para anticuerpos ANTI-MOG”	18
Grafica 2“Numero casos positivos en cada grupo de edad para anticuerpos ANTI-AQP4”	19
Grafica 3”Distribución de casos positivos de anticuerpos ANTI-AQP4 y ANTI-MOG por grupos de edad”	20

1. CAPÍTULO I

1.1 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El desorden del espectro de la neuro mielitis óptica (NMOSD) son un grupo de enfermedades inflamatorias, desmielinizantes y autoinmunes del sistema nervioso central, estas enfermedades pueden causar daños neurológicos graves que pueden afectar el nervio óptico, la medula espinal y el tronco del encéfalo. Se caracterizan principalmente por neuritis óptica y mielitis transversa, en la mayoría de pacientes usualmente sigue un curso irreversible e incapacitante. Así mismo estas enfermedades se caracterizan por la presencia de anticuerpos anti acuaporina 4 (AQP4) o anticuerpos anti MOG, la enfermedad por anticuerpos anti-AQP4 tiene una proporción alta entre mujeres y hombres (9:1) y su edad promedio de inicio es de 40 años, es más tardía que la observada en la esclerosis múltiple, en el caso de la enfermedad por anticuerpos MOG, la proporción de género es más cercana 1:1 y es más común en niños que en adultos. Según un estudio realizado en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala, en el cual se realizó la caracterización de pacientes adultos con trastorno del espectro de neuro mielitis óptica, de 84 pacientes con sospecha de NMOSD, únicamente 24 tuvieron pruebas positivas, de estos pacientes el 83% eran mujeres de 29-30 años.

La detección temprana y precisa es crucial para un manejo óptimo de los pacientes y la prevención de discapacidades a largo plazo. A pesar de los avances en la investigación, la información sobre la prevalencia de estos anticuerpos en la población guatemalteca es limitada. La mayoría de estudios epidemiológicos se han realizado en poblaciones de países desarrollados, lo que limita la aplicabilidad de sus resultados a contextos con características demográficas, genéticas y ambientales diferentes. Por lo tanto, existe una necesidad de estudios locales que investiguen la prevalencia de estos anticuerpos en la población guatemalteca y su asociación con características clínicas y demográficas específicas.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En Guatemala, existen diversas enfermedades autoinmunes neurodegenerativas que afectan la calidad de vida de la población, entre estas se encuentra las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, como la esclerosis múltiple y la neuro mielitis óptica, que han sido objeto de estudio en los últimos años. Sin embargo, carecemos de información en nuestra población guatemalteca sobre la prevalencia de los anticuerpos anti acuaporina 4 (AQP4) y anti glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos (MOG). Lo cual puede tener consecuencias significativas para el diagnóstico, tratamiento, prevención e investigación de enfermedades autoinmunes relacionadas con el sistema nervioso central en la población.

1.2.2 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La investigación se realizará en el Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo de dos años, desde enero 2022 hasta diciembre de 2023. Esta se centrará en pacientes que se presentaron al laboratorio de emergencia con síntomas neurológicos, a los cuales se les realizó la prueba para detección de anticuerpos anti AQP4 y anti MOG por inmunofluorescencia indirecta como parte de su evaluación clínica.

1.2.2.1 UNIDAD DE ANÁLISIS

- Pacientes que hayan sido atendidos o referidos al Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo de estudio.
- Que hayan presentado síntomas o hallazgos clínicos que sugieren un diagnóstico de neuro mielitis óptica.
- Que se les haya realizado una prueba de inmunofluorescencia para la detección de anticuerpos anti AQP4 y MOG como parte de su evaluación clínica
- Pacientes cuya historia clínica y resultados de laboratorio estén completos y disponibles para su revisión en el sistema manejado por el hospital.

1.2.2.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes que se hayan realizado la prueba por inmunofluorescencia para la detección de anticuerpos anti AQP4 y anti MOG en el laboratorio de emergencia del Hospital General San Juan de Dios, de enero del año 2022 a diciembre del año 2023

1.2.2.3 ÁMBITO GEOGRÁFICO

El estudio se llevará a cabo en el Hospital General San Juan de Dios, este se limitará a este centro de salud y su área de influencia, que incluye pacientes procedentes de diversas regiones del país que buscan atención médica especializada.

1.3 HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀): No hay diferencia significativa entre la prevalencia de anticuerpos anti AQP4 y anti MOG entre los pacientes con sospecha de neuro mielitis óptica atendidos en el Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo de enero de 2022 a diciembre de 2023 en función de su género y edad.

Hipótesis alternativa (H_a): existe diferencias significativas en la prevalencia de anticuerpos anti AQP4 y anti MOG entre los pacientes con sospecha de neuro mielitis óptica atendidos en Hospital General San Juan de Dios durante el periodo de enero de 2022 a diciembre de 2023 en función de su género y edad.

1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de anticuerpos anti acuaporina 4 (AQP4) y anti glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos (MOG) en pacientes con sospecha de neuro mielitis óptica que han sido atendidos en el laboratorio de emergencia del Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo de enero de 2022 a diciembre de 2023.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analizar las características epidemiológicas y la prevalencia de anticuerpos anti acuaporina 4 (AQP4) y anti glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos (MOG) en pacientes con sospecha de neuro mielitis óptica, a los cuales se les realizó una prueba de inmunofluorescencia como parte de su evaluación clínica.

1.5 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

1.5.1 MÉTODOS

- Se realizará un estudio retrospectivo observacional, en pacientes con sospecha de un trastorno del espectro de neuro mielitis óptica a los cuales se les realizó una prueba por inmunofluorescencia de anticuerpos anti AQP4 y MOG en el laboratorio de emergencia del Hospital General San Juan de Dios durante el periodo de enero de 2022 a diciembre de 2023
- Se revisarán los expedientes clínicos de laboratorio electrónicos de los pacientes incluidos en el estudio para recopilar la información sobre sexo, edad y resultado de pruebas de detección de anticuerpos.

1.5.2 TÉCNICAS

Se realizará un análisis estadístico descriptivo para calcular la prevalencia de anticuerpos anti AQP4 y anti MOG en la población estudiada.

1.5.3 INSTRUMENTOS

Se realizará una base de datos en Excel para recopilar datos relevantes de los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes, incluyendo información sobre nombre, edad, sexo, servicio del que fueron referidos, fecha en la que se realizó la prueba, prueba realizada, resultado de la prueba.

1.6 RECURSOS

1.6.1 RECURSOS HUMANOS

Se contará con la participación del supervisor del laboratorio de emergencia del Hospital General San Juan de Dios como asesor de tesis, el cual proporcionará orientación y asesoramiento durante todo el proceso de investigación.

1.6.2 RECURSOS MATERIALES

Se hará uso de la plataforma Plexus Raptor, utilizada por el laboratorio clínico del Hospital San Juan de Dios, el cual nos proporcionará acceso a los datos de los resultados de laboratorio, así como el historial clínico de los pacientes a investigar. Así mismo se hará uso de Excel para recopilar los datos, analizarlos y obtener estadísticas descriptivas relevantes.

1.6.3 RECURSOS FINANCIEROS

En este estudio, los recursos financieros se limitarán exclusivamente a los gastos de transporte y estacionamiento necesarios para llevar a cabo la investigación en el Hospital General San Juan de Dios.

2. CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES

2.2 Sistema inmune

El sistema inmune es el encargado de cumplir dos funciones principales: protección contra agentes infecciosos y la inmunovigilancia, esta última implica la protección contra agentes extraños ya sean orgánicos (virus, parásitos y hongos) o inorgánicos (mercurio, hidrocarburos, radiación) y la protección contra la emergencia de tumores y de enfermedades autoinmunes y alérgicas. Esto es llevado a cabo a través de un mecanismo de presentación y reconocimiento antigénico, así mismo un sistema de control y regulación, la cual permite distinguir entre lo propio y sano y al mismo tiempo reconocer y crear un mecanismo de ataque contra lo extraño (Jadue & González, 2012) (Toche, 2012).

2.3 Tolerancia inmunológica

Se define como la ausencia de reacción contra antígenos propios provocada por la exposición previa a este. La pérdida de esta tolerancia conduce a manifestaciones fisiopatológicas como infecciones, tumores malignos o enfermedades autoinmunes (siachoque, Valero, & Iglesias, 2013).

2.4 Enfermedades autoinmunes

Son un grupo de enfermedades que emergen como resultado de la falta de tolerancia inmune en la cual se producen reacciones de los linfocitos contra autoantígenos. Estas reacciones autoinmunes pueden ser desencadenadas por factores ambientales, como infecciones, en individuos genéticamente susceptibles. Las enfermedades autoinmunes se clasifican como enfermedades sistémicas o específicas de órganos, según la distribución de los autoantígenos reconocidos. La mayoría de enfermedades autoinmunes son poligénicas y numerosos genes de susceptibilidad contribuyen a la predisposición al desarrollo de la enfermedad (Watanabe & son, 2021)

2.5 Acuaporinas

Las Acuaporinas (AQP) son una familia de proteínas integradas en la membrana celular que forman canales de agua, cuya función es regular el paso del agua a través de esta y regular la osmolaridad interna de la célula. Estas se encuentran distribuidas en mamíferos, plantas y organismos inferiores, en mamíferos se han identificado hasta el momento 13 AQP (Repetti, 2023) (Sánchez, 2003).

Otra de sus características es que las acuaporinas son proteínas con expresión órgano y tejido específico, así mismo, participan en diversas funciones fisiológicas, tales como regulación de la concentración de la urea en los riñones, el mantenimiento de la transparencia del cristalino ocular, el control de secreción lacrimal y salival, intervienen en la producción de líquido cefalorraquídeo etc. cómo se puede observar en la imagen No.1. (Gomar, 2016)

Ilustración 1 Patrón de expresión tisular de las acuaporinas humanas

Acuaporina	Expresión
AQP0	Células fibrosas del cristalino
AQP1	Eritrocitos, riñón, corazón plexo coroideo, tráquea, endotelio vascular, vejiga urinaria, uretra, pulmón, testículo, piel, cornea, útero, placenta...
AQP2	Riñón
AQP3	Riñón, epidermis, epitelio de las vías aéreas, tracto gastrointestinal, epitelios glandulares, hígado, pulmón, eritrocitos, útero...
AQP4	Riñón, cerebro, pulmón, estómago, músculo esquelético y retina
AQP5	Epitelios glandulares, córnea, epitelio alveolar, tracto gastrointestinal
AQP6	Riñón
AQP7	Tejido adiposo, testículo, riñón, corazón, tracto gastrointestinal
AQP8	Hígado, páncreas, intestino, glándulas salivares, corazón, riñón, vías aéreas
AQP9	Hígado, leucocitos, testículo, cerebro, riñón, pulmón, médula ósea
AQP10	Intestino delgado
AQP11	Riñón, hígado, cerebro, testículo
AQP12	Células acinares de páncreas, ojo

Tabla 1. Patrón de expresión tisular de las acuaporinas humanas (Modificado de (Verkman, 2005))

Fuente: Gomar, 2016

El descubrimiento de las acuaporinas fue realizado por el investigador Peter Agre, en el año 2003 al encontrar una “impureza” similar a las halladas en células de tubos renales, ya que ambos tipos celulares eran muy permeables al agua, este descubrimiento lo realizó durante la tarea de purificar el antígeno Rh de eritrocitos. Al estudiar esa impureza descubrió que se trataba de una proteína, por lo cual se planteó la hipótesis de que esta operaba como canal selectivo para el movimiento de agua. Su hipótesis fue probada mediante un experimento en el cual inyectó material genético de eritrocitos a una célula impermeable al agua (Ovocito de anfibio), la cual adquirió la capacidad de permitir el paso de moléculas de agua. Posterior a su clonación y secuenciación se sugirió el nombre de acuaporina 1 (AQP-1) para esta proteína. A partir de ahí la investigación alrededor de estas proteínas se ha incrementado notablemente y en la actualidad se han determinado gran parte de sus características moleculares y funcionales, así como varios miembros adicionales de esta familia a través de estudios con ratones transgénicos, mediante la técnica de transfección celular que permite incorporar AQP en células que originalmente no las expresaban (Coppo, 2008)

Sánchez (2003) en su artículo de revisión señala que “Diversos estudios biomédicos y clínico han demostrado que un amplio rango de enfermedades puede estar relacionadas con una disfunción en algún tipo de acuaporina”.

2.6 Acuaporina 4.

Es la acuaporina más abundante del cerebro, donde fue aislada por primera vez, se expresa en células astrogliales (astrocitos), incluyendo células ependimarias y endoteliales. Pero no han sido identificadas en neuronas. Existe en la retina, es muy abundante en regiones osmosensibles, como el núcleo supraóptico del hipotálamo, donde está presente en la región que rodea las neuronas secretoras de ADH, por lo cual se cree que interviene en la regulación de su producción. Interviene en la resorción de líquido cefalorraquídeo, por lo cual está implicada en la generación de edema cerebral y otras condiciones relacionadas. También se encuentra en fibras musculares esqueléticas, así mismo esta se ha encontrado en el riñón sobre todo

en la medula, se asocian al desarrollo de patologías relacionadas con desequilibrios en la homeostasis iónica, una disfunción de la acuaporina-4 podría provocar cambios en la concentración de iones potasio (K⁺) que lleven a un aumento de la excitabilidad neuronal (Echevarría & Zardoya, 2006) (Coppo, 2008).

2.7 Anticuerpos anti Acuaporina 4

Autoanticuerpo de tipo IgG, dirigidos contra la acuaporina 4 presente en los astrocitos. Este se encuentra ausente en pacientes con esclerosis múltiple y está presente en pacientes con neuro mielitis óptica lo cual permitió distinguir ambas enfermedades. Se caracteriza por provocar procesos desmielinizantes con múltiples zonas de necrosis y pérdida axonal. Este se analiza mejor en sangre, ya que las pruebas en LCR son menos sensibles, las técnicas de ensayos basados en células dan una sensibilidad de 75 a 80% y una especificidad al 99% (S & Devic's, 2019) (J, J, & SR, 2018) (V, y otros, 2021) (González & Valencia, 2014)

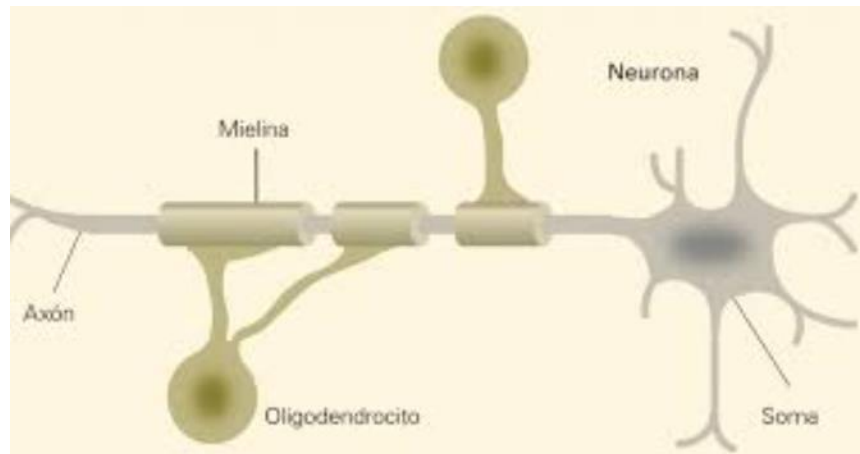
2.8 Astrocitos

Los astrocitos son células localizadas en el sistema nervioso central, las cuales cumplen diferentes funciones entre las cuales están: controlar la barrera hematoencefálica, regular el flujo sanguíneo y dar soporte metabólico y antioxidante a las neuronas. (Megías, Molist, & Pombal, 2022) (Vivancos, Pinedo, & Guiu, 2012)

2.9 Oligodendrocito

Es una de las células que mielinizan axones en el sistema nervioso central, estas células producen distintas proteínas entre las cuales se encuentra la glicoproteína de mielina de oligodendrocito. Estas se han sido un foco de estudio ya que se han asociado con distintos desórdenes neurológicos desmielinizantes como lo es la esclerosis múltiple y la neuro mielitis óptica (Gómez, 2014)

Ilustración 2 Oligodendrocito



Fuente: (Rubio, 2022)

2.10 Mielina oligodendrocito glicoproteína (MOG)

Es una proteína ubicada en la superficie externa de la vaina de mielina y en los oligodendrocitos, lo cual lo convierte en diana antigénica potencial accesible para anticuerpos circulantes en el espacio extracelular, su función es brindar estabilidad a los microtúbulos de los oligodendrocitos. (Ricaurte-Fajardo & LA, 2020).

2.11 Anticuerpos anti MOG

Hasta un cuarto de pacientes que son negativos para el anticuerpo AQP4, pero tienen síntomas clínicos sugestivos de NMOSD pueden tener anticuerpos contra MOG-IgG. La enfermedad relacionada con los anticuerpos anti MOG es un trastorno inflamatorio desmielinizante del sistema nervioso central que puede tener un curso de una sola fase o recurrente, y se diagnostica mediante la detección de anticuerpos anti-MMOG en ensayos basados en células (ZhangBao, y otros, 2020) (González J. R., 2022).

2.12 Mielina

Esta es una lipoproteína que envuelve a los axones de las neuronas y hace más eficiente la comunicación neuronal, al acelerar la conducción eléctrica de los impulsos nerviosos (Cordero, Trejo, Monterrey, & Herrera, 2014)

2.13 Trastorno del espectro Neuro mielitis óptica (NMOSD)

Son un grupo de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC) poco frecuente que afectan el nervio óptico y medula espinal con criterios clínicos y radiológicos bien definidos. Históricamente, NMOSD incluía sólo pacientes con neuritis óptica (ON) y mielitis transversa (MT), más sin embargo al descubrirse el anticuerpo anti- acuaporina 4 (AQP4) en pacientes con neuro mielitis óptica, se actualizaron los criterios de diagnóstico y se incluyeron manifestaciones clínicas más allá de ON y MT, estas enfermedades se caracterizan por la desmielinización inmunomediada y el daño axonal. Fue incluida como una variante de la esclerosis múltiple, pero en la actualidad se considera una entidad clínica diferente con características inmunológicas, diagnósticas y de tratamiento único. Como otras enfermedades autoinmunes, el NMOSD tiene un origen multifactorial, es decir, factores genéticos, ambientales e infecciones (Alonso, y otros, 2018)

La mayoría de pacientes presentan autoanticuerpos AQP4, considerado el primer biomarcador, más, sin embargo, el 40% de las personas con NMOSD que carecen de AQP4 tienen auto anticuerpos contra la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (anti-MOG) (Mireles-Ramírez, y otros, 2022) (Villa, y otros, 2023) (Oubiña, y otros, 2016)

2.14 Principales diferencias entre la esclerosis múltiple y NMOSD

Ambas enfermedades se clasifican como enfermedades autoinmunes y desmielinizantes, más sin embargo la esclerosis múltiple se considera una oligodendrocitopatía y la NMO es una astrocitopatía. Así mismo, en la resonancia magnética en pacientes con NMO se observan alteraciones en T2 de la medula espinal que se extiende sobre tres o más segmentos vertebrales, sus lesiones son necróticas y se ubican también en las vías ópticas anteriores, mientras que en pacientes con EM las lesiones inflamatorias desmielinizantes se localizan en el cerebro. Estudios refieren que aproximadamente el 85% de los pacientes con EM tienen bandas oligoclonales que se detectan en la electroforesis de LCR. Contrariamente a esto, las bandas oligoclonales se presentan únicamente solo en el 15-30% de los pacientes con NMO. En cuanto a exámenes serológicos se hace

uso de los biomarcadores diagnósticos anti-acuaporina 4 y MOG, los cuales hasta el momento únicamente se han encontrado en pacientes con NMO (Cabezas, Llano, & Rol, 2008) (Contentti, Leguizamón, Machado, & Alonso, 2013).

2.15 Criterios de diagnóstico de NMO

Criterios diagnósticos NMOSD con Ac anti-AQP4	
<ul style="list-style-type: none"> - Al menos 1 característica clínica core - Ac aAQP4+ (se recomienda uso de CBA) - Exclusión de otros diagnósticos 	
Criterios diagnósticos NMOSD sin Ac anti-AQP4 o estado de los Ac anti-AQP4 desconocido	
2 características core resultado de uno o más ataques que cumplan las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - Al menos 1 debe ser NO, MTLE o síndrome área postrema - Diseminación en espacio (2 o más características clínicas core) - Ac anti-AQP4 negativos o estado desconocido por test no disponible 	
Características clínicas core:	Requerimientos adicionales de RM para NMOSD sin Ac anti-AQP4 – o no estado de los Ac anti-AQP4 desconocido:
<ul style="list-style-type: none"> - Neuritis óptica - Mielitis - Síndrome área postrema - Síndrome troncoencefálico agudo - Narcolepsia aguda o síndrome clínico - diencefálico con lesiones en diencéfalo típicas de NMOSD - Síndrome cerebral sintomático a - lesiones cerebrales típicas de NMO 	<ul style="list-style-type: none"> - NO: RM cerebral normal, o lesiones SB inespecíficas o - NO hiperintenso en T2 o con realce de gadolinio en T1 más de la mitad de su extensión, o con afectación del quiasma - Mielitis: MTLE>3 cuerpos vertebrales o atrofia medular - extensa>3 cuerpos vertebrales en pacientes con historia de mielitis. - Síndrome área postrema: lesiones en el área postrema o médula dorsal. - Síndrome tronco cerebral: lesión troncoencefálica - periependimaria.

Fuente: González, J. R. (2022). *Caracterización de pacientes adultos con trastorno del espectro de neuritis óptica*. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala.

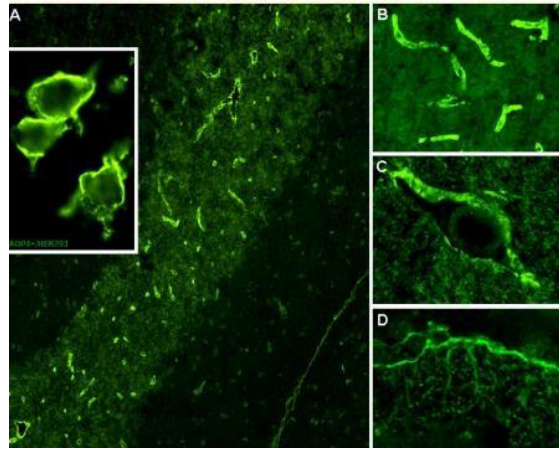
2.16 Pruebas serológicas del anticuerpo anti acuaporina 4 y anti glicoproteína de oligodendrocitos de mielina basados en inmunofluorescencia indirecta (IFI)

La técnica IFI, nos permite evaluar la presencia de autoanticuerpos presentes en las muestras de pacientes con enfermedades autoinmunes, los cuales reconocen antígenos específicos de determinados órganos. La interacción se evidencia por medio de un anticuerpo anti inmunoglobulina humana dirigido contra las fracciones constantes de las inmunoglobulinas IgG, IgA y/o IgM. Este anticuerpo esta conjugado o acoplado a un fluorocromo, generalmente isotiocianato (FITC). Las pruebas que detectar anticuerpos anti AQP4 y MOG utilizan esta misma metodología. Utiliza secciones de tejido de cerebro de ratón transfectadas con AQP4 o MOG (fase solida), los cuales se colocan en campos de portaobjetos de plásticos, en la primera fase de incubación, los anticuerpos específicos de la muestra diluida del paciente se unen a los antígenos unidos a la fase sólida, en la siguiente fase, un anticuerpo marcado con fluorocromo (conjugado) se une a los anticuerpos específicos de la muestra del paciente por último, los resultados del reconocimiento del complejo antígeno- anticuerpo, por los autoanticuerpos presentes en suero, plasma o LCR se evalúan en un microscopio de inmunofluorescencia. (Alcaraz & Mizdraji, 2020) (YJ, y otros, 2012) (Labordiagnostika, 2024)

2.17 Interpretación de una prueba positiva para anticuerpos anti AQP4 y MOG

Los anticuerpos contra la Acuaporina 4 y MOG reaccionan con las células transfectadas del sustrato. Estas inducen una fluorescencia granular fina, lisa y plana de la célula con cierta acentuación de la membrana celular. El área del núcleo es ligeramente manchada. Si se tiñen todas las células, es decir también las células transfectadas de control, se producen anticuerpos contra otros antígenos celulares presentes. Si el control positivo no muestra ningún patrón de fluorescencia específico o el control negativo muestra un patrón claro de fluorescencia específica, los resultados no deben utilizarse y la prueba debe repetirse.

Ilustración 3 Interpretación de anticuerpos Anti acuaporina 4 y MOG con la metodología IFI



(Labordiagnostika, 2024)

2.18 Epidemiología de la neuro mielitis óptica

A diferencia de la esclerosis múltiple la NMO se considera una enfermedad rara a nivel mundial con una tasa de prevalencia inferior a 5/100.000 habitantes, con una mayor incidencia/prevalencia en mujeres que en hombres y en los países asiáticos y afroamericanos que, en países occidentales, su edad promedio de inicio es de 40 años, en el caso de la enfermedad por anticuerpos MOG, la proporción de género es más cercana a 1:1 y es más común en niños que adultos. Puede ocurrir de forma idiopática o en conjunto con otras enfermedades sistémicas, generalmente con un curso grave y recurrente (ER, F, & A, Frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con trastorno del espectro de neuromielitis óptica en México, 2024) (M, B, & A, 2014).

Debido a la falta de estudios significativos en nuestra población guatemalteca no se tiene una base de datos sobre las características epidemiológicas de pacientes con NMOSD, más sin embargo, en 2021 se realizó uno de los estudios más grandes y significativos en Latinoamérica, con el propósito de proporcionar datos epidemiológicos relevantes de estos países, este estudio se realizó con 69 neurólogos latinoamericanos de 21 ciudades en el cual se incluyeron 2,154 pacientes de todas las ciudades, este reveló mayor prevalencia de anticuerpos AQP4 que anticuerpos anti MOG en latino América, con 1,378 (63.9%) y 105 (4.8%)

pacientes seropositivos respectivamente. Así mismo determinaron que el 81. % tienen recaídas y el 18.4% son de curso clínico monofásico (Y, y otros, 2020) (MP, S, & RP, 2017) (VM, y otros, 2021)

2.19 Manifestaciones clínicas

Investigaciones realizadas han permitido establecer que pacientes con NMOSD presentan déficit cognitivo en un 29 y 67% como alteraciones en la atención, memoria, velocidad de procesamiento, fluidez verbal y función ejecutiva. Así mismo se caracteriza por mielitis transversa longitudinal extensa (con el compromiso de al menos 3 segmentos medulares) y neuritis óptica unilateral (afecta un lado del cuerpo) o bilateral (afecta ambos lados del cuerpo). El alcance de la discapacidad depende de la frecuencia y gravedad de las recaídas de la enfermedad. La mayoría de síntomas se relacionan con la inflamación del nervio óptico, la medula espinal y el tallo cerebral e incluyen:

- Pérdida de la visión o visión borrosa en uno o ambos ojos
- Parálisis (pérdida de funciones motoras) de una o más extremidades
- Debilidad de una o más extremidades
- Náuseas y vómitos intratables
- Retención urinaria severa
- Pérdida de sensibilidad

(S, y otros, 2023) (Association, 2021) (Coppo, 2008) (ER, F, & A, 2024)

2.19.1 Neuritis óptica aguda

Es el síntoma con mayor frecuencia, se presenta en el NMSOD, esta puede ser unilateral o simultáneamente bilateral, esta última con grave pronóstico a pesar del tratamiento. Típicamente se encuentra un paciente con alteraciones de la agudeza visual acompañado de dolor retro ocular discromatopsia (daltonismo), fosfenos (fenómenos de luz visual que se presentan cuando no hay luz), presencia de zonas ciegas en el campo visual, pérdida bilateral de visión de los campos temporales y pérdida absoluta de la visión de la mitad superior o inferior del campo visual. En algunos afecta la parte posterior del nervio óptico y el quiasma cuya afección se detecta con el estudio de resonancia magnética, así mismo la neuritis óptica es el fenotipo más frecuente en las enfermedades relacionadas con IgG -MOG (Díaz & Moreno, 2022) (Mohammad Ali Sahraian, 2013) (Levin, Bennett, & Verkman, 2013) (González J. R., 2022)

2.19.2 Mielitis

Se presenta como una afección extensa de la medula secundaria a un proceso inflamatorio, produciendo un síndrome medular completo, con parálisis debajo de la lesión, disfunción intestinal y vejiga, pérdida del control de esfínteres, entumecimiento, alteración sensorial, episodios dolorosos desencadenados por movimiento de flexión involuntaria del cuello que suelen durar 1 minuto, estos suelen ser bastante discapacitantes (N, G, & Lam, 2012) (Awad & Stuve, 2011) (González J. R., 2022).

3. CAPITULO III

3.1 RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

En este estudio se incluyeron a 149 pacientes de 2 a 72 años, de ambos sexos, que fueron atendidos en los distintos servicios del Hospital General San Juan de Dios, y referidos al laboratorio clínico para análisis de anticuerpos Anti-AQP4 y Anti-MOG mediante inmunofluorescencia.

Tabla 1 “DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE ANTICUERPOS ANTI-MOG POR SEXO”

SEXO	NEGATIVO	POSITIVO	Total, general
FEMENINO	102	6	108
MASCULINO	38	3	41
Total, general	140	9	149

FUENTE: DATOS EXPERIMENTALES

Tabla 2 “PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-MOG POR SEXO”

SEXO	POSITIVO	PREVALENCIA
FEMENINO	6	4.02%
MASCULINO	3	2.01%
Total, general	9	6.04%

FUENTE: DATOS EXPERIMENTALES

Tabla 3 “DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE ANTICUERPOS ANTI-AQP4 POR SEXO”

SEXO	NEGATIVO	POSITIVO	Total, general
FEMENINO	104	4	108
MASCULINO	37	4	41
Total, general	141	8	149

FUENTE: DATOS EXPERIMENTALES

Tabla 4 “PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-AQP4 POR SEXO”

SEXO	POSITIVO	PREVALENCIA
FEMENINO	4	2.68%
MASCULINO	4	2.68%
Total, general	8	5.37%

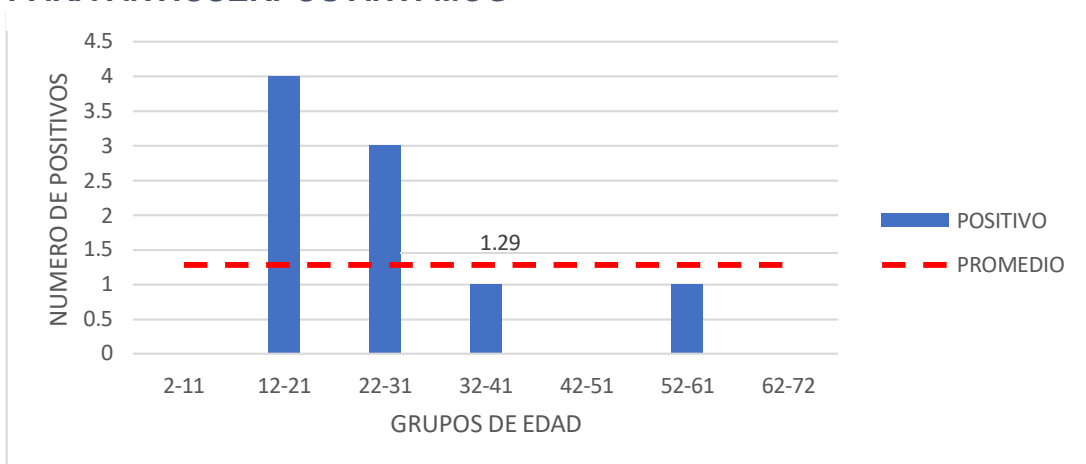
FUENTE: DATOS EXPERIMENTALES

Tabla 5“DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE ANTICUEPOS ANTI-MOG POR GRUPOS DE EDAD”

EDAD	NEGATIVO	POSITIVO	Total, general
2-11	6		6
12-21	24	4	28
22-31	28	3	31
32-41	17	1	18
42-51	25		25
52-61	24	1	25
62-72	16		16
Total, general	140	9	149

FUENTE: DATOS EXPERIMENTALES

Grafica 1“NUMERO CASOS POSITIVOS EN CADA GRUPO DE EDAD PARA ANTICUERPOS ANTI-MOG”



FUENTE: DATOS EXPERIMENTALES

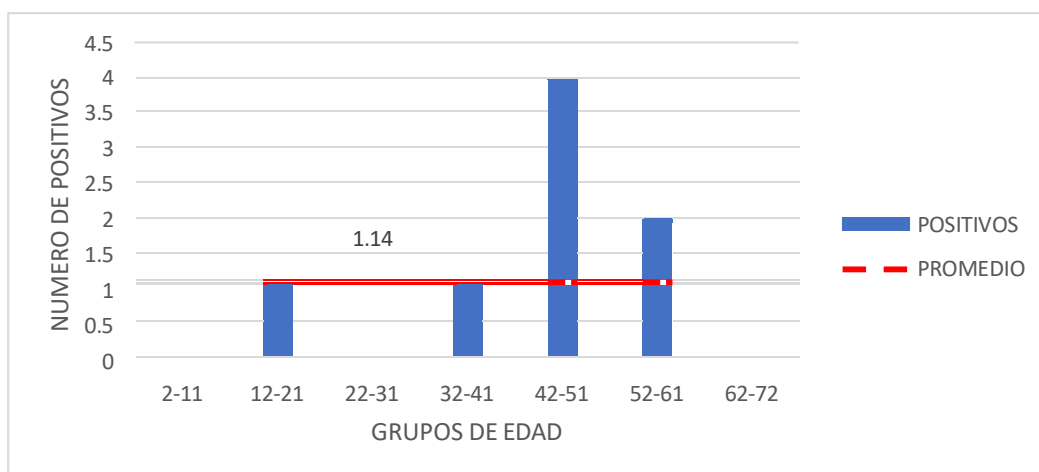
En esta grafica se muestra la cantidad de casos positivos de anticuerpos anti-MOG distribuidos por diferentes grupos de edad, se puede observar que el grupo de edad de 12-21 y 22-31 años presentan el mayor número de casos positivos superando el promedio general (indicado por la línea roja), así mismo se puede observar que los grupos etarios de 32-41 en adelante muestran una disminución en los casos positivos.

Tabla 6 "DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE ANTICUERPOS ANTI-AQP4 POR GRUPO DE EDAD"

EDAD	NEGATIVO	POSITIVO	Total, general
2-11	6		6
12-21	27	1	28
22-31	31		31
32-41	17	1	18
42-51	21	4	25
52-61	23	2	25
62-72	16		16
Total, general	141	8	149

FUENTE: DATOS EXPERIMENTALES

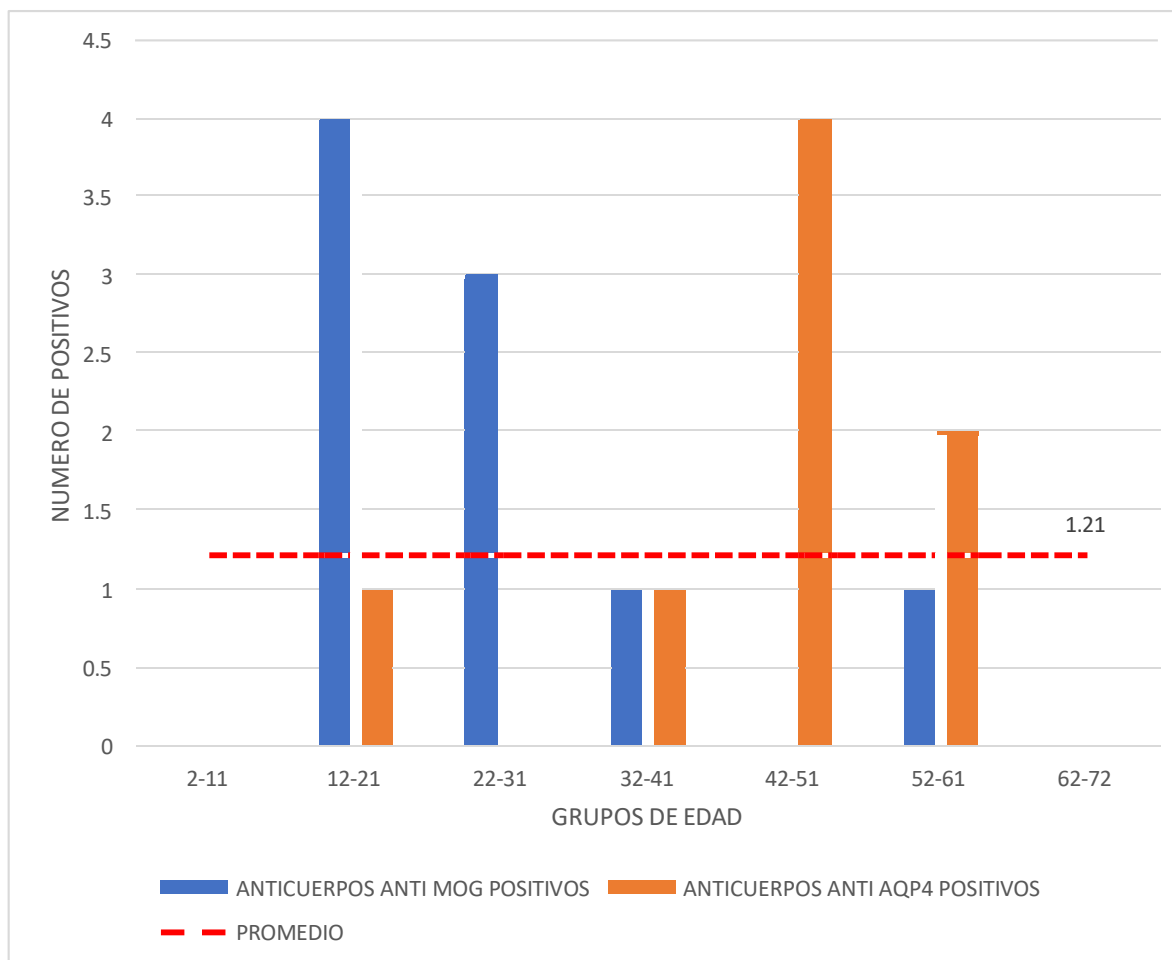
Grafica 2 "NUMERO CASOS POSITIVOS EN CADA GRUPO DE EDAD PARA ANTICUERPOS ANTI-AQP4"



FUENTE: DATOS EXPERIMENTALES

En esta grafica se representa el número de casos positivos de anticuerpos anti-aqp4 por grupo de edad, como se puede observar el grupo de edad de 52-61 años destaca con el mayor número de casos positivos, notablemente por encima del promedio general. Otros grupos de edad, como 32-41 y 62-72, presentan algunos casos positivos, pero en menor cantidad. Por último se puede observar que los grupos de edad más jóvenes 2-11 y 12-21, tienen pocos o ningún caso positivo, sugiriendo una mayor prevalencia en edades avanzadas.

Grafica 3" DISTRIBUCIÓN DE CASOS POSITIVOS DE ANTICUERPOS ANTI-AQP4 Y MOG POR GRUPOS DE EDAD"



FUENTE: DATOS EXPERIMENTALES

En esta grafica se compara la distribución de casos positivos de anticuerpos anti-AQP4 y anti-MOG en los diferentes grupos de edad, se observa que los anticuerpos anti-MOG tienen una mayor prevalencia en los grupos de edad jóvenes, especialmente en el grupo de 12-21 años, por otro lado, los anticuerpos anti AQP4 muestran un aumento en los grupos de edad mayores, particularmente en el grupo de 53-61 años.

3.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La investigación en el Hospital General San Juan de Dios reveló una baja prevalencia de anticuerpos anti-AQP4 y anti-MOG. Los resultados permiten identificar tendencias en la distribución de estos anticuerpos, tanto por sexo como por grupos de edad, lo cual es crucial para entender el perfil epidemiológico de estos trastornos en la población guatemalteca.

En cuanto a la distribución por sexo de los anticuerpos anti-MOG se pudo observar que la prevalencia general fue de 6.04%. Las mujeres mostraron una prevalencia de 4.02%, mientras que los hombres presentaron una prevalencia de 2.01%. Esto sugiere que, en esta muestra, las mujeres podrían tener una ligera tendencia a ser más frecuentemente positivas para anticuerpos anti-MOG en comparación con los hombres. En cuanto a los anticuerpos anti-AQP4 la prevalencia fue de 5.37%. Contrario a los anticuerpos anti-MOG, en el caso de anticuerpos anti-AQP4 tanto hombres como mujeres mostraron prevalencias iguales de 2.68%, lo que sugiere una distribución más equitativa en función de sexo.

La distribución de los anticuerpos anti-MOG por grupo de edad mostró una tendencia en grupos de edad jóvenes, particularmente en los grupos de 12 a 21 y 22 a 31 años. Este hallazgo sugiere una mayor susceptibilidad en individuos jóvenes a desarrollar estos anticuerpos, con una disminución notable en los grupos de edad avanzada. Esto coincide con algunos estudios previos que indican que los trastornos relacionados con anticuerpos anti-MOG suelen ser más frecuentes en personas jóvenes y pueden manifestarse con síntomas severos en etapas tempranas de la vida (JY, y otros, 2020).

En el caso de los anticuerpos anti-AQP4, los datos sugieren que la prevalencia aumenta en grupos de edad mayores, especialmente en el grupo de 52 a 61 años. La presencia de estos anticuerpos en edades más avanzadas podría estar relacionada con procesos autoinmunes que se desarrollan a lo largo del tiempo y que tienden a manifestarse en la madurez (Y, C, Y, Z, & C, 2022)

Estos resultados consistentes con investigaciones previas que han documentado una mayor prevalencia de anticuerpos anti AQP4 en personas de mayor edad (S, y otros, 2024) lo que sugiere que esta condición podría estar vinculada con la senescencia del sistema inmunológico.

Al comparar la distribución de casos positivos para los anticuerpos Anti-MOG y Anti-AQP4, se observa una diferencia notable en cuanto a los grupos etarios. Mientras que los anticuerpos Anti-MOG tienen una mayor prevalencia en individuos jóvenes, los anticuerpos anti AQP4 son más comunes en individuos mayores. Esta variación podría indicar que, aunque ambos anticuerpos están asociados con desordenes desmielinizantes del sistema nervioso central, la etiología y el desarrollo de estas condiciones podrían diferir significativamente en función de la edad del paciente. La tendencia observada sugiere que los anticuerpos Anti MOG están más asociados con enfermedades desmielinizantes de inicio temprano, mientras que los anticuerpos Anti-AQP4 podrían reflejar procesos autoinmunes que se desarrollan y manifiestan con mayor frecuencia en edades avanzadas.

3.3 CONCLUSIONES

- La prevalencia de anticuerpos Anti-AQP4 fue de 5.37% y la de Anti-MOG del 6.04% confirmando así que estos trastornos asociados al NMOSD son poco frecuentes en la población guatemalteca estudiada.
- A diferencia de estudios internacionales, no se encontró una marcada predominancia de mujeres sobre hombres para los anticuerpos Anti-AQP4 y Anti-MOG, lo que sugiere posibles diferencias epidemiológicas en esta población específica.
- Los anticuerpos Anti-MOG fueron más prevalentes en grupos etarios jóvenes, especialmente entre 12-31 años mientras que los Anticuerpos Anti-AQP4 mostraron mayor prevalencia en adultos mayores. Particularmente entre los 52 y 61 años.

3.4 RECOMENDACIONES

- Incorporar estudios que evalúen factores genéticos y ambientales que puedan influir en la prevalencia y distribución de estos anticuerpos.
- Establecer una base de datos centralizada que permita el seguimiento y facilite la investigación epidemiológica a nivel nacional.
- Realizar estudios en otras regiones del país con muestras más grandes e investigar la coexistencia de enfermedades autoinmunes.

Bibliografía

1. Alcaraz, M. A., & Mizdraji, M. G. (2020). *Aplicación de la Inmunofluorescencia Indirecta para el diagnóstico de enfermedades infecciosas y autoinmunes*. Universidad Nacional del nordeste. Obtenido de https://repositorio.unne.edu.ar/bitstream/handle/123456789/50767/RIU_NNE_FACENA_TFA_Alcaraz_MA.pdf?sequence=3&isAllowed=y
2. Alonso, Jesús, R. V., Rivera, F., José, G. R., Sánchez, J., Mena-Hernández, T., & Corona, L. (2018). *Neuromyelitis Optica (NMO IgG+) and Genetic Susceptibility, Potential Ethnic Influences* (Vol. 18). Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry. Obtenido de www.eurekaselect.com/article/74034
3. Association, S. r. (2021). *Trastorno del espectro neuromielitis óptica*.
4. Awad, A., & Stuve, O. (2011). *Idiopathic Transverse Myelitis and Neuromyelitis Optica: Clinical Profiles, Pathophysiology and Therapeutic Choices*. doi:10.2174/157015911796557948
5. Cabezas, L., Llano, M. C., & Rol, G. P. (2008). *Neuromielitis óptica. Principales diferencias con la esclerosis múltiple*. Madrid: Anales de Medicina Interna. Obtenido de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992008000600010&lng=es&tlng=es.
6. Contentti, E. C., Leguizamón, F., Machado, P. E., & Alonso, R. (2013). *Neuromielitis óptica: actualización clínica y terapéutica*. Buenos Aires Argentina: Elsevier. doi: 10.1016/j.neuarg.2013.08.008
7. Coppo, J. (2008). *Acuaporinas*. Artículo de revisión bibliográfica, Argentina.
8. Cordero, I. P., Trejo, K. R., Monterrey, I. H., & Herrera, M. H. (2014). *Esclerosis Múltiple en la adolescencia: Presentación de un Caso*. Pinar del Río: Revista Universidad Medica Pinareña.

9. Díaz, J. R., & Moreno, C. C. (Junio de 2022). *Predicción de ocurrencia de fosfenos en pacientes sometidos a irradiación con fotones a estructuras oculares por tumor cerebral*. doi:10.1016/j.ofal.2021.04.008
10. DM, W., B, B., JL, B., P, C., W, C., & T, C. (2015). *International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders*. Neurology. doi:10.1212/WNL.0000000000002366
11. Echevarría, M., & Zardoya, R. (2006). *Acuaporinas los canales de agua celulares*. Investigación y ciencia.
12. ER, V.-T., F, C.-E., & A, M.-P. (2024). *Frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con trastorno del espectro de neuromielitis óptica en México*. México: Revista de esclerosis múltiple: experimental, traslacional y clínica. doi:10.1177/20552173241231678
13. ER, V.-T., F, C.-E., & A, M.-P. (2024). *Frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con trastorno del espectro de neuromielitis óptica en México*. México: Revista de esclerosis múltiple: experimental, traslacional y clínica. doi:10.1177/20552173241231678
14. Gomar, I. S. (2016). *Acuaporinas en diversas patologías neurológicas*. . Sevilla: Universidad de Sevilla.
15. Gómez, A. (2014). *Comunicación entre células gliales y neuronas II. Células gliales que forman mielina*. México: Laboratorio de Biología Molecular y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.
16. González, A., & Valencia, P. (2014). *Neuromielitis óptica, anticuerpos anti acuaporina 4*. México: Revista médica MD.
17. González, J. R. (2022). *Caracterización de pacientes adultos con trastorno del espectro de neuritis óptica*. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala. Obtenido de http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_12041.pdf
18. J, V., J, T., & SR, I. (2018). *Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy*. Neuropharmacology.

19. Jadue, D. N., & Gonzalez, D. I. (2012). *Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes*. Chile: Revista Médica Clínica Las Condes.
20. JY, H., N, A., I, N., SA, B., MI, L., N, K., K, F. (2020). *Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide*. Front Neurol. Obtenido de <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00501>
21. Labordiagnostika, E. M. (2024). *EUROINMUN*. Obtenido de <https://www.euroimmun.com/>
22. Levin, M., Bennett, L., & Verkman, A. (2013). *Optic neuritis in neuromyelitis optica. Progress in retinal and eye research*. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.03.001
23. M, A., B, B., & A, B. (2014). *Lupus eritematoso sistémico (LES) complicado por neuromielitis óptica (NMO – enfermedad de Devic): informe clínico-patológico y revisión de la literatura*. Obtenido de <https://journals.sagepub.com/doi/10.4137/CCRep.S15177>
24. Megías, M., Molist, P., & Pombal, M. (2022). *Tipos celulares Astrocitos*. Departamento de biología funcional y ciencia de la salud, facultad de biología. Universidad de Vigo.
25. Mireles-Ramírez, M. A., Cortes-Enríquez, F., Valdivia-Tangarife, E. R., Sánchez-Rosales, N. A., Hernández-Preciado, M. R., Gonzalez-Rodriguez, C. H., . . . Macias-Islas, M. A. (2022). *Neuromyelitis optica spectrum disorder in Western México*. México: Elsevier. doi:<https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103733>.
26. Mohammad Ali Sahraian, E.-w. R. (2013). *Neuromyelitis optica, Clinical manifestations and neuroimaging features*. doi:10.1016/j.ncl.2012.09.010.
27. MP, A., S, S., & RP, A. (2017). *Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America*. PubMed.
28. N, U., G, B., & L. B. (2012). *Association between Paroxysmal Tonic Spasms*. doi:10.1001/archneurol.2011.832.

29. Oubiña, M., Riviere, A. P., Augustovski, F., Martí, S. G., Alcaraz, A., Bardach, A., . . . Ares, L. R. (2016). *Anticuerpos anti-MOG (glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos para el diagnóstico de neuromielitis óptica y otras enfermedades desmielinizantes*. Buenos Aires argentina : Documentos de evaluación de tecnologías sanitarias.
30. Reppetti, L. J. (2023). *Formación de la vasculatura placentaria y su desregulación frente a un estrés osmótico. Participación de la acuaporina-1 y la acuaporina-4, y su interacción con caveolina-1*. Buenos aires: Universidad de Buenos aires.
31. Ricaurte-Fajardo, A., & LA, Z. (2020). *características clínicas del espectro de la enfermedad asociada a los anticuerpos contra la glucoproteína del oligodendrocito asociada a la mielina*. Rev Neurol.
32. Rubio, E. (13 de Mayo de 2022). *Oligodendrocitos Generalidades*. Obtenido de <https://enriquerubio.net/oligodendrocitos-generalidades>
33. S, A., S, Y., C, D., U, C., K, T., A, T., A, T. (2023). *Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder*. PubMed.
34. S, A., SH, C., U, L., JY, H., F, P., MR, Y., SA, B. (2024). *Sex ratio and age of onset in AQP4 antibody-associated NMOSD: a review and meta-analysis*. Journal of Neurology. Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12452-8>
35. S, J., & Devic's, W. B. (2019). *A critical reappraisal – AQP4-IgG-mediated neuromyelitis optica spectrum disorder, or rather MOG encephalomyelitis?*
36. Sánchez, J. C. (2003). *Acuaporinas: proteínas mediadoras del transporte de agua*. Colombia médica, 9.
37. siachoque, H., Valero, O., & Iglesias, A. (2013). *Tolerancia inmunológica, un recorrido en el tiempo ¿Cómo discriminar entre lo propio y lo extraño?* Bogotá Colombia: Revista colombiana de reumatología.
38. Toche, D. P. (2012). *Visión panorámica del sistema inmune*. Chile: Revista médica clínica condes.

39. V, P., M, M., O, A., T, B., SA, B., P, C., . . . Z, I. (2021). *Worldwide Prevalence of Neuromyelitis Optica*. PubMed.
40. Villa, A. M., Manin, A., Seimandi, C., Finkelsteyn, A. M., Ramos, G., & Tenenbaum, S. (2023). *Neuromyelitis Optica spectrum disorders in Argentina: A hospital-based study*. Argentina: Elsevier.
41. Vivancos, G., Pinedo, G., & Guiu, M. (2012). *Astroцитos en las enfermedades neurodegenerativas (I): función y caracterización molecular*. ELSEVIER.
42. VM, i., F, H., V, R., F, G., DB, R. J., AM, V., . . . Benzadon. (2021). *Status of the neuromyelitis optica spectrum disorder in Latin America*. . PubMed.
43. Watanabe, H., & son, M. (2021). *The Immune Tolerance Role of the HMGB1-RAGE Axis*. Switzerland: Cells.
44. Y, H. J., N, A., I, N., S, B., I, L. M., N, K., . . . K, F. (2020). *Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide*. Frontiers In Neurology.
45. Y, W., C, D., Y, H., Z, G., & C, S. (2022). *Immunosenescence, aging and successful aging*. Frontiers in immunology. Obtenido de <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.942796>
46. YJ, K., SW, J., Y, K., YJ, P., K, H., & EJ, O. (2012). *Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA*. doi:10.1002/jcla.21508. PMID: 22628234; PMCID: PMC6807526.
47. Zhang Bao, B. J., Zhou, L., Wang, L., Huang, WJ., Zhao, C. B., Lu, J. H., & Quan, C. (2020). *Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated myelitis*. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.004