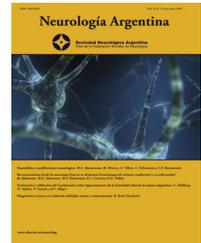




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo especial

Guía de práctica clínica: tratamiento agudo de las enfermedades inflamatorio-desmielinizantes del sistema nervioso central: esclerosis múltiple, espectro de la neuromielitis óptica, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedades asociadas a anticuerpos antiglicoproteína de la membrana del oligodendrocito, mielitis aguda y neuritis óptica. Elaborada por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes. Sociedad Neurológica Argentina

Javier P. Hryb^{a,b,*}, Darío Tavolini^c, Fátima Pagani Cassará^{d,e}, Berenice Silva^{f,g}, Juan Ignacio Rojas^{h,i}, Vladimiro Sinay^{e,j}, Verónica Tkachuk^{k,l}, Ricardo Alonso^g, Edgar Carnero Contentti^m, María Célida Ysrraelitⁿ, Leila Cohen^g, Roberto Rotta Escalante^o, Carolina Mainella^p, Alejandra Diana Martínez^{q,r}, Susana Liwacki^{s,t}, Geraldine Luetic^u, Santiago Bestoso^v, Guido Vázquez^{e,j}, Raúl Piedrabuena^t, Carlos Vrech^w, Marcos Burgos^x, Santiago Tizio^y, Agustín Pappolla^f, Amelia Alves Pinheiro^z, Susana Giachello^{aa}, Johana Bauer^{ab}, Analisa Manin^{ac}, Norma Deri^{ad}, Celia Pérez^{ae}, Sebastián Camerlingo^{af}, Lorena Mariela Cabrera^{ag}, Pablo A. López^m, Gisela Zanga^{ah}, Judith Diana Steinberg^r, Jimena Miguez^f, Miguel Jacobo^{ai}, Magdalena Casas^g, Luciana Grimanese Lazaro^g, Santiago Isa^{l,aj}, María Laura Menichini^{ak}, Cecilia Pita^{g,al}, Alfredo Laffue^{am}, María Celia González Vila^{an} y Andrés G. Barboza^{ao}

^a Consultorio de Neuroinmunología Clínica y Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Clínica Adventista Belgrano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c INECO Neurociencias Oroño, Rosario, Argentina

^d Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

^e Instituto de Neurociencias Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierhryb@gmail.com (J.P. Hryb).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2023.02.003>

1853-0028/© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

- ^f Hospital italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^g Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^h Hospital Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁱ Centro de Esclerosis Múltiple Buenos Aires CEMBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^j INECO, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^k Sección Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas «Jose de San Martín», Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^l Clínica de Enfermedades Desmielinizantes Accord/Unión Personal, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^m Unidad de Neuroinmunología, Departamento de Neurociencias, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁿ FLENI, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^o Policlínica Bancaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^p Hospital Español de Rosario, Rosario, Argentina
- ^q Hospital Nacional Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina
- ^r Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^s Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
- ^t Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina
- ^u Instituto Neurociencias de Rosario, Rosario, Argentina
- ^v Hospital Escuela « José F. de San Martín », Corrientes, Argentina
- ^w Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina
- ^x Servicio de Neurología, Hospital San Bernardo, Salta, Argentina
- ^y Hospital Español de La Plata, Buenos Aires, Argentina
- ^z Hospital San Martín de Paraná, Entre ríos, Argentina
- ^{aa} Asociación Lucha contra la Esclerosis Múltiple (ALCEM), Buenos Aires, Argentina
- ^{ab} Esclerosis Múltiple Argentina (EMA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^{ac} Sección de Neuroinmunología, CADENI, Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^{ad} Centro de Especialidades Neurológicas y Rehabilitación, CENyR, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^{ae} Hospital de agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^{af} Sanatorio Anchorena, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^{ag} Hospital Militar Campo de Mayo, Buenos Aires, Argentina
- ^{ah} Hospital Cesar Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^{ai} Hospital Regional Santiago del Estero, Santiago del Estero, Argentina
- ^{aj} Sanatorio de la Trinidad Mitre, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^{ak} Sanatorio Británico, Rosario, Argentina
- ^{al} INEBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^{am} Hospital Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ^{an} Hospital Central San Isidro, Buenos Aires, Argentina
- ^{ao} Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
 Recibido el 27 de noviembre de 2022
 Aceptado el 25 de febrero de 2023
 On-line el 1 de abril de 2023

Palabras clave:

Guías de práctica clínica
 Tratamiento de recaídas
 Encefalomiелitis diseminada aguda
 Esclerosis múltiple
 Espectro de la neuromielitis óptica
 MOGAD
 Mielitis aguda
 Neuritis óptica

R E S U M E N

Introducción: El tratamiento adecuado y a tiempo de las manifestaciones agudas de las enfermedades inflamatorias-desmielinizantes del sistema nervioso central incluyendo a la encefalomiелitis diseminada aguda, los síndromes desmielinizantes aislados (neuritis óptica, miелitis aguda), las recaídas de esclerosis múltiple, del espectro de la neuromielitis óptica y de la enfermedad asociada a anticuerpos antiglicoproteína de la mielina del oligodendrocito tiene implicancias en su pronóstico. Cada escenario clínico tiene su particularidad y su tratamiento distintos grados de evidencia.

Objetivos: Elaborar una guía de práctica clínica sobre el tratamiento agudo de las enfermedades inflamatorio-desmielinizantes del sistema nervioso central, basadas en la mejor evidencia disponible.

Métodos: Se conformó un equipo de elaboración de las guías entre los miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina. La metodología implementada fue de acuerdo con las recomendaciones establecidas por la Sociedad Neurológica Argentina, basadas en evidencia, con clasificación de esta y elaboración de las recomendaciones según el formato GRADE.

Conclusiones: Se establecieron 22 recomendaciones con distintos grados y calidad de evidencia. Altas dosis de corticoides endovenosos son la primera línea de tratamiento en todos los

casos, pudiéndose utilizar la vía oral a dosis equivalentes en las recaídas de esclerosis múltiple y en neuritis óptica. Se recomienda utilizar plasmaféresis en los casos en que no hay respuesta suficiente a esteroides, principalmente en el espectro de la neuromielitis óptica, donde su indicación no debe demorarse y podría utilizarse como primera línea de tratamiento, aunque falta evidencia concluyente. Otras intervenciones carecen en general de evidencia suficiente para su recomendación.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical practice guidelines: Acute treatment of inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system: Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, acute disseminated encephalomyelitis, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, acute myelitis and optic neuritis. Demyelinating Diseases Working Group. Argentinean Neurological Society

A B S T R A C T

Keywords:

Clinical practice guideline
Treatment of relapses
Acute disseminated encephalomyelitis
Multiple sclerosis
Neuromyelitis optica spectrum disorders
MOGAD
Acute myelitis
Optic neuritis

Introduction: Adequate and timely treatment of acute manifestations of inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system including acute disseminated encephalomyelitis, isolated demyelinating syndromes (optic neuritis, acute myelitis), relapses of multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease has implications for its prognosis. Each clinical scenario has its own particularity, and treatment has different degrees of evidence. *Objectives:* To develop a clinical practice guideline on the acute treatment of inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system, based on the best available evidence. *Methods:* A team to prepare the guidelines was formed among the members of the Working Group on Demyelinating Diseases of the Argentine Neurological Society. The methodology implemented was in accordance with the recommendations established by the Argentine Neurological Society, evidence-based, with its classification and elaboration of the recommendations according to the GRADE format.

Conclusions: We established 22 recommendations with different degrees and quality of evidence. High doses of intravenous corticosteroids are the first line of treatment in all cases, being able to use the oral route at equivalent doses in the relapses of multiple sclerosis and optic neuritis. It is recommended to use plasmapheresis in cases where there is insufficient response to steroids, mainly in neuromyelitis optica spectrum disorders, where indication should not be delayed and could be used as a first line treatment, although conclusive evidence is lacking. Other interventions generally lack sufficient evidence for their recommendation.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades desmielinizantes inflamatorias del sistema nervioso central (SNC) pueden presentarse en forma aguda monofásica o recurrente. Dentro de las enfermedades monofásicas se destaca la encefalomyelitis diseminada aguda (acute disseminated encephalomyelitis [ADEM]), aunque también podemos encontrar cuadros más limitados como la mielitis aguda, neuritis óptica u otros síndromes desmielinizantes aislados. De la misma manera estos cuadros clínicos pueden ser la manifestación inicial o presentarse durante el curso de enfermedades recurrentes como la esclerosis múltiple

(EM), las enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica (neuromyelitis optica spectrum disorders [NMOSD]) y la más recientemente descrita enfermedad asociada a anticuerpos antiglicoproteína de la mielina del oligodendrocito (myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease [MOGAD]). Estos episodios sintomáticos son los llamados brotes, recaídas, ataques o exacerbaciones de la enfermedad^{1,2}.

El tratamiento adecuado y a tiempo de las manifestaciones agudas de las patologías descritas redundaría en una más rápida recuperación y en muchos casos un mejor pronóstico a largo plazo. Desde el Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina se elaboró esta guía de práctica clínica con el objetivo de ordenar, facilitar

Tabla 1 – Pasos en la elaboración de la guía

1. Aprobación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la SNA
2. Delimitación del alcance y de los objetivos
3. Creación del grupo elaborador de la guía
4. Formulación de las preguntas clínicas (PICO)
5. Búsqueda de la evidencia
6. Evaluación y síntesis de la literatura
7. Formulación de las recomendaciones
8. Revisión interna por los autores
9. Revisión externa por no autores
10. Edición

y dar acceso a la mejor evidencia publicada sobre este tema a los médicos tratantes, teniendo también en cuenta datos poblacionales propios y la disponibilidad de las terapias en nuestro medio.

Métodos

Esta guía fue desarrollada de acuerdo a las recomendaciones publicadas por la Sociedad Neurológica Argentina (SNA) en 2010³ (tabla 1).

Delimitación del alcance y de los objetivos: se priorizaron los puntos más importantes a desarrollar en la guía. De esta manera, se estableció que se evaluarán los siguientes tópicos:

- Tratamiento de las recaídas de EM.
- Tratamiento de las recaídas de NMOSD.
- Tratamiento de las recaídas de MOGAD.
- Tratamiento de ADEM.
- Tratamiento de la mielitis aguda.
- Tratamiento agudo de la neuritis óptica.

Estos dos últimos puntos se establecieron como ítems aparte, dado que en ocasiones al inicio del cuadro no se tiene la información suficiente para el diagnóstico de certeza que cumplan los criterios de las patologías descritas o bien pueden corresponder a eventos monofásicos aislados o idiopáticos.

Creación del grupo elaborador de las guías: se conformó un equipo de elaboración de guías con miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la SNA. Después de las guías fue dividido en subgrupos para realizar las siguientes actividades: desarrollo de las preguntas de investigación y búsqueda bibliográfica, extracción de la información y valoración de la calidad de evidencia, elaboración de las recomendaciones, redacción y revisión del manuscrito.

Formulación de las preguntas clínicas: se realizaron según el paradigma problema, intervención, comparación, desenlace a evaluar o «outcome» (PICO) y fueron debatidas y aprobadas por los grupos de trabajo.

Búsqueda de la evidencia: se realizó según las preguntas clínicas y en las siguientes bases de datos: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Excerpta Medica Database (Embase), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Se examinaron los títulos y resúmenes de los estudios identificados en primera instancia para luego analizar el texto completo para corroborar su inclusión. Los criterios de elegibilidad incluyeron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos

aleatorizados, estudios de cohortes y de casos y controles. Los reportes de casos, estudios de corte transversal y revisiones descriptivas solo se incluyeron en el caso de no encontrarse mejor evidencia disponible.

Evaluación y síntesis de la evidencia: la síntesis de la evidencia se realizó mediante tablas predefinidas y en grupos. La calidad de los estudios fue determinada a través de la herramienta de evaluación de calidad para estudios y RS GRADE (tabla 2)⁴⁻⁵. La calidad de las guías fue evaluada a través del instrumento AGREE⁶.

Formulación de las recomendaciones: se realizaron teniendo en cuenta la síntesis de la evidencia y de acuerdo con el sistema GRADE. Se consideran los siguientes puntos:

1. Balance entre efectos deseados e indeseados. Cuanto mayor sea la diferencia entre efectos deseables e indeseables, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación fuerte. Cuanto menor sea la diferencia, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación débil.
2. Calidad de evidencia. Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación fuerte. Debe tenerse en cuenta que muchas de las recomendaciones son débiles ante la ausencia de evidencia de alta calidad y esto no implica que no deban tenerse en cuenta, dado que es la mejor evidencia disponible a la fecha.
3. Valores y preferencias. Cuanto más varíen los valores y preferencias o mayor sea la incertidumbre en los valores y preferencias, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación débil.
4. Costos. Cuanto mayor sean los costos de una intervención, esto es, a mayores recursos consumidos, menor será la probabilidad de justificar una recomendación fuerte. En nuestro caso el abordaje de recomendaciones según costo-efectividad o análisis económico no fue tratado en la presente guía por no disponerse de material publicado en Argentina.

La clasificación de las recomendaciones queda de la siguiente forma:

- Recomendación fuerte para la indicación de una intervención.
- Recomendación débil para la indicación de una intervención.
- Recomendación débil contra la indicación de una intervención.
- Recomendación fuerte contra la indicación de una intervención.

Revisión interna y acuerdo de las recomendaciones: se envió a los miembros del equipo de trabajo una grilla con los puntos planteados en la guía pidiendo que expresaran su acuerdo o desacuerdo con cada uno de los puntos consignados con base en la siguiente escala:

1. Aceptado completamente.
2. Aceptado parcialmente.
3. Rechazado parcialmente.

Tabla 2 – Calidad de la evidencia

Diseño del estudio	Calidad inicial de la evidencia	Reducir si:	Aumentar si:	Calidad de la evidencia
Ensayos aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo: 1- Serio 2- Muy serio	Gran efecto: 1- Grande 2- Muy grande	Alta ^a Moderada ^b
Estudios observacionales	Baja	Inconsistencia: 1- Serio 2 Muy serio Datos indirectos: 1- Serio 2- Muy serio Sesgo de publicación: 1- Serio 2- Muy serio	Dosis respuesta: 1-Evidencia de gradiente Todos los posibles confundidores residuales: 1- Reducirían el efecto demostrado 2- Sugerirían un efecto espurio si no se observara efecto	Baja ^c Muy baja ^d

^a Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real. Es muy poco probable que los estudios de investigación adicionales cambien la confianza en la estimación del efecto.

^b Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales. Es probable que los estudios de investigación adicionales tengan una repercusión importante sobre la confianza en la estimación del efecto y puedan cambiar la estimación.

^c El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real. Es muy probable que los estudios de investigación adicionales tengan una repercusión importante sobre la confianza en la estimación del efecto y es probable que cambien la estimación.

^d Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real. No estamos seguros de la estimación.

4. Rechazado totalmente.

Se discutieron y consensuaron los puntos en controversia en una reunión plenaria con los grupos de expertos. Las recomendaciones con menos del 80% de acuerdo se redactaron de nuevo y se llevó a cabo una segunda ronda. Si se lograba un acuerdo del 80% o más, se adoptaban las declaraciones reevaluadas en la segunda ronda.

En esta parte de la guía se invitó a pacientes de 2 asociaciones, Esclerosis Múltiple Argentina y Asociación de Lucha contra la Esclerosis Múltiple a participar de la validación de las recomendaciones.

Este panel estuvo compuesto por 142 pacientes, 120 con diagnóstico de esclerosis múltiple y 22 con diagnóstico de neuromielitis óptica. El 77% eran mujeres, edad promedio de 40,5 años, 7 años promedio de evolución de la enfermedad.

A los pacientes se les presentaron los beneficios y los efectos adversos esperados de cada intervención, a lo cual debían responder si la aceptarían o no, o si no estaban seguros. Si la aceptación entre los pacientes superaba el 90% se consideró como óptima, entre 75 y 89% como buena, entre 50 y 74% como aceptable, 25-49% baja, y menos del 25% muy baja. Si la opción «no estoy seguro si la aceptaría» superaba el 50%, la aceptabilidad se consideró como incierta⁵.

Redacción final de la guía y edición: la guía fue elaborada por el equipo de especialistas de conformidad con las decisiones del grupo de trabajo involucrado en el desarrollo de la guía. La redacción de esta fue completada siguiendo una sistemática establecida de trabajo.

Validez e implementación de la guía

Se recomienda actualizar esta guía tras un período de 5 años después de su publicación, haciendo hincapié en la búsqueda

de nueva evidencia publicada durante ese período, y revisando las incorporaciones de nuevos productos medicinales a la farmacopea argentina.

Para facilitar la llegada de la guía a los usuarios objetivos de la misma, se publicará en la Revista Neurología Argentina, y esta publicación será enviada a todos los miembros de la SNA.

Recomendaciones

Recomendaciones sobre el tratamiento de las recaídas de EM

Un brote, ataque, recaída o exacerbación de EM se define como un episodio clínico monofásico, uni- o multifocal, con síntomas y hallazgos objetivos típicos de la esclerosis múltiple, que refleja un evento desmielinizante inflamatorio en el SNC, que se desarrolla de forma aguda o subaguda, con una duración de al menos 24 h, con o sin recuperación, y en ausencia de fiebre o infección¹.

1. Se recomienda que las recaídas moderadas a severas de EM y/o que interfieran en las actividades de la vida diaria, sean tratadas para acelerar la recuperación, aunque no está demostrado un claro beneficio a largo plazo.

Un estudio retrospectivo⁷ muestra que la severidad de la recaída predice la respuesta al tratamiento con corticoides endovenosos, en línea con el concepto de que el tratamiento de los brotes se justifica según el grado de severidad. No existe un consenso universal sobre cómo clasificar el mismo. Una forma es teniendo en cuenta la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), clasificándose como moderado cuando empeora por lo menos un punto en el sistema funcional visual,

de tronco del encéfalo o piramidal, (alcanzado 2 puntos o más) y/o aumenta el EDSS 1 punto⁸. Por otro lado, una recaída que interfiera en las actividades de la vida diaria debería tratarse independientemente del EDSS. El tratamiento de las recaídas de EM acelera la recuperación, aunque no hay evidencia de que reduzca el riesgo de nuevos eventos o la discapacidad a largo plazo⁹.

Calidad de la evidencia: moderada.

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

2. *Se recomienda como tratamiento de las recaídas de EM altas dosis de corticoides endovenosos durante 3 a 5 días.*

Las dosis utilizadas fueron variables en distintos estudios. La metilprednisolona endovenosa (MPEV) en dosis de 1g durante 3 a 5 días (no menor a 500mg durante 5 días) es la dosis utilizada en la mayoría de los estudios que demuestran que esa intervención es mejor que placebo o igualmente efectiva que la ACTH IM para el tratamiento de los brotes⁹⁻¹⁶.

El tiempo de inicio de la corticoterapia es variable, siendo criterio de inclusión en la mayoría de los estudios que los síntomas tengan 24 h de duración y se hayan iniciado dentro de los 14 días. Se recomienda el inicio cuanto antes, después de establecido el diagnóstico de recaída mediante la evaluación neurológica y estudios complementarios (descartando seudorecaída por fiebre o infección y otros diagnósticos diferenciales).

La tolerabilidad al tratamiento es buena, aunque no exenta de efectos colaterales que deben monitorearse para minimizar el riesgo. En los ensayos controlados con placebo no se observaron efectos adversos graves, los más frecuentemente reportados son enrojecimiento facial, edemas en miembros inferiores, sabor metálico durante la infusión, acné, cefalea, trastornos gastrointestinales, hiperglucemia, hipertensión, aumento del apetito, euforia, depresión, insomnio. Los efectos secundarios graves son raros, pero se han notificado psicosis, pancreatitis aguda y reacciones anafilactoides. Se han observado casos de arritmias severas y paro cardiorrespiratorio cuando se administra en forma rápida por lo cual debe administrarse diluida en solución dextrosada o fisiológica en no menos de 30 min (en general se indica administrar la infusión en 2 o 3 h)¹⁷⁻¹⁸.

Calidad de la evidencia: moderada.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable (71% de aceptación).

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

3. *El uso de corticoides por vía oral (VO) a dosis elevadas equivalentes es igual de efectivo y con similar tolerabilidad por lo cual es una alternativa al tratamiento de los brotes de EM.*

Varios estudios utilizaron corticoides VO^{8,19-25}. La metilprednisolona VO (1000mg²² o 1250mg⁸) o prednisona VO (1250mg²³) durante 3 días comparado con MPEV (1000mg por 3 días) demostraron ser igual de efectivas y con similar tolerabilidad. Un estudio contra placebo en neuritis óptica²⁰ y otro contra MPEV¹⁹ utilizaron dosis de 500mg de metilprednisolona VO durante 5 días.

Los efectos colaterales fueron similares a los observados con MPEV, con similar tolerancia gástrica.

Un problema práctico es la falta de disponibilidad de dicha dosis en la farmacopea argentina y mundial requiriendo la ingesta de elevada cantidad de comprimidos. En Argentina actualmente no se comercializa la metilprednisolona VO y la máxima concentración de prednisona es de 50mg por lo cual, al igual que en los estudios que utilizaron dicho fármaco, deberían indicarse 25 comprimidos diarios durante 3 días distribuidos en una o más tomas diarias²³. Los autores reportan buen cumplimiento y tolerancia a este régimen²⁶. Se han publicado una serie de casos (muy bajo nivel de evidencia) del uso por VO de la presentación de metilprednisolona endovenosa diluida en agua²⁷.

Nivel de evidencia: moderada.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable para la opción de comprimidos (55% de aceptación), baja en usar la presentación endovenosa diluida en agua (31%).

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

4. *El beneficio del uso de dosis decrecientes de corticoides («tapering») después de las dosis elevadas iniciales no está demostrado, por lo tanto, no se recomienda su uso sistemático.*

Si bien varios estudios utilizaron el descenso gradual de corticoides hasta completar 14 días^{11,17-20}, otros estudios, entre ellos los más recientes, no lo utilizan^{8,12,13,15,19,22-25}. Un estudio retrospectivo²⁸ demostró que después de 5 días de 1g de MPEV no hay beneficio en utilizar dosis decrecientes de prednisona oral por 14 a 18 días.

Calidad de la evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil en contra de la indicación.

5. *El beneficio de una nueva y mayor dosis de corticoides en pacientes que no responden a la dosis inicial no está suficientemente demostrado, por lo tanto, no se recomienda su uso sistemático.*

Aproximadamente el 25% de los pacientes no presenta mejoría con el primer tratamiento con corticoides²⁹, por lo tanto, puede ser necesario indicar otros tratamientos. Algunas recomendaciones establecen la posibilidad de repetir corticoides a mayor dosis (2g durante 5 días)¹⁷. Esto se basa en dos estudios que no evalúan segundos cursos de corticoides sino distintas dosis de tratamiento inicial, presentando algunos resultados paraclínicos mejores sin cambios en el EDSS³⁰⁻³¹.

Un estudio retrospectivo reciente³² comparó el uso de metilprednisolona 2g durante 5 días vs. plasmaféresis 5 sesiones en pacientes sin respuesta o con respuesta parcial a los corticoides siendo esta última más efectiva (buena respuesta 15% vs. 60%).

Nivel de evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil en contra de la indicación.

6. *Se recomienda el uso de plasmaféresis en los casos de recaídas severas sin mejoría significativa al tratamiento con altas dosis de corticoides.*

La plasmaféresis terapéutica, también conocida como recambio plasmático terapéutico, es un procedimiento terapéutico de depuración sanguínea extracorpórea, consiste en la extracción de un volumen determinado de plasma, con el fin de eliminar o remover partículas de gran peso molecular, pató-

genos, inmunocomplejos circulantes u otros componentes en el plasma que intervienen en la respuesta inmune patológica y que son considerados responsables de una enfermedad o bien de sus manifestaciones clínicas. La remoción selectiva de plasma debe ser reemplazada por plasma normal o coloide adecuado.

La efectividad de la plasmaféresis como tratamiento en eventos inflamatorios-desmielinizantes severos que no han presentado respuesta significativa a corticoides ha sido establecida en un estudio controlado doble ciego contra placebo³³. Este estudio incluyó pacientes con diagnóstico de EM y otras enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas con cuadros severos que afectaban la conciencia, el lenguaje, la función del tronco encefálico o de la médula espinal, con un marcado deterioro en las actividades de la vida diaria (coma, afasia, disfunción cognitiva aguda grave, hemiplejía, paraplejía o cuadriplejía) sin respuesta o con mínima respuesta al tratamiento con altas dosis de corticoides. Previamente otro estudio contra placebo demostró su utilidad en pacientes que concomitantemente recibían ACTH y ciclofosfamida³⁴.

Estudios posteriores retrospectivos^{32,35-42} avalan la utilidad de la plasmaféresis como terapia de rescate en los brotes de EM. Los criterios de inclusión en dichos estudios fueron variables, en varios no se define claramente la severidad de los brotes. Uno de los estudios que describe el estado de los pacientes al iniciar el tratamiento, el promedio de EDSS fue de 4 y el aumento del EDSS en el brote de 1,5 puntos³⁷.

Con respecto al tiempo de inicio el rango en los estudios es variable (de 7 a más de 30 días); un estudio retrospectivo reciente muestra que la probabilidad de respuesta disminuye un 30% por cada semana de demora³⁵ por lo cual la indicación no debe retrasarse.

La cantidad de sesiones en los estudios es variable. Existe consenso de que deben realizarse de 5 a 7 sesiones al día por medio, con recambio de 1 a 1,5 volúmenes plasmáticos en cada sesión, aunque en algunos casos se han utilizado más de 10⁴³.

La menor edad del paciente, la presencia de lesiones de gadolinio positivas y el tiempo desde el inicio de los síntomas son factores predictores de buena respuesta^{35,42}.

La plasmaféresis es un procedimiento bien tolerado, aunque no exento de efectos colaterales en 30-40% de los pacientes. En una serie con 1.727 procedimientos no se registró mortalidad, y los eventos serios que requieren discontinuación u hospitalización se presentaron en un 0,2 y 0,1% de los casos⁴⁴. Las complicaciones pueden relacionarse a la necesidad de realizar un acceso venoso central, a desbalances hidroelectrolíticos o con las soluciones de reemplazo, entre otros factores. Se han descrito como más frecuentes: hipocalcemia sintomática, hipotensión, reacciones anafilactoides (principalmente cuando se utiliza como solución de reemplazo plasma fresco congelado). También: alteración de la coagulación, sangrados, hematomas, fiebre, infecciones asociadas al catéter con o sin sepsis generalizada, trombosis venosas, hipomagnesemia, trastornos gastrointestinales, entre otros⁴⁴.

Otro tipo de terapia de aféresis, la inmunoadsorción, que remueve las inmunoglobulinas sin necesidad de infundir una solución de reemplazo, podría ser utilizada con mejor tolerancia e igual o mayor efectividad (estudios con baja a moderada calidad de evidencia)⁴⁵⁻⁴⁷.

Calidad de la evidencia: moderada.

Aceptabilidad por parte del paciente: baja (39% aceptaría, 43% no está seguro y 17% no la aceptaría).

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

7. *El tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas no ha demostrado beneficio en los brotes de EM por lo cual no se recomienda su uso.*

Si bien un estudio prospectivo con pocos pacientes mostró que las inmunoglobulinas endovenosas eran iguales de efectivas que la metilprednisolona endovenosa para el tratamiento de los brotes⁴⁸, esto no pudo ser confirmado por otros estudios prospectivos controlados con mayor cantidad de pacientes que, a modo de conclusión, establecieron que el uso de inmunoglobulina endovenosa no aporta beneficio para el tratamiento de los brotes de EM⁴⁹⁻⁵⁰.

Calidad de la evidencia: moderada.

Grado de recomendación: débil en contra de la indicación.

Recomendaciones sobre el tratamiento de las recaídas de NMOSD

Las recaídas de NMOSD se caracterizan por episodios agudos de neuritis óptica, mielitis o, menos frecuentemente síndrome del área postrema u otros síndromes de tronco, síndrome diencefálico agudo o síndrome cerebral con lesiones compatibles en resonancia⁵¹. Son las responsables de la discapacidad que produce la enfermedad⁵².

8. *Se recomienda el tratamiento de las recaídas de NMOSD en todos los casos, tan pronto se realice su diagnóstico, con el objetivo de lograr la mayor recuperación del paciente afectado disminuyendo así la discapacidad y morbimortalidad que produce la enfermedad.*

Los brotes en los pacientes con NMOSD en general son más severos y con mayores secuelas que en la EM y a diferencia de esta última condición, en NMOSD no se suele ver una progresión de la discapacidad independiente de las recaídas⁵². Por lo tanto, es importante la rápida identificación y manejo de las recaídas (descartando primariamente fiebre, infección o cuadro metabólico que produzca una seudorecaída y realizando examen clínico y eventuales estudios complementarios para diagnóstico diferencial).

Calidad de la evidencia: moderada.

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

9. *Se recomienda la indicación de corticoides endovenosos a altas dosis (1 g de metilprednisolona de 3 a 5 días) seguido de corticoides por VO para el tratamiento inicial de las recaídas de NMOSD.*

La MPEV es el tratamiento más utilizado para las recaídas de NMOSD⁵³⁻⁵⁶ aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados; la indicación se ha basado en los estudios de EM y de neuritis óptica^{9,53} y en estudios retrospectivos⁵³⁻⁵⁶. La respuesta al tratamiento depende del tiempo desde el inicio de los síntomas, una demora de 7 días disminuyó significati-

vamente la respuesta en un estudio retrospectivo de neuritis óptica Anti-Aqp4+ o anti MOG+⁵⁷.

La respuesta a la MPEV es menor que en los brotes de EM⁵⁸ y la recuperación completa sería alcanzada por un bajo porcentaje de pacientes⁵⁴ por lo cual algunos autores postulan a la plasmaféresis como tratamiento inicial en conjunto con los esteroides o sin ellos (principalmente en mielitis)^{54,59,60}.

El uso de corticoides VO a altas dosis no ha sido evaluado en NMOSD, tampoco la necesidad de continuar con corticoides VO en descenso, pero según la opinión de expertos, se recomienda continuar con dosis de prednisona 1 mg/kg/día con descenso lento durante varias semanas/meses, dependiendo del tratamiento posterior utilizado para evitar recaídas, teniendo en cuenta la latencia de acción de estos⁶¹.

Los efectos colaterales del uso agudo de la corticoterapia a altas dosis ya han sido comentados en puntos anteriores (ver recomendación 2).

Calidad de la evidencia: baja.

Aceptabilidad del paciente: buena (86% de aceptación).

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

10. *Se recomienda el tratamiento con plasmaféresis en los brotes moderados a severos cuando la recuperación es incompleta, siendo importante no demorar su inicio para mejorar la respuesta.*

La efectividad de la plasmaféresis como tratamiento en eventos inflamatorios desmielinizantes severos que no han presentado respuesta significativa a los corticoides ha sido establecida en un estudio controlado doble ciego contra placebo, ya comentado anteriormente³³. Estudios posteriores, la mayoría retrospectivos, han evidenciado la utilidad de la plasmaféresis en los brotes de NMOSD sin respuesta completa a corticoides^{54,59,60,62-70} e incluso se ha propuesto como tratamiento inicial, principalmente en mielitis^{54,67} combinado o no con corticoides en forma simultánea^{54,59,60}. La efectividad del tratamiento con plasmaféresis en estos estudios es mayor que con la metilprednisolona sola: la recuperación completa a los 6 meses se alcanzó en el 35% de los pacientes tratados con metilprednisolona vs. 65% en los pacientes tratados con metilprednisolona seguida de plasmaféresis⁶⁵.

Se ha encontrado que el tiempo de inicio de la plasmaféresis es un factor determinante del grado de respuesta^{62,63,69}: en dos estudios se observó que la posibilidad de recuperación completa en ataques severos pasa de aproximadamente el 50% en el día 1 a 5 a menos del 5% en el día 15-20^{62,63}. A pesar de ello la plasmaféresis sigue siendo parcialmente beneficiosa después de ese tiempo en los pacientes con discapacidad residual a pesar del tratamiento con esteroides pudiéndose indicar hasta dentro de los 90 días^{33,61,70}.

La mayoría de los estudios utilizaron cinco procedimientos en promedio para la exacerbación aguda, pero variaron de 2 a 20 procedimientos⁴³ diarios o día por medio, con recambio plasmático de 1-1,5 volúmenes por sesión. La tolerabilidad al procedimiento es buena pero no está exenta de efectos colaterales (ver recomendación 6).

Otro método de aféresis, la inmunoadsorción ha sido menos estudiada y tendría igual respuesta con mejor perfil de efectos colaterales^{31,46}.

Calidad de la evidencia: moderada.

Aceptabilidad del paciente: aceptable (55% de aceptación).
Grado de recomendación: fuerte a favor de la indicación.

11. *Existe poca evidencia de la utilidad del uso de inmunoglobulinas endovenosas en los brotes de NMOSD por lo tanto no se recomienda su uso.*

Un estudio retrospectivo, no controlado, de 11 ataques agudos que no respondieron a corticoides (y algunos tampoco a plasmaféresis) recibieron inmunoglobulinas endovenosas 0,4 g/kg/día por 5 días con una tasa de respuesta del 45%⁵⁵.

Calidad de la evidencia: muy baja.

Grado de recomendación: débil en contra de la indicación.

Recomendaciones sobre tratamiento de brotes de MOGAD

Las MOGAD puede presentarse en forma monofásica o recurrente con cuadros de neuritis óptica, mielitis, neuromielitis óptica o ADEM tanto en población pediátrica como en adultos⁷²⁻⁷⁵. La respuesta global a los tratamientos en fase aguda fue favorable en un 79-85% de los casos y sería mejor que en los pacientes NMOSD seropositivos AQP4+^{55,74}.

12. *Se recomienda el tratamiento de las recaídas de MOGAD con altas dosis de corticoides seguidos de un descenso lento posterior.*

No existen estudios clínicos controlados sobre el tratamiento de los brotes en MOGAD, solo estudios retrospectivos que muestran una buena respuesta a los corticoides a altas dosis (en general MPEV 20-30 mg/kg/día en niños o 1g/día durante 3 a 5 días), aunque también se han usado por VO a dosis variables^{55,56,72,74}. En uno de los estudios de series de pacientes adultos la recuperación fue completa en el 50% de los casos, parcial en el 44% y sin respuesta en el 6% de los casos con el tratamiento con corticoides⁷².

El tiempo de tratamiento con corticoides posterior es discutido, principalmente en niños donde el cuadro tiene menor tasa de recurrencia, pero debería mantenerse durante 3 meses según el consenso de expertos⁷⁶. Estudios retrospectivos han demostrado alta tasa de recurrencia en los casos de disminución de la dosis de prednisona a menos de 10 mg antes de los dos meses (73). Si se decide iniciar tratamiento inmunosupresor de mantenimiento debe prolongarse el tratamiento con esteroides por 3 a 6 meses que es el tiempo de latencia de acción de estos⁷³⁻⁷⁶.

Calidad de la evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

13. *Se recomienda el uso de plasmaféresis y/o inmunoglobulinas endovenosas en los pacientes con recaídas moderadas a severas con respuesta incompleta a los corticoides.*

El uso de plasmaféresis ha sido publicado también en estudios retrospectivos, tanto como tratamiento de inicio como posterior al uso de corticoides mejorando la recuperación⁷².

En la población pediátrica el uso de plasmaféresis es más dificultoso que en adultos, pero estudios retrospectivos han mostrado beneficio en los pacientes con cuadros desmielinizantes que no respondieron a corticoides incluyendo MOG+⁷⁷.

El uso de inmunoglobulina humana endovenosa a dosis de 2g/kg/día dividido en 2 a 5 días, ha sido descrito principalmente en pacientes pediátricos en estudios retrospectivos, no controlados⁷⁶ con aparente beneficio. La tasa de reacciones sistémicas a la infusión de inmunoglobulinas generalmente está en el rango de 3% a 15%. Se pueden observar: fiebre, escalofríos, taquicardia, palpitaciones, ansiedad, náuseas, dolor abdominal, disnea, artralgias, mialgias, hipotensión, shock. Estas reacciones suelen ser autolimitadas, de gravedad leve a moderada y, a menudo, pueden evitarse mediante la reducción de la velocidad de infusión en las subsecuentes dosis. Otros efectos colaterales poco frecuentes son alteraciones renales, hepáticas, cutáneas, meningitis aséptica, trastornos hematológicos, cardiovasculares y tromboembólicos⁷⁸.

Calidad de la evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

Recomendaciones sobre el tratamiento agudo de ADEM

La ADEM es un síndrome inflamatorio-desmielinizante inmunomediado caracterizado por síntomas neurológicos polifocales (signos piramidales, ataxia, hemiparesia, neuritis óptica o afectación de otro nervio craneal, convulsiones, síndrome medular, alteración del habla) que incluyen encefalopatía (alteración de la conciencia, cambios conductuales) junto con evidencia en neuroimágenes de desmielinización multifocal. ADEM es la mayoría de las veces monofásico y puede estar precedido por una infección o menos frecuentemente vacunación. Afecta principalmente a la primera infancia, aunque puede afectar a adultos⁷⁹⁻⁸¹. Un porcentaje de estos pacientes (hasta más del 50% en algunas series) puede ser positivos para anticuerpos anti-MOG y en menor porcentaje anti-NMO⁸².

14. Se recomienda como primera línea de tratamiento de ADEM a altas dosis de corticoides endovenosos seguido por una reducción gradual por VO durante 1 a 3 meses.

No hay estudios randomizados para el tratamiento de ADEM, por lo tanto, el manejo se basa en estudios observacionales y opinión de expertos. El uso de corticoides es aceptado como tratamiento de primera línea. La MPEV a dosis de 30 mg/kg/día (máximo 1000 mg/día) durante 5 días sería más efectiva que la dexametasona endovenosa⁸⁰ y es el esquema más utilizado actualmente^{81,83}, seguido por una reducción gradual de prednisona VO (inicialmente 1 mg/kg/día). La suspensión de los esteroides antes de las 3 semanas aumenta el riesgo de recaídas⁸³ por lo cual se recomienda su uso por lo menos durante 4 a 6 semanas. En los pacientes con presencia de anticuerpos anti-MOG se sugiere mantenerlos 3 meses⁷⁶.

Calidad de la evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil a favor de su indicación.

15. Se recomienda el uso de plasmaféresis en casos severos o fulminantes sin respuesta a corticoides.

La efectividad de la plasmaféresis como tratamiento en eventos inflamatorios desmielinizantes severos que no han presentado respuesta significativa a los corticoides ha sido

establecida en un estudio controlado doble ciego contra placebo, ya comentado anteriormente³³.

En la población pediátrica el uso de plasmaféresis es más dificultoso que en adultos, pero estudios retrospectivos han mostrado beneficio en los pacientes con cuadros desmielinizantes que no respondieron a corticoides incluyendo ADEM^{77,84}.

La plasmaféresis se utiliza en 5-7 sesiones día por medio, con recambio plasmático de 1-1,5 volúmenes por sesión⁴³.

Grado de evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil a favor de su indicación.

16. El uso de inmunoglobulinas endovenosas puede indicarse en los pacientes sin respuesta a corticoides o con contraindicaciones absolutas a los mismos.

El uso de inmunoglobulinas endovenosas está solo avalado por reportes o pequeñas series de casos especialmente en pacientes que no han respondido a corticoides. A pesar de la escasa evidencia es considerada como segunda línea de tratamiento por expertos^{80,81,85} en pacientes sin respuesta a corticoides o quienes tienen contraindicación para los mismos.

Las inmunoglobulinas humanas endovenosas se administran en dosis total de 2 g/kg repartidos en 2 a 5 días⁸⁵. En general es un tratamiento con buena tolerabilidad (ver recomendación 13).

Calidad de la evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil a favor de su indicación.

Recomendaciones sobre el tratamiento agudo de la neuritis óptica

La neuritis óptica o inflamación de los nervios ópticos puede ser idiopática o estar asociada a enfermedades desmielinizantes-autoinmunes, enfermedad granulomatosa, infecciones y trastornos paraneoplásicos. Dentro de las causas desmielinizantes- autoinmunes se destaca la EM con presentación «típica»: pérdida de visión unilateral, moderada y dolorosa con defecto pupilar aferente y un examen normal del fondo de ojo. La pérdida bilateral de la visión, la falta de dolor y la pérdida severa de la visión deben aumentar la sospecha de un diagnóstico alternativo. En NMOSD y MOGAD la pérdida de la visión es en general más grave y con más frecuencia bilaterales. La neuritis óptica en MOGAD con frecuencia causa edema significativo del disco óptico. Una descripción de los métodos diagnósticos y diagnósticos diferenciales escapa a los objetivos de esta guía⁸⁶⁻⁸⁷.

17. Se recomienda el tratamiento con corticoides a altas dosis en los cuadros compatibles con neuritis óptica aguda, con o sin descenso gradual posterior VO según la sospecha diagnóstica.

La administración de altas dosis de corticosteroides es el tratamiento estándar para la neuritis óptica aguda. En un clásico estudio controlado^{16,53} la MPEV (1000 mg/d durante 3 días), seguido de prednisona oral (1 mg/kg/d durante 11 días) acelera la recuperación visual pero no mejora los resultados funcionales a largo plazo. Otros estudios en pacientes

con neuritis óptica idiopática o asociadas a EM han mostrado resultados similares⁸⁸.

Con respecto al tiempo de inicio del tratamiento, en estudios retrospectivos en neuritis óptica recurrente⁸⁹ y en pacientes con anticuerpos anti-AQP4 o anti-MOG +⁵⁷ se ha observado que cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor es la respuesta al mismo (dentro de las 48 h en el primer estudio, dentro de los 7 días en el segundo).

La administración de corticoides por VO a dosis equivalentes tiene igual respuesta que la vía endovenosa según estudios que compararon 1250 mg de prednisona VO vs. 1000 mg de MPEV durante 3 días²³ y 500 mg de metilprednisolona EV vs. VO durante 5 días seguidas de disminución durante 10 días²⁰. El uso de prednisona VO a menor dosis (1 mg/kg/día) debería ser evitada porque muestra mayor riesgo de recurrencia en neuritis óptica idiopática⁵³.

Después de los 3 a 5 días de uso de corticoides a altas dosis, la indicación de corticoides VO a dosis decrecientes varía según la sospecha diagnóstica. En neuritis ópticas idiopáticas se utiliza habitualmente el esquema con prednisona oral 1 mg/kg/d durante 11 días posterior a la MPEV durante 3 días⁵³; en EM no sería de utilidad²⁸ pero en cambio en las neuritis ópticas asociadas a NMOSD o MOGAD el tratamiento corticoide debe prolongarse durante varias semanas o meses para evitar la recurrencia.

Calidad de evidencia: moderada.

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

18. *Se recomienda el uso de plasmaféresis en pacientes con neuritis óptica severa sin respuesta a los corticoides.*

Como se comentó en puntos anteriores, la plasmaféresis es útil para el tratamiento de eventos inflamatorios desmielinizantes severos que no han presentado respuesta significativa a los corticoides³³. Con respecto a la neuritis óptica en particular, varios estudios retrospectivos demostraron el beneficio de indicar plasmaféresis tras la falta de respuesta a los corticoides endovenosos en pacientes con EM, NMOSD o síndromes desmielinizantes aislados, con agudeza visual 20/200 (0,1 decimas) o menor^{63,66,68,90}.

El tiempo del inicio del tratamiento sería determinante con respecto a la respuesta al mismo. En un estudio retrospectivo en pacientes con brotes severos de NMOSD (aproximadamente la mitad con neuritis óptica) la posibilidad de buena respuesta baja del 70% en los primeros 5 días al 30% después del día 20 y la posibilidad de recuperación completa del 50% a menos del 5%, postulándose que en estos casos no debería demorarse el inicio de la plasmaféresis⁶³.

Otro método de aféresis, la inmunoadsorción ha sido menos estudiado y tendría también utilidad⁹¹.

Calidad de la evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

19. *El uso de inmunoglobulinas endovenosas no ha demostrado beneficio en pacientes con neuritis óptica por lo cual no se recomienda su indicación.*

Dos estudios, controlados, randomizados contra placebo no han demostrado beneficio del uso de la inmunoglobulina en pacientes con neuritis óptica. La respuesta al tratamiento

puede haber sido limitada debido al retraso en la administración del tratamiento en ambos estudios^{92,93}.

Calidad de evidencia: moderado.

Grado de recomendación: débil en contra de la indicación.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la mielitis aguda

La mielitis aguda es un trastorno inflamatorio focal de la médula espinal, que resulta en disfunción motora, sensorial y autonómica⁹⁴. Puede corresponder a un brote de EM, NMOSD, MOGAD, asociada a otras patologías inflamatorias/autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, sarcoidosis), postinfecciosa, posvacunal, o idiopática. Una revisión detallada del diagnóstico escapa a los objetivos de estas guías, pero podemos destacar que en caso de síndrome medular agudo debe descartarse en primera instancia una compresión medular con estudios por imágenes (resonancia magnética con gadolinio) y estudiar causas inflamatorias, infecciosas y vasculares según cuadro clínico, hallazgos imagenológicos y de análisis serológicos y del líquido cefalorraquídeo. Si bien el diagnóstico de certeza puede demorar, la sospecha de un cuadro inflamatorio-desmielinizante debe conducirnos al inicio del tratamiento⁹⁴⁻⁹⁵.

20. *Se recomienda ante la presencia de un cuadro clínico radiológico compatible con mielitis inflamatoria-desmielinizante aguda iniciar tratamiento con MPEV 1g/día durante 3 a 5 días.*

Si bien no existen estudios con alto grado de evidencia sobre el uso de corticoides en las mielitis agudas, este es el tratamiento inicial indicado en la mayoría de los casos independiente del diagnóstico⁹⁵⁻⁹⁸. En el caso de las mielitis asociadas a EM la evidencia es mayor y también se ha utilizado corticoides VO a dosis equivalentes (ver recomendaciones de los brotes de EM). En el caso de NMOSD y MOGAD, los brotes medulares son los que responden en menor medida al tratamiento inicial con corticoides (ver recomendaciones), aunque según los estudios retrospectivos publicados es el tratamiento más frecuentemente utilizado como primera línea. En las mielitis idiopáticas, las posvacunales o asociadas a lupus eritematoso sistémico solo existen estudios retrospectivos y muestran que el tratamiento con corticoides endovenosos es la primera línea de tratamiento⁹⁵⁻⁹⁸.

El uso de corticoides VO posteriores a los pulsos, dosis y tiempo de tratamiento dependerá de la sospecha diagnóstica.

Calidad de la evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

21. *Se recomienda iniciar tratamiento con plasmaféresis en los casos de mielitis moderadas a severas sin respuesta o con respuesta parcial a los corticoides.*

La efectividad de la plasmaféresis como tratamiento en eventos desmielinizantes inflamatorios severos que no responden o responde parcialmente a corticoides ha sido establecida en un estudio controlado doble ciego contra placebo³³. Estudios posteriores, la mayoría retrospectivos, han evidenciado la utilidad de la plasmaféresis en la recaída de EM y NMOSD que no responden a corticoides (ver recomendaciones previas) e incluso como tratamiento inicial

en caso de mielitis^{54,67} combinado o no con corticoides en forma simultánea^{54,59,60}. En las mielitis idiopáticas, estudios retrospectivos⁹⁵ y guías⁹⁶ avalan también esta conducta.

Calidad de evidencia: moderada.

Grado de recomendación: débil a favor de la indicación.

22. *El tratamiento de las mielitis agudas con inmunoglobulinas, ciclofosfamida endovenosa u otros inmunosupresores tiene bajo nivel de evidencia por lo cual no se recomienda su uso sistémico.*

En las mielitis asociadas a EM no hay evidencia de utilidad de dichos tratamientos⁹⁶. Existe un solo estudio retrospectivo sobre la utilidad del tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas en brotes de NMOSD⁷¹ y en MOGAD solo hay estudios retrospectivos en niños⁷²⁻⁷⁶. Un estudio retrospectivo en mielitis idiopática muestra que en pacientes con lesiones completas (score ASIA A) la ciclofosfamida junto con plasmaféresis muestra beneficio y no la plasmaféresis sola⁹⁵. En la mielitis lúpica estudios retrospectivos muestran la utilización de inmunoglobulinas endovenosas o ciclofosfamida sin utilidad clara⁹⁷⁻⁹⁸.

Calidad de evidencia: baja.

Grado de recomendación: débil en contra de la indicación.

Conclusiones

Esta guía ofrece al neurólogo que participa en el tratamiento de las manifestaciones agudas de las enfermedades inflamatorio-desmielinizantes del SNC valiosas recomendaciones basadas en la evidencia actual. Se han incluido los siguientes escenarios clínicos: ADEM, síndromes desmielinizantes aislados (neuritis óptica, mielitis aguda), brotes de EM, NMOSD Y MOGAD. El tratamiento actual se basa en el uso de alta dosis de corticoides como primera medida. La vía endovenosa es la más utilizada y estudiada, aunque en la EM y la neuritis óptica hay estudios que avalan el uso de dosis equivalentes por VO. La plasmaféresis es de gran utilidad en los casos que no hay respuesta a la terapia esteroidea y principalmente en NMOSD (o su sospecha) debe ser utilizada sin demora. Algunos autores la postulan como primera línea de tratamiento para dichos casos, aunque faltan estudios controlados para mejorar la calidad de la evidencia. El uso de inmunoglobulinas o inmunosupresores carece del suficiente nivel de evidencia en la mayoría de los casos en la actualidad.

Financiación

La presente guía no contó con financiación ni apoyo externo.

Conflicto de intereses

JPH ha recibido honorarios en concepto de apoyo a la investigación, capacitación, asesoramiento, viajes y becas a congresos por parte de Merck, Novartis, Biogen, Bayer, Bristol Myers Squibb, Synthom-Bagó, Teva, Tuteur, BMS. JIR ha recibido honorarios en concepto de apoyo a la investigación, disertaciones, boards y viajes educativos por parte de Merck,

Novartis, Biogen, Roche, Bayer, Sanofi-Genzyme, BMS, Janssen, LACTRIMS, MSIF. GL ha recibido honorarios por apoyo a la investigación; educación, consejos consultivos y honorarios de consulta; reembolsos de viajes y becas para congresos de: Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Synthom-Bago, Teva y Tuteur. VS ha colaborado en asesorías, recibido grants de investigación, becas de viajes a congresos y honorarios por asesoría y como disertante de parte de Astra Zeneca, Bago, Bayer, Biogen, Biosidus, Bristol Myers Squibb, Gador, Genzyme, Merck, Novartis, Raffo, Roche, Tecnofarma/Adium, Teva y Tuteur. ECC ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y/o becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Bayer, Genzyme, Merck, Novartis, Raffo, Teva y Roche. Además, ha recibido apoyo económico para investigación de LACTRIMS, The Guthy-Jackson Charitable Foundation y Harvard Medical School (Clinical Research Program). MCY ha recibido honorarios por presentaciones educativas, participación en advisory boards y/o ayuda para asistencia a congresos y asistencia por parte de Merck, Biogen, Teva, Sanofi-Genzyme, Bayer Inc, Novartis Argentina, Roche Argentina y Bristol Myers Squibb. ST ha recibido compensación personal por consultoría, participación en advisory boards, disertaciones de los laboratorios BIOGEN, Merck, Roche, Novartis y Sanofi. AGB ha recibido honorarios y becas por asesoramiento, capacitación e investigación por parte de Novartis, Biogen, Merck, Sanofi, Roche, Teva, BMS, Gador y Synthom-Bagó. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-73, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
2. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14:1157, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458508096878>.
3. Barboza A, Romano M. Propuesta para la unificación de criterios metodológicos en la elaboración de guías de práctica clínica de la Sociedad Neurológica Argentina. *Neurol Arg*. 2010;35-41, [http://dx.doi.org/10.1016/S0325-0938\(10\)70007-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0325-0938(10)70007-6).
4. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3 Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:401-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
5. Barboza AG, Sinay V, Zanga G, Alonso R, Silva B, Saladino ML, et al. Guía de práctica clínica: tratamiento sintomático de esclerosis múltiple. Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes. Sociedad Neurológica Argentina. *Neurol Arg*. 2022;14:108-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2022.04.002>.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;E839-42, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.090449>.
7. Nos C, Sastre-Garriga J, Borra C, Rio J, Tintore M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10:413-6, <http://dx.doi.org/10.1191/1352458504ms10680a>.

8. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió iTorrenta L, Brieva L, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler*. 2014;20:717-25, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513508835>.
9. Citterio A, La Mantia L, Ciucci G, Candelise L, Brusaferrri F, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2000;(4), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001331>. Art. No.: CD001331.
10. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, Dick DJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985 Feb;48:157-9, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.48.2.157>.
11. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Campi A, Eoli M, Scaioli V, et al. Double-Blind Randomized Trial of ACTH versus Dexamethasone versus Methylprednisolone in Multiple Sclerosis Bouts. *Eur Neurol*. 1989;29:10-4, <http://dx.doi.org/10.1159/000116368>.
12. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, Summers B, Yuill GM, Shepherd DI, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology*. 1989;39:969-71, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.39.7.969>.
13. Milligan MN, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:511-6, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.50.5.511>.
14. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: Clinical-immunologic correlations. *Neurology*. 1986;36:238-43, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.36.2.238>.
15. Filipovic S, Drulovic J, Stojisavljevic S, Levic Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1997 25;152:147-53, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(97\)00159-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(97)00159-7).
16. Beck R, Cleary PA, Anderson MM, Kletner JL, Shultz WT, Kaufman DI, et al. A Randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*. 1992 27;326:581-8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199202273260901>.
17. Sellebjerg F, Barnes D, Filippinic G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol*. 2005;12:939-46, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01352.x>.
18. Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:285-7, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.51.2.285>.
19. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1219-20, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.56.11.1219>.
20. Sellebjerg F, Schaldemose Nielsen H, Frederiksen JL, Olesen J. Randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology*. 1999;52:1479-84, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.52.7.1479>.
21. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012;(12.), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006921.pub3>. Art. No.: CD006921.
22. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Sep 5;386:974-81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61137-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61137-0).
23. Morrow SA, Fraser A, Day C, Bowman D, Rosehart H, Kremenchutzky M, et al. Effect of Treating Acute Optic Neuritis With Bioequivalent Oral vs Intravenous Corticosteroids A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:690-6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0024>.
24. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet*. 1997 29;349:902-6, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)06453-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(96)06453-7).
25. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Martinelli Boneschi F, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology*. 2009;73:1842-8, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c3fd5b>.
26. Morrow SA, McEwan L, Alikhani K, Hyson C, Kremenchutzky m, MS Patients Report Excellent Compliance with Oral Prednisone for Acute Relapses. *Can J Neurol Sci*. 2012;39:352-4, <http://dx.doi.org/10.1017/s0317167100013500>.
27. Luetic G, Menichini ML, Fernández O. Oral administration of methylprednisolone powder for intravenous injection dissolved in water to treat MS and NMO relapses during COVID-19 pandemic in a real-world setting. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;54:103148, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103148>.
28. Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008;15:677-80, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02146.x>.
29. Stoppe M, Busch M, Krizek L, Then Bergh F. Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. *BMC Neurology*. 2017;17:151, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-017-0927-x>.
30. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS. A clinical and MRI study. *Neurology*. 1998;50:1833-6, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.50.6.1833>.
31. Fierro B, Salemi G, Brighina F, Buffa D, Conte S, La Bua V, et al. A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:152-7, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.10369.x>.
32. Pfeuer S, Rolfes L, Bormann E, Sauerland C, Ruck T, Schilling M, et al. Comparing Plasma Exchange to Escalated MethylPrednisolone in Refractory Multiple Sclerosis Relapses. *J. Clin. Med*. 2020;9:35, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9010035>.
33. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46:878-86, doi: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q.
34. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. 1989;39:1143-9, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.39.9.1143>.
35. Blechinger S, Ehler J, Bsteh G, Winkelmann A, Leutmezer F, Meister S, et al. Therapeutic plasma exchange in steroid

- refractory multiple sclerosis relapses. A retrospective two-center study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:1-8, <http://dx.doi.org/10.1177/1756286420975642>.
36. Skorupka N, Miclea A, Jalowiec KA, Bocksrucker C, Kamber N, Chan A, et al. Visual Outcomes of Plasma Exchange Treatment of Steroid-Refractory Optic Neuritis: A Retrospective Monocentric Analysis. *Transfus Med Hemother.* 2019;46:417-22, <http://dx.doi.org/10.1159/000504027>.
 37. Correia I, Ribeiro JJ, Isidoro L, Batista S, Nunes C, Macário C, et al. Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis – Results from a Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;19:148-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.001>.
 38. Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, et al. Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients. *PLoS One.* 2015;10, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0134583>, e0134583.
 39. Magaña SM, Keegan BM, Weinshenker BG, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, et al. Beneficial Plasma Exchange Response in CNS Inflammatory Demyelination. *Arch Neurol.* 2011 Jul;68:870-8, <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.34>.
 40. Habek M, Barun B, Puretić Z, Brinar VV. Treatment of Steroid Unresponsive Relapse With Plasma Exchange in Aggressive Multiple Sclerosis. *Ther Apher Dial.* 2010;14:298-302, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00794.x>.
 41. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma Exchange Therapy in Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with Multiple Sclerosis. *Blood Purif.* 2009;28:108-15, <http://dx.doi.org/10.1159/000224630>.
 42. Marrodan M, Crema S, Rubstein A, Alessandro L, Fernandez J, Correale J, et al. Therapeutic plasma exchange in MS refractory relapses: Long-term outcome. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103168, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103168>.
 43. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34:171-354, <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21705>.
 44. -Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of Therapeutic Plasma Exchange: A Prospective Study of 1,727 Procedures. *J Clin Apher.* 2007;22:270-6, <http://dx.doi.org/10.1002/jca.20143>.
 45. Lipphardt M, Wallbach M, Koziolok MJ. Plasma Exchange or Immunoabsorption in Demyelinating Diseases: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9:1597, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9051597>.
 46. Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, Hellwig K, Gold R, Yoon MS, et al. Plasmapheresis and immunoabsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. *J Neurol.* 2016;263:1092-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-016-8105-4>.
 47. Dorst J, Fangerau T, Taranu D, Eichele P, Dreyhaupt J, Michels S, et al. Safety and efficacy of immunoabsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *E Clinical Medicine.* 2019;16:98-106, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.017>.
 48. Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, Rinta S, Dastidar P, Reipert B. Intravenous Immunoglobulins Are a Therapeutic Option in the Treatment of Multiple Sclerosis Relapse. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34:84-9, <http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0b013e31820a17f3>.
 49. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M, TARIMS Study Group. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology.* 2004;63:2028-33, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000145798.61383.39>.
 50. Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, Uitdehaag BM, Lee ML, Movig KL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of IV immune globulins in combination with IV methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler.* 2004;10:89-91, <http://dx.doi.org/10.1191/1352458504ms978sr>.
 51. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177-89, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
 52. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:137-45, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-313300>.
 53. Beck RW, Gal RL. Treatment of Acute Optic Neuritis A Summary of Findings From the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:994-5, <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.126.7.994>.
 54. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, et al. Neuromyelitis Optica: Evaluation of 871 Attacks and 1,153 Treatment Courses. *Ann Neurol.* 2016;79:206-16, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24554>.
 55. Demuth S, Guillaume M, Bourre B, Ciron J, Zephir H, Sirejacob Y, et al. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study. *J Neuroinflammation.* 2022;19:62, <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-022-02420-2>.
 56. Contentti EC, 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, <http://dx.doi.org/10.1177/20552173211032334>, 20552173211032334.
 57. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e572, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000572>.
 58. Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2016;22:1337-48, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515617248>.
 59. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K, Jitprapaikulsan J, Sathukitchai C, et al. Clinical trial 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2019.101506>.
 60. Song W, Qu Y, Huang X. Plasma exchange: an effective add-on treatment of optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int Ophthalmol.* 2019;39:2477-83, <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-019-01090-z>.
 61. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Marques VD, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto MET-AL>. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102428, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102428>.
 62. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Hellwig K, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol*

- Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018;5:e504, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.000000000000504>.
63. 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 Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:346–51, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-316286>.
 64. Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K, Jitprapaikulsan J, Sathukitchai C, Prayoonwiwat N. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:115–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.01.010>.
 65. 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;22:185–92, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515581438>.
 66. Roesner S, Appel R, Gbadamosi J, Martin R, Heesen C. Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:103–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01612.x.
 67. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2009;15:487–92, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458508100837>.
 68. Merle H, Olindo S, Jeannin S, Valentino R, Mehdaoui H, Cabot F, et al. Treatment of Optic Neuritis by Plasma Exchange (Add-On) in Neuromyelitis Optica. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:858–62, <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1126>.
 69. Jiao Y, Cui L, Zhang W, Zhang Y, Wang W, Zhang L, et al. Plasma Exchange for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in Chinese Patients and Factors Predictive of Short-Term Outcome. *Clin Ther*. 2018;40:603–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.03.007>.
 70. Lim YM, Pyun SY, Kang BH, Kim J, Kim KK. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2013;19:1216–8, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512471875>.
 71. Elson L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler*. 2014;20:501–4, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513495938>.
 72. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13:280, <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-016-0718-0>.
 73. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:127–37, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-316880>.
 74. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017;140:3128–38, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awx276>.
 75. Hacoen Y, Wong YY, Lechner C, Jurynczyk M, Wright S, Konuskan B, et al. Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurol*. 2018;75:478–87, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4601>.
 76. Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 e Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Nov;29:41–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.10.005>.
 77. Savransky A, Rubstein A, Rios MH, Vergel SL, Velasquez MC, Sierra SP, et al. Prognostic indicators of improvement with therapeutic plasma exchange in pediatric demyelination. *Neurology*. 2019;93:e2065–73, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000008551>.
 78. Ballow M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse Events. *Immunol Res*. 2007;38:122–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-007-0003-5>.
 79. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al., International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19:1261–7, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513484547>.
 80. Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis. A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002;59:1224–31, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.59.8.1224>.
 81. Li K, Li M, Wen L, Wang Q, Ding X, Wang J. Clinical Presentation and Outcomes of Acute Disseminated Encephalomyelitis in Adults Worldwide: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:870867, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.870867>.
 82. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol*. 2018;75:1355–63, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1814>.
 83. Anlar A, Basaran C, Kose G, Guven A, Haspolat S, Yakut A, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: Outcome and Prognosis. *Neuropediatrics*. 2003;34:194–9, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-42208>.
 84. RamachandranNair R, Rafeequ M, Giriya AS. Plasmapheresis in Childhood Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Indian Pediatr*. 2005;42:479–82.
 85. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008;15:893–908, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x>.
 86. Bennett JL. Optic Neuritis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25:1236–64, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000768>.
 87. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, Alroughani R, Alshowaier D, Alvarenga R, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2022;21:1120–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00200-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00200-9).
 88. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001430.pub4>. CD001430.
 89. Osinga E, van Oosten B, de Vries-Knopert W, Petzold A. Time is vision in recurrent optic neuritis. *Brain Res*. 2017;1673:95–101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2017.08.012>.
 90. Deschamps R, Gueguen A, Parquet N, Saheb S, Driss F, Mesnil M, et al. Plasma exchange response in 34 patients with severe optic neuritis. *J Neurol*. 2016;263:883–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-016-8073-8>.
 91. Koziolok MJ, Tampe D, Bähr M, Dihazi H, Jung K, Fitzner D, et al. Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis. *J*

- Neuroinflammation. 2012;9:80, <http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-9-80>.
92. Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology*. 2001;56:1514-22, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.56.11.1514>.
93. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology*. 2005;64:804-10, <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000152873.82631.B3>.
94. Transverse Myelitis Consortium Working Group* Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002;59(4):499-505. doi: 10.1212/wnl.59.4.499.
95. Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, Kaplin AI, Calabresi PA, Kerr DA. Idiopathic transverse myelitis Corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology*. 2007;68:1614-7, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000260970.63493.c8>.
96. Scott TF, Frohman EM, de Seze J, Gronseth GS, Weinschenker BG. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: Clinical evaluation and treatment of transverse myelitis Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77:2128-34, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823dc535>.
97. Wang M, Wang Z, Zhang L, Zhao J, Wu D, Li J, et al. Exploring the risk factors and prognosis of transverse myelitis in systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13, <http://dx.doi.org/10.1177/20406223221097330>, 20406223221097330.
98. Chiganer EH, Lessa CF, di Pace JL, Perassolo MB, Carnero Contentti E, Alessandro L, et al. Transverse Myelitis in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features and Prognostic Factors in a Large Cohort of Latin American Patients. *J Clin Rheumatol*. 2021;27:S204-11, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001322>.