

PREVALENCIA DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN ANTIOQUIA ENTRE LOS AÑOS 2016 A 2018

Carolina Monsalve Muñoz¹, Verónica Patiño López¹, Jorge Andrés Jiménez Arango², Sandra Patricia Isaza Jaramillo³

1 Residentes de neurología Universidad de Antioquia. 2 Neurólogo, Neuroinmunólogo. 3. Neuróloga, Doctora en epidemiología.

Resumen

Antecedentes: Existen pocos estudios epidemiológicos publicados en el mundo que evalúen la prevalencia del trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD). La verdadera prevalencia de la enfermedad no se conoce con certeza y varios de los estudios realizados se basan en los criterios diagnósticos usados antes del año 2015. A pesar que en Colombia existen diferentes estudios descriptivos sobre el trastorno, no existe alguno que evalúe la prevalencia. **Métodos:** En este estudio la prevalencia de NMOSD en Antioquia se determinó usando el método captura-recaptura con el modelo Log-lineal; se incluyeron 8 centros de atención de pacientes con enfermedades neurológicas en el departamento de Antioquia, la mayoría de ellos centros de tercer nivel de complejidad, los datos fueron recogidos entre los años 2016 a 2018. **Resultados:** Identificamos un total de 221 historias de consultas para un total de 169 pacientes con diagnóstico de NMOSD. La prevalencia fue de 4,03 casos 100.000 habitantes (Intervalo de confianza 95% (IC) 3,3 a 4,8). El diagnóstico de la enfermedad fue principalmente en la quinta década de la vida (43,1 años), predominó en mujeres (87,5%) y la mayoría de los diagnosticados fueron mestizos (81,6%). La presentación inicial más frecuente fue neuritis óptica (NO) (50,9%) y el fenotipo más común fue tipo recaída remisión (82,3%), la mayoría de los pacientes tenían alguna discapacidad (86,4%) y el tratamiento más usado fue Rituximab (47,9%). **Conclusión:** La prevalencia de NMOSD en Antioquia en los años 2016 a 2018 fue de 4,03/100.000 habitantes, una de las más altas reportadas en el mundo y en América Latina, exceptuando las Antillas francesas. Se requieren más estudios para conocer la prevalencia de esta enfermedad en la población colombiana.

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO) previamente conocida como enfermedad de Devic's y actualmente llamada trastorno del espectro de NMO (NMOSD) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune que afecta predominantemente a mujeres y genera lesiones en sistema nervioso central y en la mayoría de los casos se caracteriza por anticuerpos séricos de inmunoglobulina G contra acuaporina 4 (AQP4-IgG)(1)(2). Puede generar típicamente neuritis óptica y mielitis que puede ser longitudinalmente extensa y con frecuencia es grave; adicionalmente puede manifestarse con compromiso en otras regiones como área diencefálica, área postrema y tallo cerebral(3)(4). Característicamente se manifiesta con múltiples recaídas y puede dejar secuelas importantes si no se trata oportunamente(5)(6). Existen diferentes tratamientos farmacológicos actualmente usados

para esta enfermedad, incluyendo intervenciones para el manejo de recaídas (7)(8) y terapias de mantenimiento para evitar recurrencia de estas(9).

La prevalencia e incidencia de la enfermedad varía de acuerdo a la localización geográfica y a la etnicidad de la región donde se evalúe; los estudios basados en la población que se han realizado desde hace aproximadamente dos décadas evidencian una diferencia relevante en la epidemiología de la enfermedad de acuerdo al grupo racial, con mayor riesgo en población afroamericana y asiática(10). La prevalencia entre los blancos es de 1/100.000 habitantes, en asiáticos orientales es de 3,5 / 100.000 y en personas de raza negra puede ser hasta de 10/100.000(10). En América Latina no existen los suficientes estudios para determinar la prevalencia en esta región, se calcula un rango entre 0,37- 4,2/100.000(11); en México se realizó un estudio en pacientes con diagnóstico de NMO usando los criterios de Wingerchuk de 1999 y se calculó una prevalencia de 1,3/100.000 habitantes(12), en Cuba otro estudio estimó una prevalencia de 0,52/100.000 y en Brasil otro estudio reportó de 0,37/ 100.000(11); entre los datos más recientes se encuentra un estudio en Venezuela que estimó una prevalencia de 2,11 / 100.000(10). Con la aplicación de los criterios diagnósticos de 2015 y la mayor realización de anticuerpos AQP4 es probable que la prevalencia sea más alta. En Colombia no se encontraron estudios sobre la incidencia ni prevalencia de la enfermedad, por las características sociodemográficas de la población es probable que se trate de una prevalencia alta.

Este estudio busca identificar la prevalencia de NMOSD en Antioquia, un departamento de Colombia, por medio del método estadístico captura-recaptura; éste método es usado para estimar la prevalencia de enfermedades en países en vías de desarrollo con buena precisión, facilidad y bajo costo; ya ha sido usado previamente en otros estudios en la misma región para determinar la prevalencia de otras enfermedades neurológicas(13–17). Este estudio puede ser útil además para en un futuro establecer la prevalencia de NMOSD en Colombia y motivar a otros investigadores a realizar más estudios sobre esta enfermedad en América Latina.

Metodología

Localización, población y origen de la muestra

El estudio se realizó en Medellín, capital del departamento de Antioquia, Colombia, el segundo departamento más poblado del país. Se tomaron historias clínicas de 8 instituciones de alto nivel de complejidad o que realizan atención de pacientes con enfermedades neurológicas. Fue un estudio de corte transversal para determinar la prevalencia de la neuromielitis óptica en Antioquia, entre enero 2016 hasta diciembre de 2018.

Identificación y selección de participantes

La recolección de la información se realizó en instituciones de alta complejidad o instituciones especializadas para atención a enfermedades neurológicas: Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF), Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), IPS Universitaria clínica León XIII, Fundación Clínica del Norte, Instituto Neurológico de Colombia (INDEC) IPS Neuroclínica y consultorios privados de neurólogos especializados en neuroinmunología. en cada institución se revisó los números de historia clínica de las personas con diagnóstico de la enfermedad o relacionados con

ella según códigos de la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE 10).

Se incluyeron personas mayores de 18 años con los criterios diagnósticos de NMOSD del 2015 del consorcio internacional (ver cuadro 1). No se incluyeron quienes dejaron constancia expresa en su historia de no ser incluidos en ningún estudio, tampoco se incluyeron las personas con información inconsistente o insuficiente para aplicar los criterios diagnósticos.

Recolección datos

Los datos fueron recolectados de las historias clínicas por las investigadoras, también se revisaron resultados de laboratorios y neuroimágenes (resonancia magnética cerebral y de columna), un investigador adicional verificó el cumplimiento de los criterios diagnósticos de NMOSD.

Análisis estadístico

Se describieron las características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas (edad de inicio, lapso de tiempo entre inicio de la enfermedad y el diagnóstico), proporción de seropositividad y lugar de nacimiento. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. Se presentó la media y desviación estándar de las variables cuantitativas.

Para identificar los casos recapturados entre las diferentes listas de las instituciones se usó el número de la cedula de ciudadanía. Para el cálculo del total estimado de personas con NMOSD se usó el modelo log lineal, con ayuda del programa EPIDAT versión 3.1[®]. Se seleccionó el modelo con mejor ajuste a los datos usando el criterio de información bayesiano, y como medida de bondad de ajuste se usó el estadístico de razón de verosimilitud G2. La información obtenida de las personas con NMOSD en las 8 instituciones de salud se agrupó en tres fuentes de registro, como lo requiere el programa EPIDAT. Una vez se obtuvo el total estimado de personas con NMOSD entre 2016 a 2018, se calculó la prevalencia dividiendo este dato entre la población en Antioquia según el censo de 2018(18).

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y por el comité de ética de cada institución de salud consultada. Se cumplieron los principios éticos de la Declaración de Helsinki(19). Se solicitó exención de consentimiento informado por ser un estudio sin riesgo según la resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia(20) y por no implicar riesgo para los participantes al analizar datos existentes en los registros médicos como estipulan las pautas CIOMS de 2017(21).

Cuadro 1. Resumen de los criterios de diagnóstico internacionales de 2015 para el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)	
NMOSD con AQP4 positivos	<ul style="list-style-type: none">• Al menos una característica clínica central• AQP4 positivos con el mejor método disponible• Exclusión de un diagnóstico alternativo
NMOSD con AQP4 negativos o resultado desconocido	<ul style="list-style-type: none">• Al menos dos características clínicas centrales resultantes de uno o más ataques clínicos y que cumplan lo siguiente:<ul style="list-style-type: none">✓ Al menos uno de neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extensa, síndrome de área postrema✓ Diseminación en el espacio (dos o más áreas clínicas centrales características)✓ Cumplimiento de los requisitos adicionales de resonancia magnética• AQP4 negativos con el mejor método disponible

<ul style="list-style-type: none"> • Exclusión de un diagnóstico alternativo
Características clínicas centrales <ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica • Mielitis óptica • Síndrome de área postrema • Síndrome de tallo • Narcolepsia sintomática, síndrome diencefálico agudo con lesiones en resonancia magnética características de NMOSD • Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas de NMOSD
Requisitos adicionales de resonancia magnética para NMOSD sin AQP4 <ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica aguda: requiere resonancia magnética del cerebro que muestre hallazgos normales o solo lesiones inespecíficas de la sustancia blanca, o resonancia magnética del nervio óptico con lesión hiperintensa en T2 o lesión que realza con gadolinio ponderada en T1 que se extiende a lo largo de .1 / 2 del nervio óptico o que involucra el quiasma óptico • Mielitis aguda: requiere una lesión de resonancia magnética intramedular asociada que se extiende sobre > 3 segmentos contiguos o > 3 segmentos contiguos de atrofia focal de la médula espinal en pacientes con antecedentes compatibles con mielitis aguda • Síndrome del área postrema: requiere lesiones asociadas de bulbo raquídeo/ área postrema • Síndrome del tronco encefálico agudo: requiere lesiones asociadas del tronco encefálico periependimario

AQP4: Anticuerpos Antiacuaporinas

Resultados

Se revisaron en total 4806 historias clínicas de pacientes que consultaron entre enero de 2016 hasta diciembre de 2018 en los 8 centros de consulta de alta complejidad. Considerando capturas y recapturas fueron evidenciadas 221 historias de consultas en los servicios ambulatorios y de urgencias de pacientes que cumplían los criterios para el diagnóstico de NMOSD y finalmente se incluyeron un total de 169 pacientes.

Características generales

La manifestación clínica inicial más frecuente fue neuritis óptica (50.9%) de los pacientes, seguida de mielitis (40,8%). La mayoría de pacientes tenía seropositividad para AQP4 (78,7%), también encontramos coexistencia con otras enfermedades autoinmunes y positividad para otros autoanticuerpos; las características clínicas y demográficas de los pacientes se presentan en la tabla 1. La media de edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 50,7± 13,9 años.

Al evaluar el fenotipo clínico, se encontró que para el momento del estudio la mayoría de los pacientes tenían la presentación recaída-remisión, el 52,1% de los pacientes tuvo entre 2 a 3 ataques durante la evolución de la enfermedad (IC 95% 44,5–59,6%), de estos la mitad de los pacientes se manifestaron como neuritis y mielitis concomitantes.

El 75% de los pacientes evaluados recibían manejo farmacológico, de éstos el 54,4% (IC 95% 46,9-61,9%) iniciaron tratamiento en el primer año luego del diagnóstico y 21,3% (IC 95 % 15,1- 27,5) lo iniciaron luego de cuatro años. El tratamiento más utilizado fue Rituximab en el 47,9%, seguido de Azatioprina en el 27,1%. Durante las recaídas el 53,8% recibieron manejo agudo con plasmaféresis y esteroides, el 29,0% recibió manejo únicamente con esteroides.

Prevalencia según el método Captura-recaptura

Considerando todas las fuentes, se encontraron en total 169 pacientes. Se estimó con el modelo log lineal calculado con el programa Epidat 3.1® que los pacientes no captados en ninguna lista podrían ser alrededor de 72 personas, por tanto, el estimado total de personas con NMOSD en Antioquia sería 241 (IC 95% 194-289 personas). El departamento administrativo nacional de estadística de Colombia en 2018 estimó que la población en Antioquia era de 5'974.788(18), con este dato se puede estimar la prevalencia de NMOSD en Antioquia entre los años 2016 a 2018 en 4,03 casos/100.000 habitantes (IC 95% entre 3,3 a 4,8).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de NMOSD

Variable	Resultado	Intervalo de confianza
Sexo femenino	148 (87,5%)	82,6 – 92,5
Edad al diagnóstico, media (DE) *	43,1 años (14,6 años)*	40,8 - 45,3 años
Etnia		
Mestizo	138 (81,6%)	75,8 - 87,5%
Afrocolombiano	7 (4,2%)	1,1- 7,1%
No dato	24 (14,2%)	8,9-19,5%
Manifestación clínica inicial		
Neuritis óptica	86 (50,9%)	43,4 – 58,4%
Mielitis	69 (40,8%)	33,4 – 48,2%
Síndrome de área postrema	8 (4,7 %)	1,5 – 7,9%
Síndrome diencefálico	2 (1,2%)	0,4 – 2,8%
Síndrome de tallo	3 (1,8%)	0,2 – 3,8%
No dato	1 (0,6%)	0,06 – 1,7%
Seropositividad para AQP4	133 (78,7%)	72,5 – 84,9%
Otros anticuerpos		
ENAS	27 (16,0%)	10,5 – 21,5%
ANAS	33 (19, 5%)	13,6 – 25,5%
Tipo enfermedad autoinmune		
LES	5 (3,0%)	0,4 – 5,5%
Síndrome de Sjögren	18 (10,7%)	6,0 – 15,3%
Otros	8 (4,7%)	1,5 – 7,9%
No aplica	138 (81,6%)	75,8 - 87,5%
Fenotipo		
Recaída remisión	139 (82,3%)	76,5 – 88,0%
Monofásica	30 (17,7%)	12,0 – 23,5%
Discapacidad		
Motora	38 (22,5%)	16,2 – 28,8%
Visual	45 (26,6%)	20,0 – 33,3%
Motora y visual	66 (39,0%)	31,7 - 46,4%
Ninguna	20 (11,9%)	7,0 – 16,7%

Análisis descriptivo de los 169 pacientes * Edad al diagnóstico: dato de 138 personas

DE: Desviación estándar. AQP4: Anticuerpos Antiacuaporina 4. ANAS: anticuerpos antinucleares. ENAS: Anticuerpos nucleares extractables totales.

Discusión

La estimación de la prevalencia de NMOSD en Antioquia encontrada en el presente estudio con el método captura recaptura fue alta como se esperaba por las características de la población del departamento de Antioquia. No se encontró otro dato de prevalencia de NMOSD en este departamento o en Colombia con el cual se pudiese comparar. La alta prevalencia obtenida puede ser consecuencia de la sobre estimación descrita cuando se usa el método captura recaptura, sin embargo es un método útil, práctico y económico de realizar para estudios de prevalencia sobre enfermedades raras(22).

Las características clínicas más comunes en el presente estudio fueron similares a las previamente reportadas(11)(23); la media de edad del diagnóstico fue 43,1 años, como se ha descrito en América Latina la mayor prevalencia se presenta entre la tercera y quinta década de la vida(11); la mayoría de pacientes fueron seropositivos para AQP4, predominó el diagnóstico de NMOSD en mujeres y raza mestiza, el tipo de presentación clínica inicial que predominó fue la neuritis óptica, seguido de mielitis y la evolución característica fue tipo recaída-remisión.

A pesar de las limitaciones mencionadas, los resultados de prevalencia están dentro del rango conocido y reportado en otras publicaciones, con una tendencia a mayor prevalencia de la enfermedad, esto pudo ser explicado por las características epidemiológicas de la población evaluada; probablemente debido a que la población en Antioquia es predominantemente mestiza, pudo influir en que la prevalencia sea mayor en relación a lo que muestran otros estudios, también existe un leve predominio de mujeres y como se conoce ampliamente esta enfermedad es mucho más común en mujeres, con una relación mujer: hombre de 9-10:1 y ser mujer representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad(24); además es una entidad más frecuente en personas negras, asiáticas y mestizas al comparar con caucásicos(25)(26). Las características clínicas, demográficas y paraclínicas observadas en el presente estudio son similares a las encontradas en la mayoría de poblaciones y reportes de pacientes con esta enfermedad; esto sugiere que los datos del presente estudio pueden reflejar la realidad.

Comparando los resultados del presente estudio con lo descrito en otros reportes en el Mundo, incluyendo publicaciones realizadas en América Latina(12)(10), se encontró que el número de casos de NMOSD por millón de habitantes en el departamento de Antioquia fue mayor que el reportado en la mayoría de poblaciones, excepto en la isla de Martinica(27), y fue similar al reportado en Japón y en el sur de Dinamarca (ver tabla 2). Según un artículo recientemente publicado que revisó la epidemiología mundial de NMOSD, el rango de prevalencia de esta enfermedad es de 0,5-4/100.000(10); se ha descrito mayor prevalencia cuando se analizan grupos étnicos específicos como afrodescendientes(28) y población mestiza, específicamente en raza negra se ha descrito una prevalencia que varía entre 1,8-10/100.000. Nuestro resultado de prevalencia de 4,03/100.000 fue entre dos y tres veces lo reportado en Latinoamérica 1,3-2,2/100.000) (29)(11)(30)(31).

Los diferentes estudios realizados al respecto han demostrado variación en los reportes de incidencia y prevalencia con el tiempo; es posible que esto sea debido al mayor conocimiento de la enfermedad, el descubrimiento de AQP4 en el año 2004, la mayor disponibilidad de pruebas para determinar la seropositividad y por el perfeccionamiento de los criterios diagnósticos del consenso internacional para la selección de los pacientes del año 2015, muchos de los estudios previos se realizaron con los criterios diagnósticos antiguos, que se consideran con menor rendimiento diagnóstico (32)(1).

Los resultados de nuestro estudio deben tomarse con precaución, la dependencia entre las fuentes es probablemente el sesgo más importante del método de captura-recaptura, con el fin de reducir el sesgo, en nuestro estudio se cuantificó y fijó la dependencia entre las listas mediante un modelo log-lineal. Adicionalmente existe sesgo de selección al elegir las fuentes usadas en el estudio, sin embargo, al ser una enfermedad que usualmente genera compromiso grave conlleva a que los pacientes deban consultar o ser remitidos a centros asistenciales que cuenten con especialistas en neurología, como los incluidos en el presente estudio, esto hace que todos los pacientes con el diagnóstico de NMO/D en Antioquia fueran captados al consultar esas instituciones que son centros de referencia de pacientes con dicha enfermedad. Otra limitación encontrada durante la recolección de los datos es que existieron historias clínicas incompletas, con datos ausentes lo que no permitió aplicar los criterios diagnósticos, esto pudo haber dejado por fuera del estudio a pacientes con la enfermedad.

Existen varias razones que explican la importancia de lo encontrado en nuestro estudio, una de ellas es que dichos datos proporcionan los primeros reportes de prevalencia de NMO/D en Colombia, además es una de las series reportadas en América Latina con mayor cantidad de pacientes. El conocimiento de las características epidemiológicas de esta enfermedad es importante para establecer protocolos de abordaje diagnóstico y tratamiento en las instituciones, incentivar a mayor conocimiento de la enfermedad por parte del personal de salud y de esta forma contribuir a disminuir la discapacidad y secuelas relacionadas con las recaídas de la enfermedad, que en nuestro estudio se presentó en la mayoría de los pacientes. Esta publicación puede impulsar a otros investigadores a realizar más estudios de prevalencia en otros departamentos de Colombia y permitiría generar el primer reporte de prevalencia en el país.

Tabla 2. Resumen de prevalencia en estudios anteriores y en el presente reporte

Autor	País	Año de prevalencia	Criterios	Población predominante	Tamaño población	Prevalencia 100000	Positividad anti AQP4 %	Radio mujer: hombre	Casos
Asgari et al (33)	Sur de Dinamarca	2008	Criterios 2006	Caucásicos	952.000	4,4	62	2,8:1	42
Papp et al (34)	Dinamarca	2015	Criterios 2015	Caucásicos	4'590.391	1,09	70	4,6:1	50
Cosburn et al.(35)	Sur Gales	2010	Criterios 2007	Caucásicos	712.572	1,96	71,4	4,5:1	14
Sepúlveda, M et al (36)	Cataluña, España	2015	Criterios 2015	Caucásicos	7'522.596	0,89	73	3,1:1	74
Pandit, L et al. (37)	Mangalore, India	2013	Criterios 2006	-	419.306	2,6	-	-	11
Houzen, H et al (38)	Tokachi, Japan	2015	Criterios 2015	-	343.695	4,1	79	12:2	14
Eskandarieh et al (39)	Tehran, Iran	2016	Criterios 2015	-	11'950.000	0,86	46,8	5:1	103
Lee et al(40)	Corea del Sur	2017	Criterios 2015	-	50'000.000	3,56	-	4,1:1	1.776
Bukhari, W Et al(41)	Australia y Nueva Zelanda	2013	Criterios 2015	Asiáticos	27'670.000	0,7	90	6:1	147
Flanagan et al (28)	EEUU	2011	Criterios 2006						
	Olmsted (Minnesota)			Caucásicos	145.979	3,9	83	5/1	6
	Martinica, USA			Afroamericanos	392.291	10	79	8:1	39

Rivera et al (12)	Ciudad de Mexico, Mexico	No especifica	1999 Wingerchuk	Mestizos	18'400.00	1,3	-	-	34
Cabrera-Gomez et al. (42)	Cuba	2004	1999 Wingerchuk	No diferencia	11'177.743	0,52	-	7,3:1	58
Ibis Et al(31)	Venezuela	2018	Criterios 2015	Mestizos	11' 770.529	2,11	57,4	4:1	249
Presente estudio	Antioquia, Colombia	2018	Criterios 2015	Mestizos	5'974.788	4,03	78,7	7:1	169

Conclusión

NMOSD en Antioquia se considera una entidad rara cuando se compara con otras enfermedades; sin embargo, al comparar con enfermedades neurológicas de origen desmielinizante que afectan el sistema nervioso central como la esclerosis múltiple, la NMOSD en Antioquia es más prevalente y existe mayor posibilidad de enfrentarse a pacientes con dicho diagnóstico. Exceptuando Martinica, la prevalencia de esta entidad en nuestro estudio fue la más alta reportada en Suramérica. Se requieren publicaciones sobre la prevalencia en otras regiones del país para determinar la prevalencia de la enfermedad en Colombia.

Bibliografía

1. Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Jacob A, Jarius S, Lana-peixoto M, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. 2015;0.
2. Flanagan EP, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(9):483.
3. Flanagan BEP. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Other Non–Multiple Sclerosis Central Nervous System Inflammatory Diseases. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2019;815–44.
4. Huda AS, Whittam AD, Bhojak BM, Chamberlain CJ, E DCN, F AJ, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. 2019;19(2):169–76.
5. Bradl M, Reindl M, Lassmann H. Mechanisms for lesion localization in neuromyelitis optica spectrum disorders. 2018;0.
6. Palace J, Lin D, Zeng D, Majed M, Elson L, Hamid S, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. 2019;1–14.
7. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K, Hellwig K, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks. 2018;0.
8. Romeo AR, Segal BM. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. 2019;31(3):250–5.

9. Bruscolini A, Sacchetti M, La M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, et al. Autoimmunity Reviews Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):195–200.
10. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. 2020;11(June):1–13.
11. Alvarenga MP, Schimidt S, Alvarenga RMP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. 2017;
12. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, V TC. Characteristics of Devic ' s disease (neuromyelitis optica) in Mexico. 2008;710–5.
13. Atehortúa JMS, Jaramillo SPI, Bañol AR, Henao OB. Prevalence of dystonia in Antioquia, Colombia. *Neuroepidemiology.* 2016;46(2):137–43.
14. Sánchez JL, Aguirre C, Arcos.Burgos OM, Jiménez I, Jiménez M, León F, Pareja J, Pradilla G, Uribe B, UribeCS, Villa A, Volcy M PL. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *Rev Neurol.* 2000;31:1101–3.
15. Sánchez JL, Uribe CS, Franco AF, Jiménez ME, Arcos-Burgos OM P. Prevalencia de miastenia gravis en Antioquia, Colombia. *Rev Neurol.* 2002;34(11):1010–2.
16. Sánchez JL, Buriticá O, Pineda D, Uribe CS PL. Prevalence of Parkinson's disease and parkinsonism in a Colombian population using the capture-recapture method. *Int J Neurosci.* 2004;114(2):175–82.
17. Zapata-Zapata CH, Franco Dáger E, Aguirre-Acevedo DC, de Carvalho M S-A. revalence, Incidence, and Clinical-Epidemiological Characterization of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Antioquia: Colombia. *JNeuroepidemiology.* 2020;54(3):251–7.
18. DANE. CENSO 2018 [Internet]. Censo Colombia. 2018. Available from: <https://www.dane.gov.co/files/censo2018/informacion-tecnica/presentaciones-territorio/190719-CNPV-presentacion-Antioquia-2.pdf>
19. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4.
20. Colombia M de salud. Resolución número 8430 de 1993 [Internet]. 1993. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
21. Salud. CC de organizaciones internacionales de las ciencias médicas. O mundial de la. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos. [Internet]. 2017. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
22. Chao A, Tsay PK, Lin SH, Shau WY, Chao DY. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Stat Med.* 2001;20(20):3123–57.
23. Reyes MA, Viviana Á, Granados N, Ramírez SF. Trabajo original Espectro de neuromielitis óptica en Colombia , primera caracterización clínico imagenológica en tres centros de Bogotá Spectrum of optic neuromyelitis in colombia , first characterization clinical and radiological in three centers of Bogo. *Acta Neurológica Colomb.* 2016;32(3):190–202.

24. Quek AM, McKeon A, Lennon VA, Mandrekar JN, Iorio R, Jiao Y, Costanzi C, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Shuster EA PS. Effects of Age and Sex on Aquaporin-4 Autoimmunity. *Arch Neurol*. 2013;69(8):1039–43.
25. De Carvalho Jennings Pereira WL, Reiche EMV, Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *J Neurol Sci*. 2015;355(1–2):7–17.
26. Palace J. Worldwide incidence and prevalence of NMO: A systematic review. 2020. 1–45 p.
27. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Vol. 0123456789, *Nature Reviews Disease Primers*. Springer US;
28. 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(5):775–83.
29. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int*. 2015;2015:1–8.
30. Crout TM, Parks LP, Majithia V. Neuromyelitis Optica (Devic ' s Syndrome): an Appraisal. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;1–9.
31. Castillo S De, Omaira M, Arnoldo S, Elizabeth A, Sandra M, Maria C, et al. Epidemiological findings of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Venezuelan study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;47(November 2020):102652.
32. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler J*. 2015;21(7):845–53.
33. Asgari N. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. 2011;1589–95.
34. Papp V, Illes Z, Magyari M, Koch-henriksen N. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. 2018;0.
35. Cossburn M, Tackley G, Baker K, Ingram G, Burtonwood M, Malik G. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. 2012;655–9.
36. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufríu S, Arrambide G, Romero-pinel L, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia : Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. 2015;4.
37. Pandit L, Kundapur R. Prevalence and patterns of demyelinating central nervous system disorders in urban. 2014;2014–6.
38. Houzen H. Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan. 2017;
39. Eskandarieh S, Nedjat S, Azimi AR, Moghadasi AN. Neuromyelitis optica spectrum disorders in Iran. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18(October):209–12.
40. Lee HL, Kim JY, Seok JM, Hong Y, Lim NG, Shin HY, et al. Prevalence and Incidence of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Korea : Population Based Study. 2020;35(17):1–

9.

41. Bukhari W, Prain KM, Waters P, Woodhall M, Gorman CMO, Clarke L, et al. Incidence and prevalence of NMOSD in Australia and New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):632–8.
42. Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol*. 2009;256(1):35–44.