

Guía para Pacientes con Neuromielitis Óptica



Verónica Tkachuk | Edgar Carnero Contentti

La neuromielitis óptica es una rara enfermedad inflamatoria autoinmunitaria crónica de causa desconocida. En ámbitos académicos se la describe con más propiedad como trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, porque bajo esta denominación se incluyen diversas afecciones relacionadas.

Los pacientes que presentan esta enfermedad suelen tener manifestaciones variadas, algunas de ellas poco específicas y a veces observadas en otras enfermedades. Las manifestaciones más frecuentes se deben al compromiso ocular (disminución o pérdida de la visión de un ojo, dolores oculares), de la médula espinal (calambres y espasmos musculares, entumecimiento, dolores, quemazón, hormigueos y debilidad de los miembros, entre otras) y del tronco encefálico (hipo, náuseas y vómitos, que no mejoran con el tratamiento sintomático habitual).

La **Guía para Pacientes con Neuromielitis Óptica**, escrita por los doctores Tkachuk y Carnero Contentti, presenta en forma simple y ordenada las preguntas que los pacientes se hacen sobre su diagnóstico y las responde de manera práctica, pero a la vez informativa y amena. A lo largo de la obra se desarrollan los aspectos generales y clínicos, el diagnóstico y pronóstico, el manejo de los síntomas, las situaciones especiales que se deben considerar, el tratamiento específico y la farmacovigilancia.

El paciente encontrará un listado de síntomas que aprenderá a reconocer, descripciones sobre la utilidad de los anticuerpos como biomarcadores diagnósticos y de diagnóstico diferencial y la utilidad de las neuroimágenes y los potenciales evocados. También hallará las respuestas a sus dudas sobre temas diversos, como el empleo de vacunas, dietas, suplementos nutricionales y vitamínicos, e información sobre los tratamientos empleados en la actualidad.

Una excelente obra que contribuirá a que la persona que convive con este trastorno comprenda mejor su enfermedad y tenga también una participación activa en su control y terapéutica.

Guía para Pacientes con Neuromielitis Óptica

Verónica Tkachuk
Edgar Carnero Contentti

ISBN 978-950-06-9720-0



9 789500 697200

M-AR-00003405



M-AR-00003405





Guía para Pacientes con Neuromielitis Óptica

Verónica Tkachuk
Edgar Carnero Contentti

ISBN: 978-950-06-9720-0 - Libro + Versión electrónica

ISBN: 978-950-06-9719-4 - Versión electrónica

Tkachuk, Verónica

Guía para pacientes con neuromielitis óptica /
Verónica A. Tkachuk ; Edgar Carnero Contentti. -

1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires:

Médica Panamericana, 2023.

76 p.; 12 x 19 cm.

ISBN 978-950-06-9720-0

1. Medicina. 2. Neurología. 3. Oftalmología. I.
Carnero Contentti, Edgar. II. Título.

CDD 616.84

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Este libro es propiedad de Productos Roche S.A.Q e I. Queda prohibida su reproducción, descarga y/o distribución total o parcial de los contenidos sin la expresa autorización del autor y del editor.

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Productos Roche S.A.Q. e I. Queda expresamente prohibida la extracción, el almacenamiento y la puesta a disposición de los usuarios de todo o parte del contenido de la presente obra a los efectos de minería de textos y datos, todo ellos de conformidad con la Ley 11.723 y normativa complementaria en materia de derechos de autor. Queda expresamente prohibido el ejercicio del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra, en todo o en parte, mediante el uso de programas de inteligencia artificial sin el permiso expreso del titular de derechos.

Queda totalmente prohibido el uso de la marca Editorial Médica Panamericana sin previa autorización expresa.

©2024. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.C.F.
Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires - Argentina

Libro para distribución exclusiva de Productos Roche S.A.Q. e I. Prohibida su venta.

Esta edición se terminó de imprimir en septiembre de 2023 en los talleres de Boldt Impresores S. A., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



IMPRESO EN LA ARGENTINA

EDITORIAL MEDICA
panamericana

Visite nuestra página web:
<http://www.medicapanamericana.com>

ARGENTINA

Marcelo T. de Alvear 2145
(C1122AAG) Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4821-5520 / 2066 /
Fax (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA

Carrera 7a A Nº 69-19 - Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (57-1) 345-4508 / 314-5014 /
Fax: (57-1) 314-5015 / 345-0019
e-mail: infom@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA

Calle Saucedo 10, Sa planta (28050) - Madrid, España
Tel.: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 4570919
e-mail: info@medicapanicana.es

MÉXICO

Av. Miguel de Cervantes Saavedra Nº 233 piso 8,
Oficina 801
Colonia Granada, Delegación Miguel Hidalgo -
C.P. 11520 - México, Distrito Federal
Tel: (52-55) 5250-0664 / 5262-9470 /
Fax: (52-55) 2624-2827
e-mail: infom@medicapanamericana.com.mx

Verónica Tkachuk, MD MSc

Médica especialista en Neurología y Clínica Médica

Máster en Neuroinmunología, Universidad Autónoma de Barcelona, España

Neuróloga en la Sección de Enfermedades Desmielinizantes, Departamento de Neurología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Docente universitario de pregrado y posgrado, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Miembro titular de la Sociedad Neurológica Argentina

Edgar Carnero Contentti, MD MSc

Médico especialista en Neurología

Máster en Neuroinmunología, Universidad Autónoma de Barcelona, España

Consultor y cofundador de la Unidad de Neuroinmunología, Departamento de Neurociencias del Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Docente universitario de pregrado y posgrado, Jefe de Trabajos Prácticos de Neurología, Universidad de Buenos Aires

Miembro de The Guthy-Jackson Charitable Foundation International Clinical Consortium for NMO, Los Ángeles, Estados Unidos de América

Índice

Prefacio	ix
Capítulo 1. Características generales y conceptos básicos de la neuromielitis óptica	1
Conceptos básicos de NMO: historia y descubrimiento	1
Definición de NMO y NMOSD	2
Mecanismos y células implicadas en el desarrollo de la NMOSD	2
Diferencias con la esclerosis múltiple y la enfermedad relacionada con anticuerpos anti-MOG	6
Factores sociodemográficos	6
Causa de la NMOSD y factores asociados a su desarrollo	7
Puntos clave	9
Capítulo 2. Manifestaciones clínicas de la NMOSD	11
Definición, reconocimiento y clasificación de las recaídas	11
Formas clínicas de la NMOSD	12
Manifestaciones clínicas de la NMOSD	14
Manifestaciones clínicas más frecuentes	15
Manifestaciones clínicas menos frecuentes	16
Puntos clave	18
Capítulo 3. Diagnóstico de NMOSD	19
Diagnóstico de NMOSD	19
Importancia de los análisis de sangre	20
Resonancia magnética nuclear	23
Estudio del líquido cefalorraquídeo	22
Potenciales evocados	22
Criterios diagnósticos internacionales para la NMOSD	23
Puntos clave	23

Capítulo 4. Factores pronósticos de la NMOSD	25
Factores pronósticos para la NMOSD	25
Recuperación de las recaídas	25
Puntos clave	26
Capítulo 5. Manejo de los síntomas en la NMOSD	27
Dolor	27
Espasmos tónicos	28
Espasticidad	29
Disfunción vesical, intestinal y sexual	29
Fatiga	31
Trastornos del sueño	33
Trastornos del ánimo y cognitivos	33
Puntos clave	35
Capítulo 6. Situaciones especiales	37
Embarazo y lactancia	37
Aspectos nutricionales	41
Vacunación	42
NMOSD en edad pediátrica	42
Capítulo 7. Tratamiento de la NMOSD	45
Tratamiento agudo	45
Tratamiento en el largo plazo	48
Tratamiento no farmacológico	51
Puntos clave	53
Capítulo 8. Farmacovigilancia	55
Bibliografía	59

Prefacio

Estimados pacientes:

Esta guía ha sido preparada con la intención de acompañar, apoyar y responder las preguntas o dudas más frecuentes y relevantes que los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica o un trastorno relacionado con ella (NMOSD) tienen al inicio o durante el seguimiento de la enfermedad. Si usted es un paciente, cuidador, familiar, amigo o incluso alguien que simplemente quiere aprender más sobre NMOSD, esperamos que encuentre en esta obra un material amigable de asesoramiento y consulta.

Esperamos que los pacientes y todos los interesados se sientan cómodos con la lectura y los conocimientos reflejados en esta guía. El libro ofrece una gran cantidad de contenidos que podrán ser analizados e interpretados al ritmo de cada lector, según sus preferencias. Además, proporciona puntos clave al final de cada tema.

Al navegar por el mundo de la NMOSD, esperamos que esta obra pueda acompañar y brindar a los pacientes con NMOSD una guía de apoyo para luego comunicarle a su médico tratante sus dudas durante la consulta, con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

Un saludo especial,

Los autores

Capítulo 1

Características generales y conceptos básicos de la neuromielitis óptica

Edgar Carnero Contentti

Conceptos básicos: historia y descubrimiento

¿Desde cuándo se conoce la neuromielitis óptica?

La neuromielitis óptica (NMO) fue descrita por primera vez por Sir Clifford Albutt en 1870, pero Eugène Devic (médico patólogo en el Hospital de Lyon, Francia) y su discípulo Fernando Gault fueron quienes, en 1894, caracterizaron tanto las manifestaciones clínicas como los procesos anatómicos y patológicos de esta enfermedad cuando publicaron una serie de pacientes que presentaron asociación de inflamación del nervio óptico o de los nervios ópticos (neuritis óptica unilateral o bilateral) e inflamación de la médula espinal (mielitis transversa) en forma simultánea o separadas por el tiempo. De allí el nombre de neuromielitis óptica.

¿Es lo mismo NMO que la enfermedad de Devic?

La NMO y la enfermedad o síndrome de Devic son lo mismo. Al inicio, fue llamada enfermedad de Devic en honor a Eugène. Hoy se conoce como síndrome de Devic a la asociación de neuritis óptica y mielitis transversa; en la actualidad, este término está en desuso en la comunidad médica. Por otro lado, para llegar al diagnóstico de NMO, los pacientes debían presentar ambas manifestaciones (neuritis óptica y mielitis transversa) de forma excluyente.

¿Es lo mismo NMO que NMOSD?

El término trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD, por su sigla en inglés) surgió en 2007 para definir el espectro clínico

relacionado con esta enfermedad (formas o síndromes limitados de NMO como, por ejemplo, neuritis óptica) con anticuerpos positivos contra acuaporina 4 (anti-AQP4). El término NMO se retiró de la descripción de los criterios diagnósticos en 2015. En la actualidad, se denomina NMOSD, que es un término más abarcativo, ya que incluye a la NMO (asociación de neuritis óptica y mielitis transversa), pero también a otras formas limitadas de la enfermedad (véanse los criterios diagnósticos en el capítulo 3). Así, se ha aumentado el espectro de enfermedades relacionadas con el anticuerpo anti-AQP4 en el sistema nervioso central.

Definición de NMO y NMOSD

¿Cómo se define a la NMOSD?

La NMOSD es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria mediada por anticuerpos anti-AQP4 en la mayoría de los pacientes (70%-80%), que afecta diferentes sectores del sistema nervioso central. La lesión ocurre en un grupo particular de células llamadas astrocitos, con desmielinización y pérdida axonal en forma secundaria.

Mecanismos y células implicadas en el desarrollo de la NMOSD

¿Qué significa enfermedad autoinmunitaria?

Los trastornos autoinmunitarios ocurren cuando las células de defensa (linfocitos T, linfocitos B y otras células inmunitarias) que nos protegen de enfermedades o patógenos (como los virus o las bacterias), por razones que aún no se conocen del todo, de pronto comienzan a atacar al propio tejido sano. En la NMOSD, estas defensas atacan las proteínas del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), en especial la AQP4.

¿Qué es la AQP4?

Las acuaporinas son proteínas transmembrana con amplia representación en todo el cuerpo. La AQP4, una proteína del canal de agua, se halla en máximas concentraciones en el sistema nervioso central, pero también se encuentra en otros tejidos del cuerpo. En el sistema nervioso central, la AQP4 se expresa en el pie (prolongaciones) de los astrocitos

que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo y los vasos sanguíneos, e interviene en la regulación del flujo transmembrana de agua.

¿Qué es un anticuerpo?

Un anticuerpo es una inmunoglobulina (proteínas presentes en la sangre y en líquidos orgánicos). Los linfocitos B son las células que producen los anticuerpos en respuesta a sustancias o moléculas específicas (antígenos) a las que se enfrenta el organismo.

¿Qué son los anticuerpos anti-AQP4?

En el 2004 se produjo uno de los hitos más importantes en esta patología con el descubrimiento de un anticuerpo llamado inmunoglobulina-G NMO (IgG-NMO), que podía diferenciar pacientes con NMO de pacientes con esclerosis múltiple (EM), el principal diagnóstico diferencial. Un año más tarde, el mismo grupo de investigación descubrió que el blanco de estos anticuerpos era el canal de agua AQP4 alojado en el pie de los astrocitos dentro del sistema nervioso central. Los anticuerpos anti-AQP4 se sintetizan sobre todo fuera del sistema nervioso central, con una concentración en la sangre periférica 500 veces superior a la del líquido cefalorraquídeo. Esto tiene implicancia en la práctica clínica y es por ello que se miden en el suero y no en el líquido cefalorraquídeo.

¿Qué son los anticuerpos anti-MOG?

En los últimos años, se ha revisado el papel de los anticuerpos contra la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (anti-MOG; por su sigla en inglés) en las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias del sistema nervioso central como la NMOSD. La MOG es una proteína que se encuentra exclusivamente en el sistema nervioso central y se localiza en la lámina más externa de la vaina de mielina (véanse, más adelante, la definición de mielina y la figura 1). Los anticuerpos anti-MOG causan desmielinización debido a la lesión de esta proteína en la vaina de mielina.

¿Qué son los astrocitos?

Los astrocitos (células en estrella con múltiples prolongaciones) son parte de la barrera hematoencefálica y le dan soporte principalmente a

las neuronas (encargadas de la transmisión de impulsos nerviosos), que son las principales células del sistema nervioso desde el punto de vista funcional.

¿Qué es la barrera hematoencefálica?

La barrera hematoencefálica es una barrera física entre los vasos sanguíneos y los tejidos del sistema nervioso central. Está formada por vasos sanguíneos y células del sistema nervioso central como los astrocitos. La barrera hematoencefálica regula la permeabilidad del agua y de moléculas del líquido extracelular, así como también de otras sustancias o patógenos que pueden interferir en la función neural. Así, protege al sistema nervioso central de cambios bruscos en la concentración del flujo de moléculas y asegura una funcionalidad correcta.

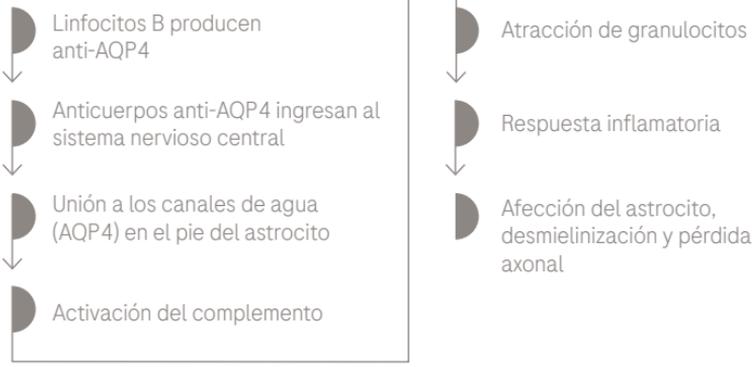
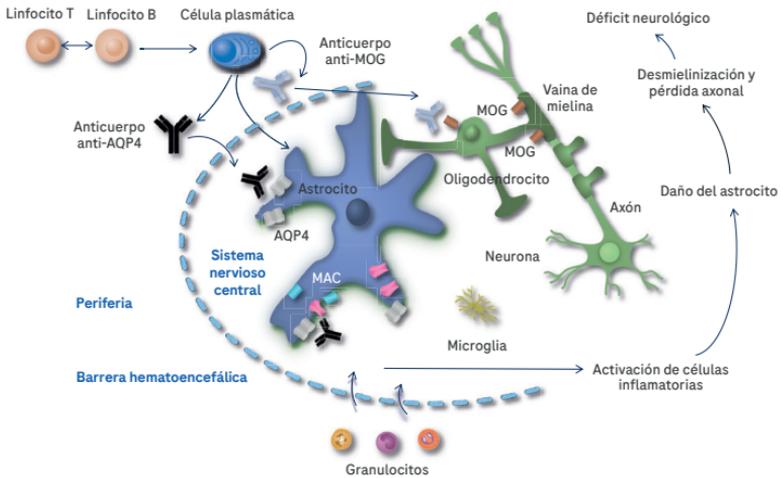
¿Qué es el axón y la mielina?

Las neuronas son las principales células del sistema nervioso. Cada neurona tiene una prolongación larga llamada axón. Los axones actúan como “cables” que conducen impulsos eléctricos a otras neuronas del sistema nervioso. La mielina es una capa, envoltura o vaina aislante que se forma alrededor de los axones. Está compuesta principalmente por proteínas y grasas. La vaina de mielina permite que los impulsos eléctricos se transmitan de manera eficiente y rápida a lo largo de las neuronas.

¿Qué es el sistema del complemento?

Uno de los principales mecanismos que se pone en marcha cuando se activa la respuesta inmunitaria es el sistema del complemento. Se trata de un conjunto de proteínas que circulan por la sangre y los fluidos cuya misión principal es el reconocimiento y la destrucción de los patógenos cuando estos invaden nuestro organismo.

Figura 1. Mecanismos y células implicadas en el desarrollo de la neuromielitis óptica



Fuente: adaptado de Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. Nat Rev Neurol. 2014;10(9):493-506.

AQP4: acuaporina 4; MOG: glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (por su sigla en inglés); MAC: complejo de ataque de membrana (activación del complemento (por su sigla en inglés); granulocitos: basófilos, eosinófilos y neutrófilos.

Diferencias entre la esclerosis múltiple y la enfermedad relacionada con anticuerpos anti- MOG

¿La NMOSD es lo mismo que la esclerosis múltiple?

No, son enfermedades distintas. Durante muchos años, se clasificó la NMO como una variante rara y grave de la EM llamada variante ópticoespinal asiática (OSMS, por su sigla en inglés). Sin embargo, existen varias características clínicas, de laboratorio, en neuroimágenes y en la anatomía patológica que la distinguen de la EM, especialmente la presencia de un biomarcador capaz de diferenciar NMO de EM, los anticuerpos anti-AQP4. Su diferenciación es importante a la hora de elegir la estrategia terapéutica ya que, como concepto general, los fármacos utilizados en el tratamiento de la EM pueden promover recaídas de NMOSD.

¿La NMOSD y la enfermedad por anticuerpos MOG son la misma enfermedad?

No son consideradas la misma enfermedad. Si bien pueden tener manifestaciones clínicas similares, hoy se sabe que son dos enfermedades diferentes que afectan a distintas estructuras del sistema nervioso central (véase la figura 1). Su diferenciación es importante a la hora de elegir la estrategia terapéutica, ya que ambas tienen diferente seguimiento, tratamiento y manejo en el largo plazo.

Factores sociodemográficos

¿La NMOSD es una enfermedad frecuente?

La NMOSD es considerada una enfermedad rara, aunque se ha informado en personas de todas las etnias en todos los continentes. Se desconoce el total de casos en el mundo, pero con los avances de los últimos años (conciencia de la enfermedad, pruebas de laboratorio y criterios diagnósticos nuevos, entre otros) se ha incrementado el diagnóstico de manera significativa. La incidencia estimada (total de casos nuevos por año) es de 0,005-0,7 por cada 100 000 habitantes, y la prevalencia estimada (total de casos activos en un período determinado) es de 4,4-10 por cada 100 000 habitantes. Aunque no hay estudios epidemiológicos en Argentina, hay aproximadamente 300 pacientes con NMOSD registrados y en seguimiento en el registro argentino de NMOSD.

¿En qué poblaciones se presenta con mayor frecuencia?

La NMOSD se presenta con una mayor frecuencia en la población asiática y en poblaciones de ascendencia africana (afrocaribeños, afrobrasileños y afroamericanos).

Causa de la NMOSD y factores asociados a su desarrollo

¿Cuál es la causa de la NMOSD?

Se desconoce aún la causa de la NMOSD. Se describieron algunos factores predisponentes como infecciones, vacunas o alteraciones ambientales en pacientes con susceptibilidad genética, que desencadenarían una respuesta anormal del sistema inmunitario, aunque esto continúa en debate.

¿Cuáles son los factores genéticos?

Estudios epidemiológicos han demostrado una mayor frecuencia de la NMOSD en pacientes con ancestros asiáticos y africanos en comparación con los ancestros caucásicos, lo que sugiere que algunos factores genéticos podrían estar implicados como causa de NMOSD.

¿Cuáles son los factores infecciosos conocidos?

Si bien aún no se conoce si algún agente infeccioso actúa como disparador o causa de NMOSD, existe evidencia de que algunas infecciones pueden estar asociadas con el desarrollo de ataques o recaídas de NMOSD, al menos en algunos pacientes. Además, se ha comunicado una mayor frecuencia de algunas infecciones bacterianas (p. ej., por *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* y tuberculosis, entre otras) y virales (p. ej., por virus de Epstein Barr o COVID-19) en pacientes con NMOSD en comparación con la población sana o sin NMOSD. Cabe destacar que la evidencia emergente ha propuesto que la microbiota intestinal (conjunto de microorganismos que viven en nuestro intestino) podría desempeñar un papel relevante en la patogénesis de la NMOSD.

¿Cuáles son las vacunas asociadas a recaídas o desarrollo de NMOSD?

No está del todo claro, debido a la baja calidad de evidencia de los estudios, si las vacunas pueden ser un desencadenante de recaídas o

aumentar la probabilidad de desarrollar NMOSD. La evidencia actual indica que no hay contraindicación para recibir vacunas en la mayoría de los pacientes. Algunas vacunas están contraindicadas en pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor, por lo cual se debería consultar al profesional especialista para evaluar riesgos y beneficios (véase el apartado Vacunas y NMOSD en el capítulo 6).

¿Existen factores de riesgo ambientales que se puedan modificar?

Aunque no se han estudiado de manera rigurosa los factores ambientales en NMOSD, el déficit de vitamina D podría ser un desencadenante importante, como se describió para la EM y otras enfermedades autoinmunitarias, por lo que se indica la suplementación si hubiera déficit. El tabaquismo puede afectar al sistema inmunitario y promover la inflamación crónica, pero este factor no se asoció al desarrollo o la gravedad de la NMOSD. Se alienta la cesación del hábito. Otros factores tóxicos, la polución ambiental, el estrés y la temperatura estacional, entre otros, están en estudio para evaluar el potencial efecto que tienen sobre la NMOSD.

¿La NMOSD se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias?

La asociación con antecedentes personales o familiares de otras enfermedades autoinmunitarias está presente en aproximadamente 30% de los casos. Sin embargo, alrededor del 50% de pacientes con NMOSD tiene asociado otro marcador de enfermedad autoinmunitaria como anticuerpos antinucleares, anti-Ro o anti-La, y anticuerpos antitiroideos, entre otros. Es conocida la asociación con enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano como la *miastenia gravis* y la tiroiditis autoinmunitaria y otras no específicas de órgano, como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren, entre otras. Por tal motivo, ante la presencia de síntomas nuevos, se debe consultar con el o la profesional tratante.

¿La NMOSD es una enfermedad hereditaria?

La NMOSD no es una enfermedad hereditaria, pero sí se describió una cierta predisposición genética. Por lo tanto, los familiares de pacientes con NMOSD tienen un riesgo ligeramente elevado de tener la

enfermedad. Aproximadamente el 3% de los pacientes con NMOSD informan que tienen otros familiares con esta enfermedad. Existen alrededor de 20 familias con más de un caso de NMOSD en todo el mundo.

¿La NMOSD es una enfermedad contagiosa?

La NMOSD no es una enfermedad contagiosa. La enfermedad se manifiesta en pacientes con predisposición genética en quienes un factor desencadenante desconocido pone en marcha un proceso autoinmunitario que genera lesiones características en el sistema nervioso central. Esta enfermedad no se transmite por ninguna vía de contagio ni por la convivencia.

Puntos clave

- › La NMOSD es una enfermedad inflamatoria y autoinmunitaria mediada por anticuerpos anti-AQP4 que afecta en su mayoría a los astrocitos, luego a la mielina y a los axones en el sistema nervioso central.
- › Se desconoce la causa de la NMOSD, aunque estarían implicados factores genéticos, ambientales e infecciosos.

Capítulo 2

Manifestaciones clínicas de la NMOSD

Edgar Carnero Contentti

Definición, reconocimiento y clasificación de las recaídas

¿Qué es un síndrome?

Un síndrome es un conjunto de signos y síntomas. Los signos son los datos obtenidos en el examen físico (datos objetivados por el médico) y los síntomas son los datos obtenidos a partir de lo que comenta el paciente (datos subjetivos).

¿Qué es una recaída?

Recaída, ataque, exacerbación, recurrencia o recidiva son sinónimos. Una recaída se define como la aparición de un síntoma o varios síntomas neurológicos (nuevos o un empeoramiento de los síntomas antiguos) que duran al menos 24 horas producido por un ataque inmunomediado (inflamación) en el sistema nervioso central, con recuperación variable. Las recaídas deben estar separadas por al menos 30 días entre sí. Los síntomas no deben atribuirse a factores clínicos de confusión (p. ej., fiebre, infección, cambios de humor y reacciones adversas a medicamentos, entre otros). El diagnóstico de una recaída es clínico, pero se suelen solicitar análisis de laboratorio y resonancia magnética (RM) como apoyo, en especial cuando los síntomas no son del todo claros.

¿Qué es una pseudorrecaída?

La pseudorrecaída es una alteración temporal en el estado natural del cuerpo que desenmascara o empeora los síntomas producidos por una lesión previa, sin nueva inflamación en el sistema nervioso central. Este

aumento temporal de los síntomas (p. ej., hormigueos en los brazos y las piernas) se debe a algún tipo de desencadenante externo como el calor, el estrés y factores metabólicos o infecciosos, entre otros. Es importante aclarar que el aumento temporal de los síntomas en contexto de una pseudorrecaída implica que no hay una inflamación o ataque relacionado con la NMOSD que esté ocurriendo en el sistema nervioso central, aunque puede sentirse así. Diferenciar las recaídas verdaderas de las pseudorrecaídas es muy importante a la hora de evaluar la estrategia terapéutica.

¿Es frecuente la progresión de la enfermedad?

En líneas generales, la NMOSD no se considera una enfermedad progresiva. Las secuelas neurológicas en esta patología se deben a las recaídas y no a la progresión de las secuelas de la enfermedad desde el inicio o luego de las recaídas.

Formas clínicas de la NMOSD

¿Cuáles son las formas de NMOSD?

Existen dos formas clínicas de NMOSD: la forma recurrente o recidivante, y la forma monofásica.

La forma **recurrente** es la más frecuente (90% de los pacientes con NMOSD). Se caracteriza por recaídas recurrentes a lo largo del tiempo, seguidas de una recuperación parcial o total. Desafortunadamente, en algunos casos de recaídas graves, la recuperación puede no ocurrir, lo que lleva a secuelas neurológicas permanentes. Los intervalos entre las recaídas son variables e impredecibles.

La forma **monofásica** es mucho menos frecuente. Se caracteriza por un evento único y grave, con o sin recuperación posterior en el tiempo. Cuando un paciente recibe el diagnóstico de NMOSD durante su primer ataque o recaída, no es posible predecir qué pacientes desarrollarán un curso recurrente o monofásico. Sin embargo, como se mencionó, hay evidencia de algunos factores que elevan las probabilidades de tener recaídas en el tiempo (curso recurrente) (véase el capítulo 4). Es importante destacar que, en cualquier escenario, el diagnóstico rápido y preciso de las recaídas es fundamental para minimizar su gravedad y promover la pronta recuperación del paciente.

¿Es posible prevenir una recaída?

En la actualidad no existe manera de predecir una recaída en el corto, mediano o largo plazo. La intervención más adecuada para disminuir el riesgo de presentar una recaída en pacientes con diagnóstico de NMOSD es la introducción de medicamentos crónicos que modulan o suprimen el sistema inmunitario (véase el capítulo 7).

¿Por qué se producen los signos y síntomas en la NMOSD?

El proceso de lesión en el astrocito, la mielina y el axón se debe al ataque producido por el anticuerpo anti-AQP4, que causa una marcada inflamación en el sistema nervioso central. Una vez que el anticuerpo anti-AQP4 ingresa al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica abierta (alterada) y se une al canal de agua en el pie del astrocito, se activan los componentes del complemento (proteínas que son parte del sistema inmunitario), que causan destrucción del astrocito y atracción de otros componentes inmunitarios (otros glóbulos blancos). De manera secundaria, se afectan la mielina y el axón, alteración que se manifiesta con los síntomas neurológicos característicos (p, ej., neuritis óptica o mielitis transversa). Según el sector del sistema nervioso central afectado (nervios ópticos, cerebro, tronco encefálico o la médula espinal), el paciente desarrollará síntomas específicos. En ocasiones, se produce la alteración de diferentes sectores del sistema nervioso en el mismo momento denominadas recaídas polisintomáticas.

¿La NMOSD afecta igual a mujeres que hombres?

La NMOSD es una enfermedad que afecta de manera predominante a las mujeres, igual que en otras enfermedades autoinmunes. La relación mujer:hombre es 9:1.

¿A qué edad aparecen los primeros síntomas?

Se ha descrito la aparición de síntomas de NMOSD en todas las edades, desde niños hasta ancianos. Es más frecuente en el grupo etario de 30 a 40 años, con una edad promedio de comienzo de 39 años. En las personas mayores de 50 años, el pronóstico suele ser peor.

Manifestaciones clínicas de la NMOSD

¿Cuáles son las alteraciones típicas de la NMOSD?

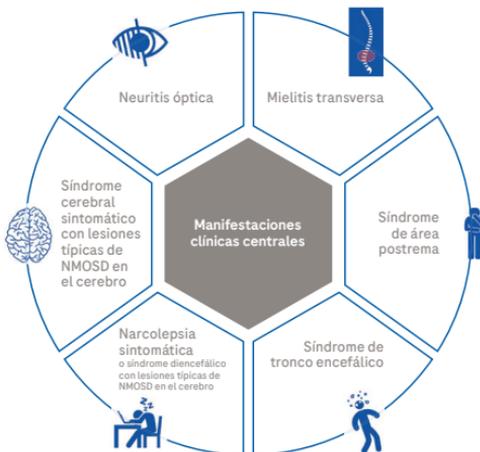
La mayoría de los pacientes presenta las siguientes alteraciones (figura 2):

- Neuritis óptica: inflamación del o de los nervios ópticos.
- Mielitis transversa: inflamación de la médula espinal.
- Síndrome de área postrema (estructura localizada a nivel del bulbo raquídeo): su afectación se manifiesta con náuseas, vómitos o hipo incoercible.

Las alteraciones menos comunes (presentes en aproximadamente el **10% de las manifestaciones iniciales o en el seguimiento**) son las siguientes:

- Síndrome de tronco encefálico: lesión en las estructuras que conectan el cerebro con la médula espinal, que causa vértigo, parálisis de los movimientos de los ojos, parálisis facial y alteración de la sensibilidad de la cara, entre otros.
- Síndrome diencefálico: lesión del hipotálamo, tálamo, epitálamo (incluida la glándula pineal) y subtálamo.
- Síndrome cerebral sintomático: inflamación de estructuras cerebrales.

Figura 2. Síntomas típicos de inicio de la neuromielitis óptica



Fuente: adaptado de Wingerchuk DM, et al. Neurology. 2015;85(2):177-89.

Manifestaciones clínicas más frecuentes

¿Cuáles son los signos y los síntomas de la neuritis óptica?

Los signos y síntomas más frecuentes de la neuritis óptica son los siguientes:

- Disminución o pérdida de la visión, en general en un ojo (en algunos casos, puede ser bilateral).
- Inicio rápido o solapado (agudo o subagudo) de dolor en los ojos o dolor de cabeza asociado a dolor en los ojos, que empeora con el movimiento de los ojos.
- Defecto en el campo visual, sobre todo en el centro de la visión.
- Reducción de la percepción de la luz, de la visión de los colores, la claridad visual y la percepción de la profundidad.
- Alteración de los reflejos pupilares (signo objetivable sólo por el médico).
- Lesiones del nervio óptico detectadas en la RM.
- Alteraciones en los potenciales evocados visuales (véase el apartado Potenciales evocados en el capítulo 3).

¿Cuáles son los signos y los síntomas de la mielitis transversa?

Los signos y síntomas de la mielitis transversa son los siguientes:

- Debilidad o pérdida completa de la fuerza, que alcanza su máxima expresión dentro de las tres semanas desde el inicio, en general con afectación del sector cervical y dorsal de la médula espinal. Esto puede causar debilidad de los brazos y las piernas.
- Dolor en el cuello o la espalda, a veces con sensación de electricidad en la columna luego de flexionar el cuello.
- Sensaciones de tirantez o tipo corsé en el abdomen y en los miembros (brazos o piernas).
- Alteración de la sensibilidad al tacto, el frío y el calor.
- Sensación de entumecimiento, hormigueo, frío, picazón, ardor o quemazón, que a menudo se extiende a grandes partes del cuerpo durante un período de minutos, horas o días.
- Espasmos o calambres musculares que pueden durar varios minutos acompañados de dolor en los brazos o piernas.
- Necesidad urgente de orinar o dificultad para orinar; incontinencia urinaria (paso involuntario de orina).

- Estreñimiento que puede provocar vómitos, distensión abdominal, dolor e incapacidad para evacuar heces o gases, o incontinencia intestinal (evacuación involuntaria de heces).
- Trastornos sexuales como eyaculación precoz, falta de deseo, alteración para llegar al orgasmo y alteraciones sensitivas en los genitales externos, entre otros.
- Se asocia a lesiones extensas en la médula espinal cervico-dorsal en la RM.

¿Cuáles son los signos y síntomas del síndrome de área postrema?

- Episodio(s) de hipo o náuseas y/o vómitos de causa desconocida (en general, los pacientes consultan al inicio al gastroenterólogo y, luego de una evaluación extensa, no es posible encontrar la causa).
- Estos síntomas pueden presentarse en forma continua o episódica.

Manifestaciones clínicas menos frecuentes

¿Cuáles son los signos y síntomas del síndrome del tronco encefálico?

Los signos y síntomas incluyen:

- Alteración en el movimiento ocular (oftalmoparesia), que lleva a visión doble.
- Vértigo y zumbidos en los oídos.
- Inestabilidad para caminar e incoordinación motora, temblor, movimiento rápido de los ojos (nistagmo), trastornos en el tono muscular, palabra escandida (al hablar existen pausas inapropiadas, que hace que las palabras se escuchen separadas en sílabas).
- Dolor de tipo electricidad en la mitad de la cara (neuralgia del trigémino).
- Parálisis facial.
- Pérdida aguda o subaguda de la audición.
- Alteración para articular la palabra (disartria), alteración del gusto (disgeusia) y alteración en la deglución (disfagia).

¿Cuáles son los signos y síntomas del síndrome diencefálico?

Las estructuras del diencefalo cumplen funciones clave para la vida, como la frecuencia cardíaca, la respiración, la respuesta de las pupilas

en los ojos, la micción y la actividad intestinal, entre otras. Estos signos y síntomas se asocian a lesiones características en la RM de los pacientes con NMOSD y pueden manifestarse como:

- Síndrome de hipersomnolencia o similar a la narcolepsia: trastorno del sueño que se caracteriza por una somnolencia extrema durante el día y ataques repentinos de sueño imposibles de evitar.
- Síndrome diencefálico:
 - › Trastornos del medio interno (alteración de los electrolitos).
 - › Síntomas presincopales (sensación de desmayo).
 - › Alteraciones de la temperatura corporal.
 - › Anhidrosis (poco o nada de sudor) o sudoración excesiva.
 - › Aumento del apetito.
 - › Hipotensión.
 - › Obesidad o anorexia.
 - › Trastornos hormonales.
 - › Trastornos conductuales.

¿Cuáles son los signos y síntomas del síndrome cerebral sintomático?

Los signos y síntomas del síndrome cerebral sintomático son los siguientes:

- Confusión mental.
- Debilidad en la mitad del cuerpo (hemiparesia) y falta de sensibilidad en la mitad del cuerpo (hemihipoestesia).
- Convulsiones.
- Trastorno del lenguaje que se caracteriza por la incapacidad o la dificultad de comunicarse mediante el habla, la escritura o la mímica (afasia).
- Incapacidad de ejecutar movimientos coordinados sin que exista una causa de origen físico (apraxia).
- Disminución de la atención y lentitud del pensamiento, así como variaciones significativas en el estado de ánimo, entre otros (disfunción cognitiva).
- Síntomas conductuales.

¿Cuáles son los síntomas iniciales más frecuentes en la NMOSD?

La neuritis óptica es la manifestación más frecuente de inicio en América Latina a diferencia de Asia, donde la mielitis transversa es la

manifestación más común. Aproximadamente 15-20% de los pacientes pueden iniciar su enfermedad con síndrome de área postrema. Ante la aparición de algún síntoma nuevo o cambio en los síntomas previos, deberá consultar a su médico a la brevedad.

Puntos clave

- › La enfermedad es más frecuente en la población de ascendencia africana y asiática, y predomina en las mujeres.
- › Si bien puede presentarse a cualquier edad, es más frecuente en personas de entre 30 y 40 años.
- › El cuadro clínico suele presentarse con ataques de neuritis óptica y mielitis transversa.
- › El 90% de los pacientes, sobre todo las mujeres jóvenes, presentan recaídas.
- › Los pacientes con NMOSD suelen tener poca o nula recuperación luego de las recaídas.
- › La discapacidad se acumula con cada recaída.

Capítulo 3

Diagnóstico de NMOSD

Edgar Carnero Contentti

Diagnóstico de NMOSD

¿Cómo se realiza el diagnóstico de NMOSD?

El diagnóstico de NMOSD suele ser complejo, en particular en pacientes con anticuerpos anti-AQP4 negativos. Muchos síntomas de NMOSD se pueden observar también en otras enfermedades, cuyo diagnóstico debe excluirse antes de llegar al diagnóstico definitivo e indicar un tratamiento específico para NMOSD. El diagnóstico diferencial más importante es la EM y la enfermedad relacionada con anticuerpos anti-MOG (MOGAD). En ocasiones, el proceso de diagnóstico requiere la participación de otras especialidades médicas y de un seguimiento en el tiempo. Es importante realizar un proceso detallado y estructurado para excluir otras enfermedades con síntomas similares.

El diagnóstico de NMOSD se realiza con base en:

- Anamnesis y examen neurológico.
- Análisis de sangre con solicitud de anticuerpos anti-AQP4 y anti-MOG.
- RM de cerebro y médula espinal.
- Estudio de líquido cefalorraquídeo.
- Potenciales evocados.
- Evaluación oftalmológica.
- De todas maneras, cada caso es particular, con lo cual su médico será quien determine qué estudios deben realizarse.

¿Qué información aportan el examen físico y la anamnesis?

Una anamnesis detallada es vital para obtener información de recaídas actuales y anteriores. La sospecha clínica de la NMOSD se realiza con

base en la existencia de síntomas típicos o sugestivos de la enfermedad. Por lo tanto, es fundamental constatar una recaída y excluir una pseudorrecaída. Se debe indagar sobre la historia personal y familiar de otras enfermedades autoinmunitarias, dada la asociación entre NMOSD y estas enfermedades (25% de los casos). Además, en la consulta con el neurólogo, son importantes los datos sobre la medicación habitual y otros antecedentes patológicos.

Se realiza un examen físico completo, detallado y minucioso para detectar déficits neurológicos y evaluar la piel, las mucosas y las articulaciones, entre otros órganos. El neurólogo evaluará diferentes sistemas funcionales neurológicos como la visión, la sensibilidad, la fuerza, la coordinación, los movimientos de los ojos, la cognición, los reflejos y el habla, entre otros aspectos. Así, se asigna un puntaje en función del examen físico, con base en una escala que mide las secuelas físicas llamada EDSS (por su sigla en inglés).

Importancia de los análisis de sangre

¿Qué información aporta el laboratorio?

A diferencia de la EM, la NMOSD tiene un biomarcador específico en sangre para llegar al diagnóstico, llamado anticuerpo anti-AQP4. El análisis de sangre sirve para evaluar los anticuerpos anti-AQP4 y anti-MOG (lo ideal es solicitarlos juntos), así como para excluir otras enfermedades con síntomas similares a los de la NMOSD. El 70-80% de los pacientes tienen anticuerpos anti-AQP4 positivos en suero. Sin embargo, el 20% a 30% de los pacientes con síntomas sugestivos de NMOSD no tienen estos anticuerpos anti-AQP4 en sangre. En los pacientes con resultados negativos, el médico podrá volver a solicitarlos a los 3-6 meses, según el grado de sospecha de la enfermedad.

¿Qué es un biomarcador?

Un biomarcador es un tipo de célula o molécula que se utiliza para diagnosticar o predecir una enfermedad o para monitorear la respuesta clínica a un fármaco. En NMOSD, los anticuerpos anti-AQP4 son un biomarcador específico de la enfermedad.

Resonancia magnética nuclear

¿Qué información aporta la resonancia magnética?

La resonancia magnética (RM) es una técnica de imagen que se basa en la utilización de campos magnéticos para obtener imágenes de calidad en el cuerpo; en este caso, en el sistema nervioso central.

La RM es un método complementario fundamental para el diagnóstico de NMOSD, así como también para monitorear la actividad inflamatoria subclínica y la eficacia del tratamiento farmacológico de la enfermedad.

¿Tiene algún riesgo la realización de una RM?

No existen riesgos relacionados con el uso de RM. Durante su realización no se emiten rayos X. En general, el o la profesional tratante podrá, según su criterio, solicitar este estudio con contraste. Las RM de cerebro, columna cervical y dorsal duran aproximadamente 30-45 minutos cada una. En caso de solicitar el estudio con contraste, deberá realizar un ayuno de 6 horas.

¿Se puede realizar una RM durante el embarazo?

Se puede realizar una RM para evaluar la actividad inflamatoria de la enfermedad, como lesiones en el sistema nervioso central o confirmar una recaída dudosa, si es necesario como estudio complementario. No se han informado complicaciones en el bebé, y se debería tener en cuenta el riesgo y el beneficio de la solicitud del estudio. De todas formas, el neurólogo y el obstetra deberán evaluar la necesidad de este estudio en cada caso particular.

¿Cada cuánto tiempo es necesario realizarse una RM?

No hay consenso mundial sobre el tiempo requerido de RM de control. Los autores del consenso latinoamericano para el manejo de la NMOSD recomiendan realizar al menos una RM de cerebro cada año como forma de control adicional de la actividad inflamatoria del paciente. De todas formas, será su médico quien determine qué estudios son necesarios para el seguimiento en su caso particular.

Estudio del líquido cefalorraquídeo

¿Cómo se realiza el estudio de líquido cefalorraquídeo?

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es el líquido que baña, cubre y protege las estructuras del sistema nervioso. Para el estudio del LCR se debe realizar una punción lumbar (PL). La PL consiste en la extracción de LCR con una aguja fina especial que se coloca entre el espacio que existe entre dos vértebras lumbares contiguas. El estudio lleva aproximadamente 25-30 minutos. Se debe acudir en ayunas y, de forma concomitante, se extraerá, además, una muestra de sangre venosa con un pequeño pinchazo en un dedo con otra aguja para medir el nivel de glucosa en sangre, así se puede comparar con el LCR. La PL no está contraindicada durante el embarazo, ya que no afecta al bebé.

La PL no es siempre necesaria. Se realiza en casos de duda en el diagnóstico, cuando los síntomas clínicos y la RM ponen en duda el diagnóstico de NMOSD. De todas formas, será su médico quien determine si es necesario realizar este estudio en cada caso.

¿Qué análisis se solicitan en el LCR?

El análisis más importante es la evaluación de unas proteínas denominadas bandas oligoclonales que se observan en el LCR y no en el suero. Estas proteínas se pueden observar en hasta el 90% de los pacientes con EM y hasta en el 30% de los pacientes con NMOSD. Este estudio ayudará a su médico en el diagnóstico diferencial de estas patologías, y será él quien determine, según su criterio, si amerita solicitar este estudio en cada caso.

Potenciales evocados

¿Qué son los potenciales evocados y cuál es su utilidad?

Las pruebas de potencial evocado (PE) son una herramienta de diagnóstico utilizada para medir el tiempo que tarda el cerebro en responder a varios estímulos como los visuales, auditivos o táctiles eléctricos. Para obtener una respuesta adecuada, se deben realizar cientos de estímulos y promediar los resultados. El estudio es relativamente sencillo y se lleva a cabo de forma ambulatoria en un consultorio. Para realizar

el estudio, se colocan y se pegan electrodos en diferentes partes del cuerpo dependiendo del interés a evaluar: cuero cabelludo y pabellones auriculares, hombro, cuello, columna, brazos y piernas. Existen cuatro tipos de PE de utilidad para evaluar la NMOSD: visual, auditivo de tronco, somatosensitivo y motor. El más importante y utilizado en el proceso diagnóstico de NMOSD es el PE visual. El paciente no necesita ninguna preparación especial previo al estudio. Además, no es necesario ningún ayuno. El estudio es bien tolerado y no tiene riesgos significativos. Los PE no están contraindicados en el embarazo. Su médico será quien determine si deberá realizarse este estudio en cada caso particular.

Criterios diagnósticos internacionales para la NMOSD

¿Existen criterios diagnósticos para NMOSD?

Si, existen criterios diagnósticos internacionales para NMOSD, que incluyen manifestaciones clínicas, radiológicas y biomarcadores como la detección del anticuerpo anti-AQP4 en suero. Es importante que este diagnóstico sea realizado por especialistas en neurología.

Puntos clave

- › El diagnóstico de NMOSD se basa en criterios internacionales, cualquiera sea el resultado del análisis de anticuerpos anti-AQP4 en suero.
- › El diagnóstico incluye:
 - Anamnesis y examen neurológico.
 - Análisis de sangre (anticuerpo anti-AQP4 y anti-MOG).
 - RM de cerebro y médula espinal.
 - Estudio de LCR y potenciales evocados (según criterio del profesional tratante).

Capítulo 4

Factores pronósticos de la NMOSD

Edgar Carnero Contentti

Factores pronósticos para la NMOSD

¿Qué se sabe sobre el pronóstico?

En la actualidad, es un verdadero desafío para los neurólogos predecir la actividad inflamatoria de la enfermedad en el corto, mediano y largo plazo en cada paciente individual. Por este motivo, es difícil determinar o pronosticar los déficits permanentes a lo largo del tiempo en la práctica clínica habitual. Sin embargo, existen comunicaciones sobre diferentes factores demográficos, antecedentes médicos, manifestaciones clínicas, biomarcadores en el laboratorio y por RM que se han asociado a mayor frecuencia de recaídas, aumento de la gravedad de las recaídas y peor pronóstico en el largo plazo en términos de secuelas neurológicas. Como se mencionó, los déficits neurológicos en la NMOSD dependen de las recaídas ya que el curso progresivo es muy infrecuente. Sin embargo, vale la pena aclarar que la evolución de cada caso particular puede ser diferente.

Recuperación de las recaídas

¿Cómo se recuperan de las recaídas a largo plazo?

La discapacidad neurológica se acumula con cada recaída clínica, lo que resulta en un deterioro a corto y largo plazo de las funciones motoras y visuales, además de afectar otros sistemas de órganos.

En un estudio se observó que el 62% de los pacientes con NMOSD tenían un deterioro grave de la visión a los 5 años, y el 50% de los pacientes dependían de una silla de ruedas en un estudio de seguimiento.

En otro estudio realizado en el 2019, el 41% de los pacientes tenían un deterioro grave de la visión (al menos de un ojo) después de una neuritis óptica, el 17% quedaron con debilidad grave (con requerimiento de gran parte del día en cama), y después de una recaída de mielitis transversa, el 25% quedaron con discapacidad grave (y requirieron bastón para caminar). La edad es un factor importante para la recuperación de las recaídas (a menor edad, mejor recuperación). Además, el tipo, el tamaño y la localización de las lesiones en la RM, las manifestaciones clínicas específicas, así como la etnia (p, ej., afrodescendientes) y otros biomarcadores (aún en estudio) se han relacionado con recaídas más graves con mala recuperación. Es muy importante la adherencia al tratamiento indicado y los controles médicos correspondientes para disminuir el riesgo de padecer una recaída a futuro.

Puntos clave

- › Los datos demográficos y clínicos, la historia personal y los análisis de laboratorio son fundamentales para determinar el pronóstico de la enfermedad.
- › Aún es difícil predecir la actividad de la enfermedad en el corto, mediano y largo plazo en cada paciente individual.

Capítulo 5

Manejo de los síntomas en la NMOSD

Verónica A. Tkachuk

Dolor

¿Qué es el dolor neuropático?

Se denomina así al dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (sistema que procesa la información acerca del dolor, tacto, temperatura y posición), el cual puede verse afectado en pacientes con NMOSD.

¿Cómo se manifiesta el dolor neuropático en pacientes con NMOSD?

El 85% de los pacientes presentan dolor de origen neuropático. Las áreas más afectadas son alrededor del tórax y la cintura, a lo largo de las piernas, o en la espalda. Es frecuente que estos pacientes presenten también trastornos sensitivos en simultáneo con el dolor, sensaciones displacenteras o de calor en dichas áreas. Muchas veces estos pacientes tienen su correlato con lesiones medulares en resonancia magnética, o padecieron una mielitis antes. Es importante aclarar que la intensidad del dolor no tiene relación con la presencia o no de AQP4 en suero ni con la gravedad de la enfermedad que transita (número de recaídas y duración de la enfermedad, entre otros factores).

¿El prurito o “picazón” es una forma de dolor neuropático?

Sí, es un síntoma muy característico típico de la enfermedad, informado en 27% a 64% de los pacientes. Puede ocurrir antes, durante y, en ocasiones, luego de un brote de mielitis.

¿Cómo se trata el dolor neuropático en la NMOSD?

Muchas veces, cuando el dolor aparece durante un brote, el tratamiento agudo de este (véase el capítulo 7) suele mejorar o aliviar el dolor. Si, en cambio, el síntoma se establece en forma crónica, existen diferentes fármacos que han demostrado beneficios. En la mayoría de los estudios, estos fármacos se probaron en pacientes con otras enfermedades como, por ejemplo, esclerosis múltiple, y los resultados se han trasladado a la NMOSD. También se han utilizado tratamientos no farmacológicos en el manejo del dolor neuropático de origen central, como la actividad aeróbica regular, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y estimuladores a nivel medular.

Espasmos tónicos

¿A qué llamamos “espasmo tónico”?

Se denomina así a cualquier contracción muscular involuntaria, exagerada y persistente, que puede afectar a los músculos voluntarios. Son muy frecuentes en la NMOSD.

¿En qué consisten los espasmos tónicos?

Están presentes en el 20% a 40% de los pacientes con NMOSD, sobre todo en quienes tienen lesiones medulares. Ocurren semanas a meses después del brote, aunque, en ocasiones, pueden presentarse como debut durante la recaída. Afectan mucho la calidad de vida, y se encuentran dentro de los síntomas más molestos.

¿Cómo se tratan los espasmos tónicos?

Existen diversas medicaciones disponibles para tratar estos síntomas que, si bien no son específicas para NMOSD, han demostrado su utilidad a la hora de mejorar los espasmos.

Su médico será quien determine si amerita tratamiento en su caso.

Espasticidad

¿Qué es la espasticidad?

Es un aumento anormal en el tono muscular secundario a lesiones que afectan las fibras nerviosas que descienden a través de la médula.

Consta de dos componentes: uno tónico (rigidez con menor movimiento de la extremidad) y uno fásico (contracciones). Aproximadamente el 52% de los pacientes con NMOSD tienen espasticidad. Este síntoma puede causar dolor, limitar el rango de movimiento y predisponer a lesiones en la piel, e incluso infecciones.

¿Cómo se trata la espasticidad?

Existen abordajes terapéuticos disponibles para tratarla, según el grado de espasticidad y su gravedad. El médico seleccionará el más adecuado para cada paciente. Dichas terapias también se utilizan en el tratamiento de otras enfermedades neurológicas.

Disfunción vesical, intestinal y sexual

¿Existe disfunción de la vejiga en NMOSD?

Sí, es un síntoma frecuente que afecta la calidad de vida.

En algunas series se ha informado disfunción de la vejiga (disfunción vesical) hasta en un 78% de los pacientes. Puede ocurrir independientemente de la presencia de otros síntomas y limitar situaciones de la vida cotidiana como, por ejemplo, trasladarse, viajar o vestirse. Además, conlleva riesgo de infecciones del tracto urinario, úlceras en la región sacra y permanencia prolongada hospitalaria, según el caso.

¿En qué contexto un paciente con NMOSD puede tener disfunción vesical?

En general, se presenta luego de una lesión medular. En estos casos, puede haber un período inicial de retención urinaria (el paciente no puede vaciar toda la orina de su vejiga). Esta retención puede ser aguda, es decir, una incapacidad repentina para orinar; o crónica, una incapacidad gradual para vaciar completamente la vejiga de la orina. Luego, con el correr del tiempo, puede seguir un período de aumento de la frecuencia

urinaria, urgencia (experiencia repentina e inesperada de una necesidad inmediata de orinar), mayor frecuencia nocturna e incontinencia. Los pacientes pueden tener ambos componentes (retención e incontinencia) y, en ocasiones, puede mejorar con el correr de los días o semanas.

¿Cómo se trata la disfunción de la vejiga en la NMOSD?

En una primera instancia, se puede limitar el consumo de líquidos y realizar ejercicios pélvicos. Si de esa manera no se logra el control de los síntomas, se puede recurrir a tratamiento con fármacos que muchas veces son de gran utilidad a la hora de mejorar el cuadro. Siempre es conveniente que su médico analice qué tratamiento es el mejor para su caso.

¿Existe disfunción intestinal en la NMOSD?

La disfunción intestinal es un síntoma común en NMOSD y afecta aproximadamente al 78% de los pacientes. Se suele manifestar con estreñimiento y, en ocasiones, con incontinencia fecal.

¿Cómo se trata la disfunción intestinal en la NMOSD?

En la práctica se suele iniciar con incremento de fibras en la dieta, laxantes, estimulantes o procinéticos (fármacos que estimulan la contracción del músculo intestinal) y emolientes. En casos graves o complejos se puede indicar la neuroestimulación. En pacientes que no responden a los medicamentos, podría ser necesaria una intervención quirúrgica. Es importante que su médico analice su caso.

¿Existe disfunción sexual en la NMOSD?

La disfunción sexual es muy frecuente en pacientes con NMOSD, y afecta aproximadamente al 43% de mujeres y 75% de hombres sexualmente activos.

¿Cómo se trata la disfunción sexual en la NMOSD?

No existen tratamientos específicos para la NMOSD en relación con este aspecto; existen algunos fármacos por vía oral que podrían ofrecer beneficio en disfunción eréctil en los hombres o la falta de deseo sexual en las mujeres. En estos casos, es importante el abordaje multidisciplinario de los síntomas.

Fatiga

¿A qué llamamos fatiga?

La fatiga suele definirse como el sentimiento de falta de energía y motivación, que puede ser física, mental o ambas. Se asocia con cansancio y los pacientes se sienten exhaustos y débiles.

La fatiga es un síntoma subjetivo, difícil de explicar y de medir. Puede ser complicado para los demás poder apreciar y comprender cuán fatigado se puede sentir un paciente, a pesar de que no parezca tener limitaciones físicas.

¿Es frecuente la fatiga en pacientes con NMOSD?

La fatiga es un síntoma frecuente en la NMOSD y afecta a aproximadamente el 70% de los pacientes. Se asocia con mala calidad de vida, depresión y dolor. La causa de este síntoma en esta patología se conoce poco; es probable que estén implicadas algunas áreas, pero los estudios no han sido suficientemente específicos.

La fatiga puede ser física, mental, por mala calidad de sueño, y manifestarse como trastornos del ánimo. La fatiga física es la más frecuente.

Cuando la fatiga es secundaria a una recaída, el organismo necesita recuperarse desde el punto de vista funcional, y con el correr del tiempo la fatiga puede mejorar o desaparecer por completo.

Cuando la fatiga es propia de la enfermedad, puede ser secundaria a alteraciones del sueño, a trastornos del ánimo (depresión, frustración, enojo y cambios del humor) o a medicamentos (sobre todo con los que tienen a la fatiga como efecto adverso).

¿La actividad física incrementa la fatiga?

Luego de transitar un tiempo en la enfermedad, muchos pacientes con NMOSD comienzan a interpretar qué actividades les genera un aumento o disminución de la fatiga. Mientras que para algunas personas el ejercicio físico empeora el nivel de fatiga, otros informan beneficios al realizarlo. En relación con la actividad física, es importante pensar en metas y realizarla por etapas para evitar la aparición de este síntoma.

¿Cómo se aborda el tratamiento de la fatiga en la NMOSD?

En la práctica clínica, el primer paso es identificar la causa de la fatiga para iniciar un tratamiento más dirigido. El abordaje correcto de los trastornos del sueño o del ánimo pueden ser muy beneficiosos. Si el paciente está recibiendo un exceso de medicación que puede provocar sedación, la rotación o disminución de la medicación puede ser una alternativa.

Las intervenciones no farmacológicas como la actividad física (p. ej., iniciar ejercicio aeróbico liviano o gimnasia acuática) puede ser de utilidad. En todos los casos, debe ser su médico quien le sugiera qué tratamiento es más recomendable en su caso.

A continuación, se brindan algunas pautas para el manejo de la fatiga en la NMOSD:

- **Descansar:** prestar atención al llamado que nos hace nuestro cuerpo implica descansar antes que la energía se agote. ¡Tomar descansos durante el día puede ser de gran utilidad!
- **Sueño:** es fundamental un descanso nocturno adecuado. Si el dolor o la incontinencia lo están perturbando, se recomienda consultar con el neurólogo. Es de ayuda moderar el consumo de cafeína y meditar. ¡Las técnicas de relajación pueden ayudar!
- **Actividades diarias:** planificar y ordenar las actividades desde el inicio del día; comunicar a los demás nuestras metas, y pedir ayuda cuando sea necesario.
- **Comidas:** planificar el menú de la semana, realizar compras semanales o quincenales para evitar salir de compras múltiples veces, anotar el listado de ítems, aceptar ayuda de quienes nos rodean. Considerar la posibilidad de realizar las compras en línea y optar por comidas precocidas y recetas sencillas.
- **Trabajo:** los descansos son fundamentales para recuperar energías y realizar las tareas con eficiencia, para reservar energía. Se debe tener en cuenta el tiempo de viaje al trabajo y buscar alternativas, como el teletrabajo.
- **Actividades recreativas:** es bien conocido que los hobbies, intereses y pasatiempos contribuyen al tan buscado equilibrio diario.

Trastornos del sueño

¿Qué tipos de trastornos del sueño pueden presentarse en la NMOSD?

Se pueden observar una variedad de trastornos del sueño en la NMOSD. Como se mencionó cuando se enumeraron los síntomas, la narcolepsia (somnolencia extrema durante el día y ataques repentinos de sueño) y la hipersomnolencia pueden presentarse en forma aguda en pacientes con recaídas que afectan el área del cerebro que coordina el ritmo sueño-vigilia. Estos síntomas pueden mejorar notablemente con el tratamiento agudo (véase el apartado sobre tratamiento agudo). En otros casos, pueden perdurar en el tiempo y llevar a una narcolepsia crónica, con hipersomnia diurna debido a disminución de los niveles de orexina (péptido que interviene en la regulación del apetito y del sueño).

Algunos pacientes pueden presentar, además, apneas del sueño (la respiración se pausa por algunos segundos y vuelve a comenzar de manera repentina) o síndrome de piernas inquietas (necesidad imperiosa de mover las piernas).

¿Cómo se aborda el tratamiento de los trastornos de sueño en la NMOSD?

En el caso de narcolepsia se instale por una recaída, se deberá tratar. En aquellos pacientes que tengan un cuadro crónico, se puede plantear el abordaje con terapias farmacológicas según recomiende su médico. Si el paciente presenta apnea del sueño, existen dispositivos que ayudan a mejorar la apertura de la vía aérea y, por lo tanto, tratar los síntomas relacionados. En el caso de síndrome de piernas inquietas, existen tratamientos específicos indicados para esta patología. Se recomienda evaluar las alternativas de tratamiento con su médico.

Trastornos del ánimo y cognitivos

¿Los pacientes con NMOSD pueden tener trastornos del ánimo y cognitivos?

Diversos estudios han demostrado que la depresión y la disfunción cognitiva son más prevalentes en NMOSD que en pacientes sin la patología. No queda claro si estos síntomas se deben a una disfunción neurológica

por daño cerebral o si son secundarios a la carga emocional que presentan los pacientes con esta enfermedad, debido al gran compromiso funcional y el impacto psicológico que puede ocasionar el momento del diagnóstico de una enfermedad crónica.

¿Cómo se diagnostican los trastornos del ánimo y cognitivos en pacientes con NMOSD?

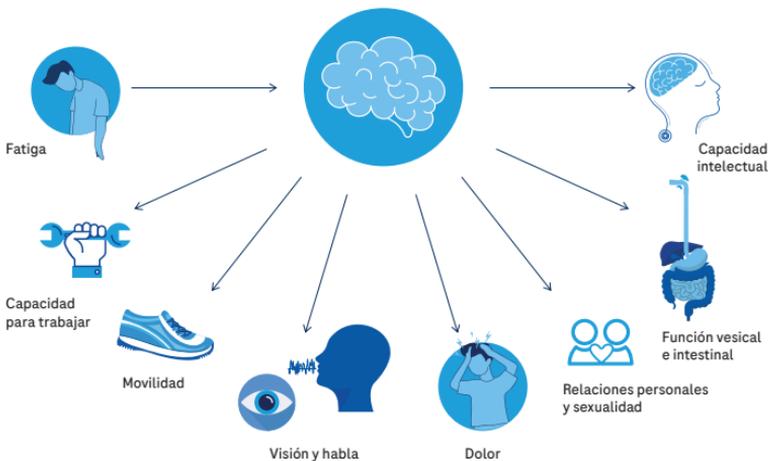
Se sugiere realizar evaluaciones cognitivas periódicas, según lo que indique su médico tratante, que incluyan testeos de síntomas relacionados con la esfera anímica, tanto depresión como ansiedad.

¿Cómo se aborda el tratamiento de los trastornos del ánimo y cognitivos en pacientes con NMOSD?

El trabajo multidisciplinario con profesionales de las áreas de psicología, neuropsicología y psiquiatría es fundamental. Se recomienda que su neurólogo tenga contacto permanente con estas áreas para lograr un intercambio fluido y enriquecedor (figura 3).

Además, es fundamental en la rehabilitación cognitiva, en ocasiones también mediante la complementación con ejercicio aeróbico como parte del tratamiento.

Figura 3. Trabajo multidisciplinario en pacientes con NMOSD



Puntos clave

- › El abordaje de los síntomas de la esfera anímica ayuda a los pacientes con NMOSD a afrontar mejor sus síntomas físicos, participar en su propio cuidado, y tener más control de su vida, así como mayor adherencia a los programas de rehabilitación.
- › La discapacidad residual producto de las recaídas y los síntomas crónicos que eso conlleva tiene un impacto muy grande en la calidad de vida de los pacientes con NMOSD. Estos pueden persistir por largos períodos, solaparse unos con otros y afectar la vida cotidiana.
- › Una mirada holística y un abordaje multidisciplinario es la mejor manera de iniciar el tratamiento correcto.

Capítulo 6

Situaciones especiales y su manejo

Verónica A. Tkachuk

Embarazo y lactancia

¿Puede una paciente con NMOSD quedar embarazada?

Sí, una paciente con diagnóstico de NMOSD puede quedar embarazada. Se debe tener en cuenta que el embarazo en NMOSD es considerado de alto riesgo.

A diferencia de lo que ocurre en la esclerosis múltiple, en la cual existe una baja posibilidad de tener recaídas durante los meses de embarazo, en la NMOSD sucede lo contrario. Hay estudios que indican que las recaídas pueden incrementarse durante esos nueve meses y en el período posparto. Este riesgo aumenta aún más si la enfermedad está muy activa o la paciente no recibe tratamiento.

Debido a la gravedad potencial de las recaídas, con el riesgo de secuelas importantes, el neurólogo evaluará en cada caso en particular la necesidad de suspender, rotar o continuar con el tratamiento a largo plazo que estaba recibiendo la paciente antes que quedar embarazada.

Hasta la fecha no existe evidencia que indique que el estado seropositivo o negativo de AQP4 pueda tener alguna repercusión en el embarazo de la paciente con NMOSD.

Es fundamental plantear el deseo de maternidad con su neurólogo en forma temprana, incluso en la etapa de diagnóstico de la enfermedad. De esta manera, se determinará el momento óptimo para la concepción, realizar un balance de riesgos y beneficios, y considerar la mejor elección respecto al tratamiento.

Es de vital importancia el trabajo en equipo entre profesionales de obstetricia, ginecología, neurología y neonatología para tomar cuidados adicionales y lograr un embarazo controlado.



¿Se puede transmitir la enfermedad a la descendencia?

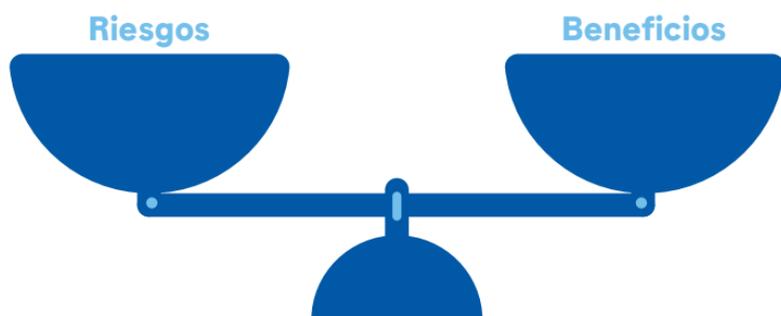
La NMOSD es una enfermedad poco prevalente, esporádica, y sólo el 3% de los casos se consideran familiares. No es una enfermedad hereditaria.

¿Qué sucede con la enfermedad durante el embarazo? ¿Se suspende el tratamiento?

Los cambios hormonales que se producen en las pacientes con NMOSD durante el embarazo hacen que exista un riesgo aumentado de presentar recaídas durante este período y luego de su finalización.

Algunas terapias crónicas que se utilizan a la hora de disminuir el riesgo de recaídas podrían ser nocivas para el feto. Ante la condición de embarazo, en algunos casos: el neurólogo deberá decidir la continuidad

o suspensión del tratamiento. En cada caso, la decisión deberá tomarse de forma individual, según el tratamiento en uso.



Evaluar los riesgos y beneficios

¿Qué sucede si se produce una recaída durante el embarazo?

La mayoría de las recaídas en NMOSD son graves y requieren tratamiento para disminuir el riesgo de secuelas posteriores.

Existen múltiples alternativas terapéuticas por vía intravenosa destinadas a disminuir la secuela luego de un brote. En caso de ser requerido, su médico evaluará cuál es la mejor alternativa para usted.

¿Existe alguna recomendación especial respecto al momento del parto o cesárea?

La anestesia peridural y epidural son formas seguras y habituales para controlar el dolor: no están contraindicadas. No han demostrado asociarse con aumento del riesgo de recaídas.

El parto se puede realizar tanto por vía vaginal como por cesárea, según las necesidades y preferencias de cada mujer y las indicaciones del obstetra.

¿Existe riesgo de tener una recaída luego del parto o cesárea?

Sí, luego de producido el parto aumenta el riesgo de tener una recaída. Si la paciente no pudo continuar con el tratamiento durante el embarazo, este es el momento de reanudarlo, con tratamientos que se pueden utilizar durante la lactancia. Es importante que el neurólogo le

indique cuál de las terapias es la apropiada, ya que no todas se podrían utilizar en esta etapa.

¿Existe riesgo de complicaciones en el recién nacido?

Existen pocos trabajos de investigación al respecto, pero uno de los más importantes concluyó que aumenta el riesgo de parto prematuro, sobre todo en mujeres con actividad alta de la enfermedad antes y durante los meses de embarazo.

¿Se puede llevar a cabo la lactancia teniendo NMOSD?

Existen terapias crónicas que podrían utilizarse en la lactancia y, de esta manera, reducir el riesgo de tener una recaída.

Es importante tener en cuenta que, con ciertos tratamientos utilizados durante el embarazo, se debe monitorizar la inmunidad del recién nacido. Aquí es fundamental el quehacer del equipo interdisciplinario junto con neonatología para controlar ciertos parámetros en relación con ese aspecto de vital importancia.

Puntos clave

- › En una paciente embarazada y con NMOSD aumenta el riesgo de recaídas durante y en el posparto, con riesgo de tener complicaciones. Las recaídas pueden tratarse con diversas alternativas terapéuticas, según el caso.
- › Se deberá analizar en forma individualizada la continuidad de los tratamientos crónicos durante el embarazo y la lactancia, según cuál sea la terapia y las consideraciones particulares en relación con la paciente.
- › Es fundamental planificar el momento del embarazo en mujeres con NMOSD. La elección del momento óptimo permitirá considerar la continuidad o suspensión del tratamiento a largo plazo y minimizar riesgos potenciales para la madre y el feto.

Aspectos nutricionales

¿Existe una dieta recomendada para NMOSD?

No existe una dieta exclusiva recomendada para pacientes con NMOSD. Antes de iniciar un abordaje nutricional específico, se deberá discutir los riesgos y beneficios con el profesional tratante.

Optimizar la dieta y nutrición puede contribuir a controlar o disminuir los efectos de la NMOSD en el organismo, así como también mantener una buena salud en general. Por ejemplo: el consumo en exceso de sodio puede ser perjudicial, ya que promueve la inflamación y puede empeorar la NMOSD. Algunas recomendaciones para la dieta en pacientes con NMOSD son las siguientes:

- Mantener una dieta balanceada y variada.
- Limitar la ingesta de grasas trans, saturadas y colesterol, azúcar agregada, sal y alcohol.
- Aumentar la ingestión de ácidos grasos omega 3 (pescados y aceite de oliva).
- Ingerir cantidades adecuadas de frutas y verduras.
- Consumir alimentos con alto contenido de fibras.

¿Es útil conocer niveles de vitamina D?

Estudios recientes han demostrado el papel importante que cumple la vitamina D en el sistema inmunitario.

A pesar de que no se ha estudiado de manera específica en NMOSD, mantener niveles adecuados de la misma podría tener un efecto beneficioso.

¿Es útil incorporar suplementos dietarios o vitamínicos?

Los suplementos contienen moléculas que pueden ser beneficiosas o peligrosas para la salud.

Algunos pueden tener componentes que pueden promover la inflamación y activar el sistema inmunitario (p. ej., los que contienen equinácea). Existen suplementos que pueden causar efectos adversos relacionados con toxicidad de diferente gravedad, desde sedación hasta fallo renal o hepático. Algunos, incluso, pueden interferir con el metabolismo de los fármacos que recibe el paciente para el tratamiento, agudo o crónico, de la NMOSD.

Punto clave

- › Es importante que su médico tratante, junto a un equipo multidisciplinario y especialistas en nutrición, decidan de manera conjunta la incorporación de suplementos o complejos vitamínicos.

Vacunación

¿Puede un paciente con NMOSD recibir vacunas?

Sí, el paciente con NMOSD puede recibir vacunas. Siempre se deberá evaluar en cada caso particular qué vacunas puede recibir y cuál es el momento óptimo para hacerlo. Deberán sopesar riesgos y otras comorbilidades que presente el paciente, y siempre será una indicación médica.

NMOSD en edad pediátrica

¿La NMOSD puede presentarse en edad pediátrica?

A pesar de que la mayoría de los pacientes reciben el diagnóstico en la edad adulta (con los primeros síntomas 30 a 40 años), la NMOSD se puede presentar a cualquier edad.

Los datos actuales sugieren que aproximadamente el 3% de los pacientes con NMOSD pueden tener sus primeros síntomas en edad pediátrica o adolescencia.

Puede comprometer a niños y niñas, pero, al igual que en la población adulta, las niñas se ven más afectadas que los niños, con una relación 5:1 o mayor.

El sistema inmunitario está en desarrollo durante la niñez, y puede verse influenciado por muchas interacciones con el ambiente.

Mientras que los mecanismos que dan lugar a la enfermedad pueden ser similares en adultos y niños, los síntomas y tratamientos pueden ser muy diferentes.

¿Cuáles son los síntomas de la NMOSD en edad pediátrica?

Los niños con diagnóstico de NMOSD suelen presentar síntomas neurológicos de instalación aguda que aparecen en el transcurso de horas o días. Estos brotes pueden incluir síntomas de dolor de espalda, cuello o retroocular. Algunos niños pueden presentar síntomas tales como:

- Debilidad o torpeza de brazos y piernas.
- Confusión o letargo.
- Malestar estomacal, náuseas, vómitos o hipo.
- Fiebre o convulsiones.
- Espasmos musculares.
- Dolor de cabeza.

¿Cómo se diagnostica NMOSD en edad pediátrica?

Al igual que en adultos, la NMOSD en niños se diagnostica por una combinación de estudios de laboratorio y síntomas, con resonancia con lesiones en nervio óptico, médula espinal o cerebrales.

Aproximadamente dos tercios de los niños con NMOSD pueden tener serología positiva para anticuerpos AQP4, aunque, en algunas ocasiones, al inicio de la enfermedad estos pueden no estar presente y aparecer años más tarde.

La distribución de las lesiones en resonancia puede ser diferente a la de los adultos.

¿Las recaídas en NMOSD pediátrica son iguales a la de los adultos?

La repercusión funcional de las recaídas en niños puede ser mayor que en adultos. Además, pueden tener asociados otros trastornos sistémicos, como alteraciones de la presión arterial, o aumento o disminución de la frecuencia cardíaca. Algunos pacientes presentan niveles anormales de sodio en sangre durante el brote.

Lo más importante para tener en cuenta en el manejo de la NMOSD pediátrica es:

- Evitar las recaídas.
- Tener un diagnóstico rápido y de certeza.
- Instaurar un tratamiento de forma temprana y correcto.

De esta manera, se intenta evitar la discapacidad a largo plazo, lograr un buen manejo de los síntomas en el día a día y mejorar la calidad de vida.

¿Cuál es el tratamiento de la NMOSD en edad pediátrica?

Existen múltiples alternativas terapéuticas para el tratamiento de las recaídas. Como los corticoides por vía intravenosa, la plasmaféresis y las inmunoglobulinas también por vía intravenosa (IVIG). El médico evaluará cuál es la mejor alternativa para cada paciente.

Al igual que en edades mayores, es de suma importancia prevenir brotes en niños y niñas con NMOSD y, para lograr ese objetivo, su médico le indicará algún tratamiento modificador de enfermedad disponible. Existen ensayos clínicos en curso que evalúan las respuestas de diferentes tratamientos en edades pediátricas.

Capítulo 7

Tratamiento de la NMOSD

Verónica A. Tkachuk

¿En qué consiste el tratamiento de la NMOSD?

En el tratamiento de la NMOSD hay diferentes instancias:

- Tratamiento del primer episodio en forma temprana y apropiada.
- Elección de un tratamiento a largo plazo para evitar la posibilidad de tener otra recaída.
- Manejo de los síntomas posteriores a la recaída y rehabilitación.
- Minimización de las condiciones que pudieran predisponer a futuras recaídas.

Tratamiento agudo

¿Qué es el tratamiento agudo?

El tratamiento agudo es el que se inicia en el momento en el cual el paciente presenta una recaída o un brote.

¿Cómo se tratan las recaídas?

En muchos casos, el primer episodio o recaída de NMOSD motiva al primer acercamiento con un neurólogo y, en la mayoría de los casos, la atención se realiza por guardia.

Los esteroides o corticoides a dosis altas y por vía intravenosa suelen ser el primer tratamiento indicado. El médico debe evaluar la mejor opción para cada caso.

Los esteroides disminuyen la inflamación a nivel del sistema nervioso central, en un intento por detener la acción del sistema inmunitario.

Es importante que el médico tenga en cuenta otras patologías

concomitantes que pudiera tener el paciente, y evaluar los riesgos y beneficios de la intervención, ya que pueden empeorar ciertas condiciones clínicas, como aumento de los niveles de glucosa en sangre, trastornos dermatológicos y elevación de la presión arterial, entre otros.

Este tratamiento se puede administrar de forma ambulatoria en el hospital de día o durante una internación en sala, según el caso. El médico evaluará cuál es la mejor alternativa en cada caso.

¿Qué pasos seguir si el primer tratamiento de la recaída no es efectivo?

Algunos pacientes con recaídas de NMOSD no responden bien al tratamiento con corticoides.

Si el tratamiento con estos fármacos no evidencia una mejoría de los síntomas de la recaída, o si incluso los síntomas progresan, se continúa con otro tratamiento “de rescate”, que es la plasmaféresis. Este procedimiento se basa en remover de la sangre a los anticuerpos que causan el daño (AQP4) y otros factores solubles.

Se realiza a través de un catéter intravenoso y se utiliza una técnica específica mediante la cual se extrae la sangre del cuerpo, las células se separan del plasma, y luego retorna al organismo. En algunos casos, el procedimiento se lleva a cabo en sala general, otros en unidad cerrada, según lo que considere su médico tratante. Es importante que se realice de inmediato luego de finalizado el primer tratamiento, ya que cuanto antes se inicie, mayor será la posibilidad de obtener un resultado favorable.

El tiempo total que demora este tratamiento es de por lo menos 10 días, luego del cual se reevaluará la respuesta en el paciente.

Las posibles complicaciones de este procedimiento, aunque infrecuentes, son las reacciones alérgicas, la hipotensión arterial, infecciones, hemorragias y trastornos de la coagulación.

¿Se puede realizar plasmaféresis como primer tratamiento de la recaída?

Sí, en algunos centros donde este procedimiento está rápidamente disponible, o en el caso de pacientes que se presenten con síntomas graves como, por ejemplo, mielitis con gran compromiso funcional dada

su extensión a nivel medular. Su médico evaluará cual es la mejor alternativa para usted.

Otra situación en la que se indica la plasmaféresis de inicio es cuando el paciente tuvo una recaída previa y respondió de manera favorable al tratamiento. En caso de que tenga una segunda recaída, su médico podría iniciar el tratamiento con esta terapia.

¿Se puede utilizar corticoides y plasmaféresis al mismo tiempo en una recaída?

Pueden administrarse ambas terapias. Su médico evaluará cuál es la mejor alternativa para usted.

¿Es necesario recibir corticoides por vía oral luego de terminado el tratamiento de la recaída?

En algunos casos, el médico decidirá continuar con el tratamiento con corticoides, a dosis ajustadas para cada paciente según la gravedad de la enfermedad o de la presencia de comorbilidades concomitantes. En estos casos, los corticoides se administran por vía oral durante un tiempo determinado en cada caso en particular. El profesional indicará cómo suspenderlo, siempre en forma gradual, y con supervisión.

Si los corticoides y la plasmaféresis no dan resultado, ¿existen otras alternativas para el tratamiento de la recaída?

Si, existen algunas alternativas con evidencia científica escasa como, por ejemplo, las inmunoglobulinas (proteínas que actúan como antiinflamatorios), que se administran por vía intravenosa.

Varias terapias se probaron durante los últimos años, sin una evidencia robusta en relación con su eficacia. Muchas otras se encuentran en fase de investigación, con el objetivo de aumentar la posibilidad de tener otras alternativas de tratamiento a la hora de mejorar la funcionalidad de los pacientes en el momento agudo.

Una vez que la primera recaída finalizó y los síntomas mejoraron, comienza el camino del paciente conviviendo con la NMOSD.

Tratamiento en el largo plazo

¿En qué consiste el tratamiento a largo plazo en NMOSD?

Todo paciente que reciba el diagnóstico de NMOSD deberá iniciar una terapia crónica.

El objetivo del tratamiento a largo plazo es reducir o prevenir la aparición de recaídas, que causarán un empeoramiento de los síntomas o secuelas nuevas que, a su vez, llevarán a un acúmulo de discapacidad. Hoy en día se han ampliado las herramientas terapéuticas entre las cuales seleccionar la terapia crónica, con la posibilidad de elegir entre diferentes vías de administración, mecanismos e inicio de acción. esta multiplicidad de opciones permite también personalizar más aun el tratamiento a largo plazo.

Existen nuevas terapias aprobadas en los últimos años que han demostrado ser eficaces y seguras en estudios controlados en pacientes con NMOSD, sobre todo en aquellos que son seropositivos para AQP4.

¿Existe alguna terapia crónica de elección para el inicio del tratamiento?

A pesar de contar con diferentes opciones a la hora de seleccionar la terapia, aún no está claro si una terapia es más eficaz que otra, y no existe una recomendación puntual para iniciar. Lo que sí es claro es que se debería comenzar con una de las opciones y monitorizar de cerca los resultados en la evolución del paciente. Los pacientes con serología positiva para AQP4 podrían utilizar las terapias nuevas que han demostrado ser efectivas en este subgrupo de pacientes seropositivos. Su médico evaluará cuál es el tratamiento indicado para usted.

¿Cuáles son los tratamientos a largo plazo que suelen indicarse?

Desde hace varios años, y ante la escasez de ensayos clínicos específicos para pacientes con NMOSD, se han utilizado terapias inmunosupresoras, con base en la experiencia y los resultados beneficiosos en otras enfermedades autoinmunitarias como, por ejemplo, enfermedades reumatológicas o inflamatorias intestinales.

Estos fármacos, si bien no son específicos para la NMOSD, han demostrado su beneficio en pacientes con esta patología, pero la mayoría de la

evidencia científica proviene de estudios retrospectivos no controlados. En líneas generales, son tratamientos inmunosupresores que intentan detener el ataque por parte del sistema inmunitario.

En la mayoría de los casos, la vía de administración es oral, aunque hay algunos que se administran por vía intravenosa, con variación también en la frecuencia de las tomas o infusiones.

Pueden presentar efectos adversos, que dada la vasta experiencia en su utilización son bien conocidos como, por ejemplo, intolerancia gástrica, disminución del recuento de glóbulos blancos, reacciones alérgicas, mayor riesgo de infecciones y neoplasias, entre otros.

El paciente con NMOSD deberá informar a su neurólogo toda vez que se le indique o administre otra medicación a lo largo del seguimiento, para evitar interacciones con su terapia crónica por la NMOSD.

¿Existen terapias a largo plazo específicas para pacientes con NMOSD?

Si, uno de los avances científicos más recientes en el tratamiento crónico de NMOSD se relaciona con la aprobación de fármacos nuevos específicos para pacientes con esta patología.

Estas terapias se aprobaron luego de realizar ensayos clínicos controlados, multicéntricos, en poblaciones de pacientes con NMOSD y serología positiva para AQP4 y, en algunos casos, pacientes con serología negativa seronegativos.

Se trata de anticuerpos monoclonales cuyo mecanismo de acción se vincula con un objetivo específico dentro de la fisiopatología de la enfermedad, que es la cascada del complemento, citocinas inflamatorias como la interleucina 6 y receptores de células B como el CD19.

La vía de administración, en algunos casos, es intravenosa y, en otros, subcutánea.

Estos fármacos demostraron tener un mejor perfil de seguridad y menos efectos adversos que las terapias inmunosupresoras antes mencionadas que suelen utilizarse para NMOSD.

Su eficacia demostró ser mayor en pacientes con serología positiva para AQP4, por lo que este subgrupo sería el más beneficiado con la administración de estos fármacos.

De todas formas, cada paciente es particular y la decisión terapéutica deberá evaluarse en cada caso, según la disponibilidad, el perfil de eventos adversos, el pronóstico y la voluntad de cada paciente.

¿El tratamiento crónico seleccionado puede fallar?

Aún no se estableció cuándo considerar “falla del tratamiento”, aunque sí se tiene en claro que, si un paciente se encuentra en tratamiento por un lapso mínimo de 6 meses y vuelve a tener una recaída, quizás sea conveniente considerar otra alternativa a la terapia que estaba recibiendo; por ejemplo, un fármaco con otro mecanismo de acción. Su médico evaluará la mejor alternativa para usted.

¿Qué estudios complementarios deberán realizarse antes de iniciar un tratamiento a largo plazo?

Antes de iniciar un tratamiento a largo plazo su médico le indicará realizar estudios de laboratorio que incluyen una rutina general, serologías para VIH y otros virus, serología para sífilis (VDRL) y determinación de los niveles de inmunoglobulinas en sangre. Se recomienda también realizar una determinación de prueba de tuberculina (PPD) a fin de conocer el estado de inmunidad frente al bacilo de la tuberculosis. Es útil, además, realizar una radiografía de tórax.

Estos estudios se solicitan para minimizar la posibilidad de efectos adversos futuros luego de comenzar el tratamiento, así como también necesidad de vacunación si el calendario no estuviera completo.

¿Qué estudios complementarios deberán realizarse durante el tratamiento a largo plazo?

Durante el tratamiento a largo plazo su médico, le solicitará estudios de rutina, cuya frecuencia y determinaciones dependerá de cuál sea el tratamiento que esté recibiendo.

La realización de resonancia magnética de cerebro y médula depende de la indicación médica, según corresponda. Se recomienda realizar

control y seguimiento anuales. Es necesario que se sigan las especificaciones determinadas por el neurólogo, a fines de mitigar el riesgo de complicaciones que, de ocurrir, serán abordadas en tiempo y forma.

Tratamiento no farmacológico

¿Por qué iniciar rehabilitación en NMOSD?

Cuando ocurre una lesión en el sistema nervioso central, se produce una pérdida o alteración, transitoria o permanente, de una función neurológica. Esto es lo que ocurre en la NMOSD, y es la base de la indicación de comenzar con un plan de neurorrehabilitación.

Diversos estudios han evaluado los efectos de los programas de rehabilitación interdisciplinaria y los programas específicos de ejercicio en pacientes con esclerosis múltiple. Se ha encontrado evidencia sólida a favor de la terapia con ejercicios en términos de fuerza muscular, tolerancia y movilidad. Muchos de estos abordajes se han extrapolado a su aplicación en pacientes con NMOSD demostrando su efectividad, pero aún hace falta mayor evidencia en este aspecto. Su médico evaluará su caso individual.

¿Cuáles son los objetivos de la neurorrehabilitación en la NMOSD?

Los objetivos de la neurorrehabilitación en la NMOSD se centran en alcanzar la adaptación, la compensación y la sustitución de la función afectada mediante estrategias, técnicas físicas y cognitivas, fármacos, programas integrales y biotecnología, entre otras herramientas.



¿Cuáles son las proyecciones de un programa de neurorrehabilitación de un paciente con NMOSD?

Cuando se plantea iniciar un programa de neurorrehabilitación se proyecta:

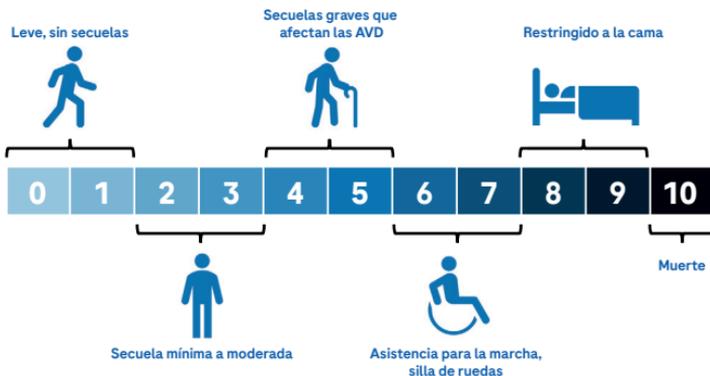
- Determinar los impedimentos que presenta el paciente en relación con las funciones neurológicas.
- Establecer estrategias para iniciar el programa de rehabilitación.
- Una vez puesto en marcha el plan: evaluar la efectividad de las intervenciones realizadas.

¿Cuáles son las herramientas disponibles para iniciar un programa de neurorrehabilitación en un paciente con NMOSD?

Para medir de manera objetiva los impedimentos existen herramientas y escalas que permiten determinar las funciones y sus déficits.

Algunas herramientas tienen que ver con estudios complementarios, como la resonancia magnética. Otras son escalas, como la Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, por su sigla en inglés), mediante la cual se establece un puntaje según la funcionalidad perdida, sobre todo en relación con la función motora. Además, se utilizan otras evaluaciones de funciones cognitivas y de independencia funcional (figura 4).

Figura 4. Escala expandida del estado de discapacidad



AVD: actividades de la vida diaria.

Adaptado de: Kurtze F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452.

Con respecto a los síntomas, se utilizan escalas específicas para establecer medidas de fatiga, dolor, visión, ánimo, funciones cognitivas y calidad de vida.

Es fundamental contar con intervenciones por parte de terapia ocupacional y talleres grupales de abordaje de ciertos objetivos, entre otras.

Puntos clave

- › El tratamiento a largo plazo en NMOSD contribuye a disminuir el riesgo de recaídas y evitar el acúmulo de discapacidad como consecuencia de estas.
- › Existen varias opciones disponibles para la terapia crónica, con diferentes vías de administración, mecanismos e inicio de acción.
- › Los objetivos de la neurorrehabilitación en NMOSD se orientan a mejorar la funcionalidad y las actividades del paciente, prevenir complicaciones, estimular la participación del paciente en actividades cotidianas, de recreación y sociales, y el manejo de los síntomas que se van presentando en el seguimiento de su enfermedad.
- › La mejor manera de alcanzar estas metas es establecer un abordaje multidisciplinario e integral que permita abarcar las diferentes disciplinas que se desarrollan en un programa de neurorrehabilitación.

Capítulo 8

Farmacovigilancia

¿Qué es un evento adverso?

Un evento adverso puede ser cualquier ocurrencia médica perjudicial, no deseada o desfavorable (un signo, un síntoma o una enfermedad) que puede ocurrir en un paciente a quien se le administró un producto farmacéutico, que tiene una asociación temporal con el producto administrado, y que no necesariamente tiene una relación causal con él.

Hay otras situaciones que también son de interés y brindan información importante sobre los productos farmacéuticos como, por ejemplo, el uso de medicamentos durante el embarazo o la lactancia, un error en el uso de la medicación, la exposición ocupacional, la sobredosis, el abuso y el mal uso, la falta de eficacia y las interacciones medicamentosas, entre otras.

¿Qué es la farmacovigilancia?

La Organización Mundial de la Salud define la farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades destinadas a identificar, evaluar, comprender y prevenir los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con el uso de medicamentos”; así, se facilita que los beneficios de los medicamentos superen a sus riesgos, maximizar su eficacia y minimizar los riesgos.

Esto es un trabajo en equipo entre pacientes, cuidadores, profesionales de la salud, distribuidores, la industria farmacéutica y las autoridades de salud.

¿Por qué es importante notificar los eventos adversos a la autoridad sanitaria?

La notificación de cualquier evento adverso ayuda a ampliar la información sobre los productos farmacéuticos y hacer que sean más seguros para todos.

Todos los días podemos descubrir algo nuevo sobre los productos farmacéuticos. Antes de salir al mercado, los productos farmacéuticos se prueban de manera exhaustiva en ensayos clínicos científicamente relevantes en un entorno controlado. Durante la comercialización, los medicamentos son utilizados por un número cada vez mayor de pacientes en el contexto de la vida real y por períodos prolongados. Las notificaciones recibidas en este contexto incrementan, mejoran y actualizan la información disponible sobre los productos farmacéuticos comercializados.

Con base en la evidencia recopilada de forma gradual, a través del proceso de farmacovigilancia, se actualiza de manera constante el perfil de riesgo-beneficio de cada producto farmacéutico durante el ciclo de vida de este. Así, es posible comprender cómo funciona en el mundo real en constante evolución.

Toda nueva información de seguridad que surge a través de este proceso se verá reflejada en las actualizaciones de los prospectos de los productos.

¿Cómo reconocer un evento adverso?

Si surge alguna preocupación ante un posible evento adverso, se recomienda consultar al personal médico, de enfermería o de farmacia, que serán quienes pueden ayudar a comprender mejor si realmente se trata de un evento adverso y a manejarlo de la mejor manera posible. Esto incluye todos los eventos adversos, tanto los que no están presentes en el prospecto como los que ya están descriptos en él. El prospecto incluye información sobre el uso seguro del medicamento, sus efectos adversos conocidos y cómo notificarlos¹.

¹ Todos los medicamentos tienen un prospecto que también puede consultarse en la página de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT): <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/basedat.asp>.

¿Qué es un error de medicación?

Es cualquier evento prevenible y no intencionado que pueda causar o conducir a un uso inadecuado de productos farmacéuticos, o bien un daño al paciente mientras el producto farmacéutico está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el cuidador.

Los errores pueden presentarse en cualquier etapa del circuito de manejo del producto farmacéutico:

- Prescripción.
- Preparación y dispensación.
- Logística y almacenamiento.
- Administración y monitoreo del paciente.
- Calidad y seguridad del producto.
- Etiquetado y empaque (nombre comercial).

¿Cuál es el papel del paciente en la consulta médica?

El papel activo de cada paciente en el manejo de su enfermedad, su tratamiento y su participación en las decisiones es relevante y contribuye a un tratamiento exitoso.

Es fundamental que, antes y durante la consulta médica, el paciente planifique y realice todas las preguntas respecto a la enfermedad y el tratamiento; consultar sobre las distintas opciones terapéuticas, los posibles efectos adversos, su reconocimiento y su manejo; así como verificar que comprendió claramente la forma de administración, la dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento indicado.

El paciente debe mencionarle a su médico otros medicamentos que esté recibiendo o enfermedades de base que tenga, a fin de evitar cualquier interacción que el tratamiento pudiera causar.

Es importante tener en cuenta estos aspectos y brindarle esta información al médico aún si no la solicita.

Todos los pacientes tienen derecho a notificar sospechas de eventos adversos.

El paciente, el cuidador, el médico o el proveedor de atención médica pueden notificar un evento adverso.

En general, para notificar un evento adverso, se puede:

- Informar al médico o proveedor de atención médica, quien podrá ocuparse de la notificación.
- Notificarlo de manera directa a la autoridad de salud.

En Argentina, la notificación se realiza a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT):

- Línea gratuita 0800-333-1234.
- Correo electrónico: responde@anmat.gob.ar o depto.snfvfg@anmat.gob.ar.
- Completando un formulario en línea disponible en el siguiente enlace: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>.

Llamar al laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento.

¿Qué información se puede incluir en la notificación?

- Al notificar un evento adverso, se recomienda informar:
- Datos sobre la persona que presentó el evento adverso (p. ej., edad y sexo).
- Descripción del evento adverso.
- Dosis y nombre del producto farmacéutico que se sospecha es responsable del evento adverso (nombre comercial y principio activo).
- Número de lote del producto farmacéutico (indicado en el envase) si estuviera disponible.
- Cualquier otro producto farmacéutico que el paciente reciba en forma simultánea (incluidos los medicamentos de venta libre, los productos a base de hierbas y los anticonceptivos).
- Cualquier otra condición médica relevante de la persona que presentó el evento adverso.

Bibliografía

- Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler.* 2016;22(2):185-192.
- Abboud H, Salazar-Camelo A, George N, et al. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol.* 2022;269:1786-1801.
- Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clin Prac.* 2008;4:404-412.
- Aizenberg I, et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):394-7.
- Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol.* 2009;256(2):287-288.
- Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé JL, Mehdaoui H, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Psychiatry.* 2018;89(4):346-351.
- Borisow N, Hellwig K, Paul F. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies. *EPMA J.* 2018;9(3):249-256.
- Cai H, Zhou R, Jiang F, Zeng Q, Yang H. Vaccination in neuromyelitis optica spectrum disorders: friend or enemy? 2022;58:103394.
- Calder PC. Fat chance of immunomodulation. *Trends Immunol Today.* 1998;19:244-247.
- Carnero Contentti E, Correale J. Association between infections, the microbiome, vaccination, and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2023;29(4-5):492-501.
- Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):208.

- 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(5):1260-1268.
- Carnero Contentti E, De Virgiliis M, Hryb JP, Gomez A, Morales S, Celso J, et al. Aquaporin-4 serostatus and visual outcomes in clinically isolated acute optic neuritis. *J Neuroophthalmol.* 201939(2):165-169.
- Carnero Contentti E, Lopez PA, Criniti J, Alonso R, Silva B, Luetic G, et al. Frequency of NMOSD misdiagnosis in a cohort from Latin America: Impact and evaluation of different contributors. *Mult Scler. Relat Disord.* 2023;29(2):277-286.
- Carnero Contentti E, Lopez PA, Criniti J, Pettinicchi JP, Cristiano E, Patrucco L, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio differs between MS and NMOSD at disease onset and predict disability. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103507.
- Carnero Contentti E, Lopez PA, Criniti J, Pettinicchi JP, Cristiano E, Patrucco L, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with optic neuritis related to NMOSD and MOGAD in distinct ethnic groups from Latin America. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;72:104611.
- Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinicchi JP, Criniti J, Pappolla A, Miguez J, et al. Assessing attacks and treatment response rates among adult patients with NMOSD and MOGAD: data from a nationwide registry in Argentina. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021;7(3):20552173211032334.
- Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinicchi JP, Pappolla A, Miguez J, Patrucco L, et al. What percentage of AQP4-ab-negative NMOSD patients are MOG-ab positive? A study from the Argentinean multiple sclerosis registry (RelevarEM). *Mult Scler Relat Disord.* 2021;49:102742.
- Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinicchi JP, Tkachuk V, Daccach Marques V, de Castillo IS, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with and without associated autoimmune diseases. *Neurol Sci.* 2023;44(5):1731-1737.

- Carnero Contentti E, Lopez PA, Rojas JI. Emerging drugs for the acute treatment of relapses in adult neuromyelitis optica spectrum disorder patients. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2022.
- Carnero Contentti E, Soto de Castillo I, Daccach Marques V, López PA, Antunes Barreira A, Armas E, et al. Application of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders in a cohort of Latin American patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:109-114.
- Carnero Contentti E. Is pruritus an indicator of aquaporin-positive neuromyelitis optica? *Mult Scler. Relat Disord* 2018;24(7):1007-1008.
- Carnero Contentti E., Eizaguirre MB, Lopez P. et al. Health-related quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder patients in an Argentinean cohort. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;59:103647.
- Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179:1634-1647.
- Collongues N, Alves Do Rego C, Bourre B, Biotti D, Marignier R, da Silva AM, et al. Pregnancy in patients with AQP4-Ab, MOG-Ab, or double-negative neuromyelitis optica disorder. *Neurology*. 2021;96(15):e2006-e2015.
- Collongues N, et. al. Pharmacotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorders: current management and future options. *Drugs*. 2019;79(2):125-142.
- Cree B, Bennett J, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1352-1363.
- Ferilli MAN, Paparella R, Morandini I, Papetti L, Figà Talamanca L, Ruscitto C, et al. Pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder: case series and literature review. *Life (Basel)*. 2021;12(1):19.
- Flanagan et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:483.

- Gombolay GY, Chitnis T. Pediatric neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(6):19.
- Gupta A, Sivaram A, Krishnan R et al. Urinary symptoms and bladder dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: evaluation with urodynamics and management. *J Neurosci Rural Pract.* 2020;11(2):245-249.
- Hajianfar H, Mirmossayeb O, Mollaghasemi N, Nejad VS, Arab A. Association between dietary inflammatory index and risk of demyelinating autoimmune diseases. *Int J Vitam Nutr Res.* 2022 [en prensa].
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S-1086S.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Eng J Med.* 2007;357:266-281.
- Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol.* 2020;11:501.
- Ikeda J, Kaseda Y, Namba T, Ochi M, Hayata M, Kohriyama T. Inpatient multidisciplinary rehabilitation intervention outcomes for neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective observational study. *Prog Rehabil Med.* 2016;1:20160007.
- Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):134.
- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation.* 2013;10:8.
- Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Pract Neurol.* 2019;19(3):187-195.
- Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(2):137-145
- Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Early indicators of relapses vs pseudorelapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(5):e269.
- Kim SH, et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating

- anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol*. 2013;9(1):36-42.
- Kim WB, Lee SY, Kim BR, Kim YJ. Rehabilitation of neuromyelitis optica: two CARE-compliant case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(41):e17465.
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. 2012;135(6):1834-49.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106-12.
- Liu et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica spectrum disorders: prevalence, clinical implications and treatment options. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017;17:90-102.
- Long Y, Liang J, Wu L, Lin S, Gao C, Chen X, et al. Different phenotypes at onset in neuromyelitis optica spectrum disorder patients with aquaporin-4 autoimmunity. *Front Neurol*. 2017;8:62.
- Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. Risk of relapse in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Recognition and preventive strategy. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102522.
- Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, Chitnis T, Fabian M, Katz Sand I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(3):154-170.
- Mealy MA, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):324-330.
- 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(4):e468.
- Nechemia Y, Moreh E, Weingarden H, Bloch A, Givon U, Vaknin-Dembinsky A, et al. Effectiveness of multi-disciplinary rehabilitation for patients with neuromyelitis optica. *J Spinal Cord Med*. 2016;39(3):311-6.

- Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, Woodhall M, Sousa F, Revis J, et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2016;86(1):79-87.
- Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. *Mult Scler*. 2016;22(11):1386-1396.
- Palace J, et al. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Practical Neurology* 2012;12:209-214.
- Palace J, Lin DY, Zeng D, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*. 2019;142:1310-1323.
- Pan J, Zhao P, Cai H, Su L, Wood K, Shi FD et al. Hypoxemia, sleep disturbances, and depression correlated with fatigue in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2015;21(7):599-606.
- Paolilo RB, Hachohen Y, Yazbeck E, Armangue T, Bruijstens A, Lechner C, et al. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: a multinational pediatric study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e837.
- Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. World-wide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *Neurology*. 2021;96(2):59-77.
- Paz ES, Maciel PMCT, D'Almeida JAC, Silva BYDC, Sampaio HAC, Pinheiro ADV, Carioca AAF, et al. Excess weight, central adiposity, and pro-inflammatory diet consumption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;54:103110.
- Pittock S, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(7):614-625.
- Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(2):89-102.
- Rivera VM, Hamuy F, Rivas V, Gracia F, Rojas JI, Bichuetti DB, et al. Status of the neuromyelitis optica spectrum disorder in Latin America. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103083.
- Rojas JI, Gracia F, Patrucco L, Alonso R, Carnero Contentti E, Cristiano E. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder

- testing and treatment availability in Latin America. *Neurol Res.* 2021;43(12):1081-1086.
- Seok JM, Choi M, Cho EB et al. Fatigue in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and its impact on quality. *PLoS ONE.* 2017;12(5):e0177230.
- Shosha E, Pittock SJ, Flanagan E, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: Interactions and management. *Mult Scler.* 2017;23(14):1808-1817.
- Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K, Jitprapaikulsan J, Sathukitchai C, Proyoonwiwat N. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;38:101506.
- Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K, Jitprapaikulsan J, Sathukitchai C, Proyoonwiwat N. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:115-121.
- Suo DM, Liu LL, Jia K, Zhang LJ, Li LM, Wang J, et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with neuromyelitis optica spectrum disorders: a pilot study. *J Rehabil Med.* 2019;51(9):692-697.
- Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol.* 2008;68:261-269.
- Tenembaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: a review and position statement on approach to work-up and diagnosis. *Front Pediatr.* 2020;8:339.
- Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et. al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):402-412.
- Weinshenker BG, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999;46(6):878-886.

- 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(2):177-89.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-15.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60(5):848-53.
- Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara Km Ogino M, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2016;22(10):1337-48.
- Yang TT, Wang L, Deng XY et al. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;380:256-261.
- Zhang Y, Zhang Q, Shi Z. et al. Sexual dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol*. 2020;338:577093.