



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

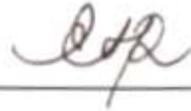
**DOLOR EN LA NEUROMIELITIS OPTICA:
CARACTERIZACIÓN Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Neurología

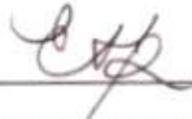
Germán Arturo Chique Alfonzo

Tutora: Elizabeth Armas

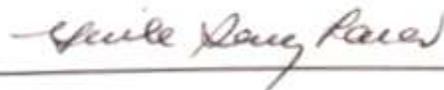
Caracas, noviembre de 2016



Dra. Elizabeth Armas de Padrón
Tutora



Dra. Elizabeth Armas de Padrón
Jefa del Servicio de Neurología HUC



Dra. Gisela Ramírez
Coordinadora del Postgrado de Neurología

DEDICATORIA

A Dios, a mis padres, a mis pacientes y a los que siempre creyeron en mí.

Germán Arturo Chique Alfonzo
Caracas, octubre 2016

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MÉTODOS.....	24
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	32
REFERENCIAS.....	39
ANEXOS.....	45

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS	Pág.
1. Frecuencia y porcentaje de los géneros en las dos poblaciones NMO Vs. EM	45
2. Frecuencia y porcentaje de la procedencia en la población de NMO Vs. EM	46
3. Edades de las poblaciones NMO Vs. EM y la edad de aparición en cada enfermedad	47
4. Comparación en las poblaciones NMO y EM con respecto a años de enfermedad, edad de aparición, número de brotes	48
5. Comparación de los promedios de EDSS y T25W en las poblaciones NMO vs EM	49
6. Comparación de los promedios de prueba de la marcha TW25 y el promedio de afectación del dolor en la capacidad para caminar del cuestionario del dolor.	50
7. Porcentajes y frecuencias de INDICE DE INTENSIDAD DEL DOLOR(IID) por categorías (Ninguno, Medio, Moderado, Severo)	51
8. Comparación de calidad de vida en los 8 aspectos del cuestionario SF-36 en las dos poblaciones NMO vs. EM	52
9. Valor total del cuestionario <i>Douleur Neuropathique</i> (DN4) en las poblaciones NMO vs. EM	77
10. Resumen de la demografía y las características del dolor en NMO vs EM de la cohorte estudiada.	
11. Estudios de dolor en NMO a nivel mundial en comparación con los resultados obtenidos en nuestro estudio realizado en la consulta de enfermedades desmielinizantes. Hospital Universitario de Caracas.	78

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS	Pág.
1. Gráfico de frecuencias de procedencia según entidades federales de los grupos NMO y EM estudiados.	54
2. Porcentajes del estatus de anticuerpos anti-NMO (AQP4-IgG) en la población NMO estudiada. IgG Anti-AQP4 positivo, negativo y no tiene (desconocido).	55
3. Tratamientos para la NMO, recibidos durante la enfermedad. Azatioprina, micofelanato, rituximab, plasmaferesis, prednisona, Inmunoglobulina (IgIV).	56
4. Tratamientos para la EM, fármacos modificadores de la enfermedad: Interferon, Acetato de Glatiramer, Natalizumab, Fingolimod.	57
5. Pacientes con y sin dolor del grupo NMO.	58
6. Pacientes con y sin dolor del grupo EM.	59
7. Porcentaje de pacientes con EM y dolor en el sitio de administración de interferón beta como fármaco modificador de la enfermedad.	60
8. Porcentaje de pacientes con EM con signo de Lhermitte.	61
9. Dolor Neuropático según el cuestionario DN4 en una población de pacientes con NMO.	62
10. Síntomas según cuestionario DN4 en pacientes del grupo NMO.	63
11. Síntomas según cuestionario DN4 en pacientes del grupo EM.	64
12. Tratamiento para el dolor utilizado por la población total de EM y NMO.	65
13. Tratamiento para el dolor utilizado por grupo NMO vs grupo EM y el uso de dos o más fármacos para el dolor en las dos poblaciones.	66
14. Espasmos tónicos paroxísticos dolorosos (ETPD) en pacientes con NMO.	67
15. Prueba La prueba de la Marcha de 7.62 metros cronometrada (<i>Timed 25-Foot Walk-T25FW</i>) en las poblaciones NMO vs EM.	68
16. Población que recibió rehabilitación en la muestra estudiada de NMO vs EM.	69

17. Índice de intensidad del dolor en la población con NMO vs EM según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).	70
18. Zonas dolorosas en el grupo NMO según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).	71
19. Zonas dolorosas en el grupo EM según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).	72
20. Comparación de las zonas dolorosas en las distintas regiones corporales entre la población NMO (barras rojas) vs EM (barras azules) según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).	73
21. Índice de intensidad del dolor en las dos poblaciones NMO y EM según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).	74
22. Realización de la prueba de la Marcha de 7.62 metros cronometrada (<i>Timed 25-Foot Walk-T25FW</i>) en un paciente de la Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.	75
23. A) y B) Presencia de espasmo tónico paroxístico doloroso (ETPD) durante la evaluación de pacientes con NMO. Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.	76

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXOS	Pág.
1. Diagrama de flujo de la investigación: Dolor en la Neuromielitis Óptica y su impacto en la calidad de vida en la Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, HUC.	79
2. Diagrama de las áreas dolorosas según el cuestionario breve del dolor para el estudio de la caracterización del dolor en NMO vs EM.	80
3. Planilla de Consentimiento informado	81
4. Formulario de recolección de datos demográficos y dolor en NMO	82
5. Formulario de recolección de datos demográficos y dolor en EM	83
6. Cuestionario Breve del Dolor (CBD)	84
7. Cuestionario DN4	86
8. Cuestionario de Calidad de Vida SF-36.	87
9. Escala de discapacidad de Kurtzke EDSS	92

DOLOR EN LA NEUROMIELITIS OPTICA CARACTERIZACION Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Germán Arturo Chique Alfonso CI: 15.292.897 sexo: Masculino E- Mail:
germanchique@gmail.com. Telf.: 0412-0967156 Dirección: Hospital
Universitario de Caracas. Especialización Neurología;
Tutor: **Elizabeth Armas de Padrón** CI: 5.538. 435 sexo: Femenino E- mail:
armaselizabeth3@gmail.com. Telf: 0414-3309032 Dirección: Hospital
Universitario de Caracas. Especialista en Neurología.

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar comparativamente el dolor en pacientes con Neuromielitis Óptica(NMO) y su impacto en la calidad de vida con respecto a un grupo con Esclerosis Múltiple(EM). **Método:** Estudio transversal, descriptivo, prospectivo en 23 pacientes con NMO, y se comparó con un grupo de 16 pacientes con EM en base a aspectos demográficos, número de brotes, síntomas asociados, y tratamientos para el dolor. Se determinó la presencia de espasmos paroxísticos tónicos dolorosos (EPTD) y otros síndromes dolorosos. Se cuantifico dolor, dolor neuropático(DN) y calidad de vida, a través del Cuestionario Breve del Dolor (CBD), DN4, y SF-36 respectivamente. Las comparaciones se realizaron en las variables cuantitativas la exacta de Fisher de dos colas. **Resultados:** El dolor en NMO, es más común, más severo más discapacitante en comparación con EM, el DN y los EPTD fueron encontrados en 81% y 65% respectivamente. Las áreas dolorosas más frecuentes en NMO fueron el tronco de forma bilateral mientras que en EM fueron los miembros inferiores de forma unilateral. NMO presento menor calidad de vida tanto en el componente físico y mental del cuestionario SF-36, en comparación con EM y requirió ≥ 2 medicamentos para el dolor en 56.52% vs. 31.25%, especialmente AINES y opiáceos. **Conclusiones:** El dolor en NMO mostro características diferentes en comparación con EM, y tuvo un severo impacto en la calidad de vida en la población ameritando un diagnóstico y abordaje terapéutico especializado.

Palabras Clave: Neuromielitis óptica, esclerosis múltiple, dolor, calidad de vida.

**PAIN IN NEUROMYELITIS OPTICA
CHARACTERIZATION AND ITS IMPACT ON QUALITY OF LIFE**

Germán Arturo Chique Alfonzo CI: 15.292.897 gender: Male E- Mail: germanchique@gmail.com. Phone.: 0412-0967156 Address: Hospital Universitario de Caracas. Specialization in Neurology candidate;
Tutor: **Elizabeth Armas de Padrón** CI: 5.538. 435 gender: Female E- mail: armaselizabeth3@gmail.com. Phone: 0414-3309032 Address: Hospital Universitario de Caracas. Specialist in Neurology.

ABSTRACT

Objective: To characterize comparatively pain in Neuromyelitis Optica(NMO) and its impact on quality of life with respect to a Multiple Sclerosis(MS) group **Methods:** In a descriptive, prospective, cross-sectional study in 23 patients with NMO was compared to a group of 16 patients with MS based on demographics, number of relapses, related symptoms, and pain treatment. The presence of paroxistic tonic spasms(PTS) and other painful syndromes. Pain, neuropathic pain and quality of life has been determined using Brief Pain Inventory(BPI), DN4 and SF-36 surveys respectively. Fisher exact test has been used for statistical analysis. **Results:** Pain in NMO seems to be more common, more severe and it shows particular characteristics compared to Pain in MS. Neuropathic Pain and Painful Tonic Spasms were found in 81% and 65% respectively. Severe painful areas in NMO were trunk and upper limbs bilateral (banding) while in MS were lower limbs unilaterally. NMO group had lower quality of life in physical and mental component of SF-36, compared to MS; and required ≥ 2 or more pain medication in 56.52% vs. 31.25%, especially NSAIDS and OPIOIDS. Pain in NMO showed different characteristics compared to MS; and it had a severe impact on quality of life in our patients. It requires a specialized diagnostic and therapeutic approach.

Key Words: Neuromyelitis Optica, multiple sclerosis, pain, quality of life.

INTRODUCCIÓN

La Neuromielitis Óptica (NMO), también conocida como enfermedad de Devic es una patología autoinmune severa del sistema nervioso central que afecta a individuos de todas las razas⁽¹⁾. La presentación clínica de la NMO incluyen episodios severos de neuritis óptica causando pérdida de agudeza visual y mielitis transversa extensa resultando en déficit motor total o parcial en uno o más miembros, y en algunos pacientes con afectación del tallo cerebral en el área postrema, puede producir vómitos incoercibles e hipo persistente⁽²⁾.

La NMO afecta a adultos jóvenes como en la Esclerosis Múltiple (EM), pero se han reportado casos desde la infancia hasta la novena década de la vida. La edad promedio de aparición de la enfermedad, especialmente por la variedad de brotes, puede ser mayor que para la Esclerosis Múltiple, siendo esta en un rango comprendido entre 35 a 47 años en dos series de pacientes estudiados con NMO y brotes⁽³⁾. Wingerchuk, reportó una edad promedio de aparición de 29 años (rango entre 1 y 54 años) para pacientes monofásicos y 39 años (6 a 72 años) para pacientes con NMO recurrentes. La tasa de mujeres en comparación con hombres puede diferir de acuerdo al curso de la enfermedad. La mayoría de los reportes sugieren una relación mujer: hombre de 1.4: 1 a 1.8:1^(2,3).

De acuerdo con estudios epidemiológicos recientes en NMO realizados por Papais et al., la NMO representa el 11.8% de los casos del espectro de enfermedades desmielinizantes en Suramérica. Los resultados de este estudio, que incluyeron diferentes regiones de Suramérica, determinaron la influencia de la etnicidad y la latitud en la frecuencia de la NMO. Venezuela, según casos reportados en Caracas y Maracaibo, se encuentra en el área de mayor frecuencia de casos de NMO (43.3%) ubicada en lo que fue descrito como un gradiente sur-norte en relación a la latitud⁽⁵⁾. El gradiente sur-norte describe la frecuencia relativa de NMO entre pacientes y fue delimitado desde la latitud 34°S hasta 10°N (justo encima del ecuador), con una frecuencia relativa de 2.1% (Argentina) y 43.3% (Venezuela) respectivamente⁽⁵⁾.

Hasta hace unos años, la NMO fue considerada una forma de Esclerosis Múltiple, conocida en Japón como Esclerosis Múltiple Óptico Medular, a pesar de ser reconocida como una enfermedad distinta en los países occidentales, fue incluso mal diagnosticada como EM brote remisión debido a sus características similares. Sin embargo, en 2004, fueron descubiertos anticuerpos enfermedad específicos en el suero de pacientes con NMO. Un año después el antígeno objeto de ataque fue identificado como Aquaporina 4 (AQP4), el canal de agua más abundante en el SNC, presentes en los procesos astrocíticos y que son blancos de ataque en gran parte de los pacientes con NMO en series estudiadas. Posterior a estos hallazgos inició una nueva etapa en la neuroinmunología y en la investigación de esta enfermedad, lo cual ha llevado a definir el rol de la iniciación y la propagación de las lesiones destructivas de astrocitos, características de esta enfermedad y proponiendo a esta entidad patológica como única. La selectividad de los anticuerpos Anti AQP4 por la sustancia gris central de la medula espinal hace que la mielitis transversa extensa tenga características propias en la patogénesis del dolor ^(3,4).

El dolor es altamente prevalente en pacientes con NMO y se ha descrito en estudios recientes que afecta severamente sus actividades de la vida diaria, y con frecuencia es refractario al tratamiento médico. Se describen dos tipos característicos de dolor en esta enfermedad: espasmos tónicos dolorosos, y el dolor neuropático.

En un estudio de cohorte realizado en Corea, de 40 pacientes con NMO, los espasmos tónicos dolorosos fueron observados en 25 de los casos. Los espasmos tónicos fueron evidenciados tanto en miembros inferiores, superiores, en cuatro extremidades, o en un solo miembro. Con frecuencia los pacientes con NMO experimentan dolor que afecta severamente sus actividades de la vida diaria, y el mismo es con frecuencia de difícil manejo en la práctica clínica. ^(4, 11,12)

Los espasmos tónicos encontrados con mayor frecuencia ocurrieron en promedio en los primeros 48 días del episodio de mielitis transversa, y estuvieron acompañados por nuevo déficit neurológico o nuevas lesiones en RMN. Esta forma de dolor relacionado a NMO es actualmente manejada terapéuticamente con antiepilépticos bloqueadores de sodio como carbamazepina, gabapentina, clonazepam o fenitoína sódica. Así

mismo, los espasmos musculares fueron atenuados con relajantes musculares, y fisioterapia. ^(4, 11,12)

Los pacientes con NMO, desarrollan así mismo dolor neuropático severo, persistente e intratable. Las áreas localizadas alrededor del tórax, caderas, así como a lo largo de muslos y piernas, o en la espalda son afectadas con frecuencia. Estudios cuantitativos sensoriales revelan que existe pérdida de sensibilidad térmica y mecánica que se relaciona con el dolor persistente. Hiperalgnesia térmica de calor, disestesias como alodinia mecánica dinámica y sensación de calor paroxística. ⁽⁴⁾ La severidad del dolor asociado a NMO no se correlaciona con la duración de la enfermedad, edad, estatus de anticuerpos AQP4 ni el número de brotes. De hecho, el dolor severo y agonizante puede ocurrir en estadios tempranos de la enfermedad e incluso puede ser el primer síntoma de NMO. En este estadio del diagnóstico, las áreas dolorosas usualmente corresponden con la localización de lesión medular encontrada en RMN. Así mismo, el dolor espontáneo en un área (por ejemplo, tórax) puede ocurrir al mismo tiempo que hipoestesia al tacto o vibración en otras áreas y puede coexistir temporoespacialmente con prurito neuropático. El dolor neuropático asociado a NMO es usualmente refractario a tratamiento, a pesar de la gran variedad de medicamentos disponibles para el dolor, cada uno con un mecanismo blanco diferente. ^(4,5)

Las lesiones medulares de la NMO, predominantemente afecta la medula cervical y torácica y se extiende por más de 3 segmentos vertebrales. Conociendo que existen con mayor abundancia los canales AQP4 en la sustancia gris más que en la sustancia blanca, estas lesiones tienden a estar más localizada alrededor del canal central medular y la sustancia gris adyacente en las astas dorsales y ventrales de la medula espinal. La sustancia blanca es afectada solamente en lesiones extensas y severas. La Mielitis transversa longitudinal extensa en NMO puede resultar en pobre recuperación, discapacidad severa y disminución de la sobrevivencia. La Neuromielitis Óptica está asociada con mielitis extensa severa, y una serie de autopsias ha demostrado pérdida axonal, cavitación y necrosis ⁽³⁻⁵⁾.

Recientemente, la patogénesis de la NMO en relación al dolor y las lesiones medulares en pacientes con esta enfermedad, ha sido estudiada por expertos a nivel experimental

de forma exhaustiva estableciendo numerosas hipótesis. En la investigación de Bradl, M. et al, 2015 se postula que el dolor es controlado por vías ascendentes y descendentes en el Sistema Nervioso Central, lo que se ha denominado el sistema de vías nociceptivas y antinociceptivas del dolor. En las lesiones medulares por NMO, se pueden ver afectadas estas vías, y cuando la vía antinociceptiva se ve afectada ocurre la interrupción de la señalización inhibitoria de la médula espinal, del sistema nociceptivo y puede resultar en dolor espontáneo, hiperalgesia, alodinia, dolor crónico y generalizado.

La EM es una enfermedad que afecta principalmente a la sustancia blanca del SNC mediada por mecanismos inflamatorios autoinmunes, representando una importante causa de discapacidad en personas jóvenes, afectando así drásticamente la calidad de vida y la movilidad de los pacientes. A través del curso de la enfermedad, los pacientes con Esclerosis Múltiple, refieren que la función afectada más importante, es la marcha ⁽²⁰⁾, constituyendo una preocupación frecuente, así como una causa de discapacidad y limitación relevante, por lo tanto, estudios sugieren que el deterioro de la marcha afecta tanto física como emocionalmente a los pacientes con EM y tiene un profundo efecto en la dependencia, calidad de vida y desarrollo de actividades de la vida diaria. La Esclerosis Múltiple con frecuencia afecta la médula espinal, como es evidente en el 83% demostrada en RMN y hasta en un 99% demostrada en autopsias. Sin embargo, la mielitis no es típicamente tan fulminante comparada con la NMO, con menos afectación motora y mayor probabilidad de recuperación. En autopsia, la mielitis en Esclerosis Múltiple es característicamente parcial, asociada con menos niveles medulares y demuestra relativa preservación axonal ^(6,7).

La prevalencia del dolor en EM varía enormemente de unos estudios a otros, aunque los márgenes podrían estar entre el 29 y el 86%. Este porcentaje disminuye si se considera únicamente el dolor crónico hasta el 18%. Respecto a los pacientes que ya tenían dolor al comienzo de la enfermedad, su frecuencia se sitúa entre un 11% y un 23%. Los afectados suelen definirlo como moderado, con una media en la escala numérica visual entre 2,8 y 5,8, aunque hasta un tercio de los pacientes lo describe como uno de sus peores síntomas, y alrededor del 5% clasifica al dolor como su peor

problema. Además, afecta a las relaciones sociales, la vitalidad, la salud general, el aspecto emocional y la salud mental, e interfiere con la actividad laboral ^(3, 4,6).

Planteamiento y delimitación del problema

Recientes estudios, han demostrado la importancia que juega el dolor en la calidad de vida de los pacientes NMO. ^(2,3,4) El dolor en esta patología, tiene características, únicas y propias de dicha enfermedad y que ayudan a establecer la misma como una entidad distinta a la Esclerosis Múltiple. Es evidente que mientras más severa es la afectación medular en NMO, esto estaría asociado con el aumento de la prevalencia y la severidad de los síndromes dolorosos neuropáticos, con influencia directa en el bienestar, las actividades de la vida cotidiana y la poli medicación con un mayor riesgo de efectos por abuso de fármacos.

El dolor en enfermedades desmielinizantes e inflamatorias del sistema nervioso central puede ser discapacitante, y podría conllevar a una calidad de vida más baja como ha sido demostrado en recientes estudios a nivel mundial, resultando en un gasto elevado e importante para el sistema de salud público. Un mejor entendimiento de los mecanismos del dolor y sus características ayudarían tanto como una mejor terapéutica como a una terapia analgésica personalizada.

La presente investigación, tiene como finalidad, estudiar de manera comparativa las diferentes características y el efecto sobre la calidad de vida de los pacientes con dolor en la Neuromielitis Óptica. Este estudio trasversal comparo una población de pacientes con NMO, Espectro NMO, con un grupo de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, teniendo como objetivo describir y comparar la frecuencia, severidad, características, áreas afectadas, tratamientos para el dolor y consecuencias entre las dos enfermedades, tomando en cuenta las diferencias en la discapacidad total, y calidad de vida en una población de pacientes de la consulta de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital Universitario de Caracas.

Se pretende investigar ¿Cuáles son las características del dolor en pacientes con Neuromielitis Óptica y su impacto en la calidad de vida?

Justificación e importancia.

- ✓ La Neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante que afecta a la población en edad productiva, tanto en Venezuela, como a nivel mundial.
- ✓ Existe evidencia epidemiológica reciente, que considera a Venezuela como el país con mayor frecuencia relativa de NMO en Suramérica, encontrándose en la latitud 10°N (justo encima del ecuador) del gradiente sur-norte ⁽⁵⁾.
- ✓ El dolor crónico y persistente en NMO, es un factor determinante en las actividades de la vida diaria del paciente.
- ✓ El impacto de la NMO es pronunciado y devastador debido a la naturaleza crónica de la enfermedad y la acumulación de discapacidad física.
- ✓ Debido a que la NMO y la EM constituyen enfermedades desmielinizantes con características similares, es importante determinar las diferencias clínicas del dolor en un grupo de pacientes.
- ✓ Se plantea realizar el presente proyecto de investigación para establecer de forma objetiva las características del dolor en un grupo de pacientes con NMO y su impacto en la calidad de vida, y compararlo con estudios recientes similares a nivel mundial.

Antecedentes

El estudio del dolor en la Neuromielitis óptica, resulta actualmente un tema de interés para la investigación médica. Las características particulares tanto como por su etiopatogenia, por su afectación en la vida cotidiana del paciente, como por refractariedad a la terapéutica médica, han llevado a conducir estudios a nivel mundial sobre dicho tema ⁽²⁻⁹⁾.

En Venezuela, no existen aún estudios sobre caracterización del dolor, ni estudios epidemiológicos en NMO, sin embargo, esta patología fue descrita por primera vez en un caso clínico con estudio anatomopatológico del Hospital Universitario de Caracas por Borges et al. en el año 1963⁽²⁸⁾.

En el año 2011, un grupo de investigadores del departamento de Neurología del Hospital Universitario de Tohokum en Sendai, Japón, describieron en una población de 37 pacientes con NMO y compararon con una población control con EM, determinando así que el dolor era más frecuente, y estaba presente en un 83.8%, con mayor índice de intensidad del dolor, y puntajes más bajos en el cuestionario de calidad de vida (SF-36) ⁽²⁾.

En estudio realizado por Qian, et al en la Universidad de Washington, en el año 2012, demostraron que el dolor es un síntoma común encontrándose en sujetos con NMO en un 86.2%, y mostro una severidad en la escala del dolor en promedio de 5.38. La presencia del dolor fue más común en pacientes con discapacidad y numero de segmentos medulares afectados ⁽⁸⁾. La prescripción de medicamentos para el dolor fue mayor en pacientes con NMO que en esclerosis múltiple, ameritando con frecuencia más de un medicamento, mostrando una importante refractariedad al manejo farmacológico.

Según investigaciones más recientes en el año 2014 enfocadas en dolor neuropático en pacientes con NMO en el Reino Unido, según Zhao S, et al. en 50 pacientes con NMO estudiados con mielitis transversa, el dolor neuropático fue identificado en 62 % de los pacientes, afectando en un 68% las actividades de la vida diaria, así mismo se describió una reducción significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, evidenciado en el componente mental del cuestionario de calidad de vida SF-36⁽⁹⁾.

Marco teórico

- Neuromielitis Óptica

La NMO, también conocida como enfermedad de Devic, es una patología inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central, que ocasiona ataques severos de neuritis óptica y mielitis transversa aguda, usualmente con discapacidad residual ^(8,9).

Existe evidencia de que la NMO es un proceso autoinmune mediado por linfocitos B, los cuales se cree que son los principales protagonistas de la patogenia. Mientras que la Esclerosis Múltiple es una enfermedad autoinmune en la que están involucrados predominantemente mecanismos inmunitarios dependientes de los linfocitos T.

Fue descubierto en el suero de los pacientes con NMO la presencia de auto anticuerpos anti-NMO. Los estudios experimentales postulan que la IgG-NMO puede modular la función de la AQP4 y fijar el complemento, ambas propiedades son relevantes en la patogenia de la NMO. La IgG-NMO, así mismo se une de manera selectiva a la Aquaporina 4 (AQP4), el canal de agua más abundante del SNC, el cual se expresa en los pies de astrocitos asociados con los capilares, el epéndimo ventricular y las sinapsis interneuronales. Este canal de agua, se encarga de regular el flujo de agua entre el cerebro y la sangre y entre el cerebro y el LCR.

- Inmunopatogenia de la NMO

Existe en la actualidad, creciente interés en el estudio de los modelos de Inmunopatogenia en la NMO, sin embargo, existen muchos aspectos aun por dilucidar. Los niveles críticos de AQP4 en el SNC activan la cascada del complemento, iniciándose una respuesta inflamatoria con entrada de neutrófilos y eosinófilos. Por otra parte, el reconocimiento de moléculas de AQP4 por la IgG-NMO lleva a la endocitosis y la disminución de estos canales en la membrana plasmática y limita la cascada inflamatoria. Paradójicamente, este mecanismo puede conducir a la alteración de los mecanismos de transporte de agua y contribuye así a incrementar las lesiones observadas en estos pacientes. La síntesis periférica de IgG-NMO es compatible con la ausencia de bandas oligoclonales en el LCR en los pacientes con NMO. Todo esto puede explicar también la excelente respuesta a la plasmaferesis que tienen estos enfermos.

Los astrocitos de ratones deficientes en AQP4 tienen, además, niveles reducidos de expresión del transportador tipo 2 de aminoácidos (EEAT2), lo cual condiciona una reducida capacidad para la receptación del glutamato. Esto indica que la AQP4 es importante para el transporte y la función de este aminoácido. Hinson y cols., demostraron que los anticuerpos IgG-NMO inducen la endocitosis de AQP4 y EEAT2. Si bien los astrocitos son tolerantes al aumento de las concentraciones de glutamato, en las neuronas y los oligodendrocitos, tales concentraciones pueden ser tóxicas ⁽¹¹⁾. Además, la activación de los receptores de glutamato sensibiliza a los oligodendrocitos al ataque por el complemento, lo que colabora con el proceso de desmielinización observado en estos pacientes.

Colectivamente, todos los mecanismos fisiopatológicos descritos pueden actuar en forma sinérgica: la alteración de la homeostasis del glutamato sensibiliza a los oligodendrocitos a la lesión mediada por el complemento, lo cual aumenta el reclutamiento de las células inflamatorias. Al mismo tiempo, la unión de IgG-NMO a la AQP4 y la activación del complemento aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que potencia aún más la entrada de anticuerpos y células inflamatorias en el SNC.

Las características que definen el cuadro de NMO son la presencia de neuritis óptica (unilateral o bilateral) y mielitis transversa aguda, ya sea en forma simultánea o consecutiva. La neuritis óptica de la NMO suele caracterizarse por ser más severa y dejar mayor discapacidad en comparación con los ataques de neuritis óptica en el contexto de la EM, y es la forma de presentación bilateral más frecuente en la EM. Por su parte, los ataques de mielitis transversa aguda, en comparación con los de la EM, suelen presentarse como una mielitis transversa completa y extensa, con compromiso motor bilateral, nivel sensitivo, disestesias dolorosas y disfunción esfinteriana. Como extensión de la mielitis cervical puede observarse compromiso bulbar, el cual puede manifestarse como hipo, episodios de náuseas intratables o falla respiratoria aguda. Luego del evento inicial de neuritis óptica y mielitis transversa aguda que define el cuadro de NMO, la enfermedad puede presentar un curso monofásico o recurrente con episodios separados por meses o años (80% de los casos).

- Criterios diagnósticos de la NMO

El reconocimiento de la NMO como una entidad diferente de la EM, fue logrado gracias al descubrimiento del anticuerpo IgG-NMO ⁽⁴⁾. Este método demostró que la sensibilidad de la IgG-NMO era del 73% y la especificidad del 91% para la distinción entre la NMO y la EM ⁽⁷⁾.

Por lo que la amplia experiencia acumulada por el grupo de trabajo de la Clínica Mayo, con estos anticuerpos llevo a la publicación, en 2006, por parte de Wingerchuk et al. de la modificación de los criterios diagnósticos clásicos de la NMO. Estos criterios presentan en conjunto una sensibilidad del 99% y una especificidad del 90% para el diagnóstico.

No queda claro todavía cuando el estado neurológico en estos pacientes tiene un valor pronostico, en los informes iniciales no existen diferencias entre los hallazgos clínicos y el curso entre los pacientes seropositivos y seronegativos, por lo que se necesitan aún más estudios para esclarecer este punto.

Tampoco queda clara la seronegatividad de estos anticuerpos para ciertos pacientes. Una posible explicación es la sensibilidad del método de detección, que ha ido perfeccionándose en el tiempo debido a refinamientos de la técnica. Otra posibilidad es la presencia de otro blanco antigénico diferente de la AQP4 que, en ciertos casos de NMO, es la causa de la patología. Entre ellos se propusieron la subunidad de 73 kDa del factor específico de poliadenilación y corte (CPSF-73), la proteína 141, la cadena liviana de miosina 2 y la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOG).

Criterios diagnósticos de la Neuromielitis óptica según Wingerchuk 2006^(4,7)

El diagnóstico requiere la presencia de todos los criterios absolutos y al menos dos de los tres criterios de soporte

- Criterios absolutos
 - ✓ Neuritis óptica
 - ✓ Mielitis transversa aguda
- Criterios de soporte
 - ✓ RM de encéfalo normal al comienzo de la enfermedad.
 - ✓ RM de columna espinal en secuencia T2 con una lesión igual o mayor de tres segmentos medulares
 - ✓ Presencia de anticuerpos IgG-NMO

- Dolor en NMO: dolor neuropático y espasmos paroxísticos tónicos dolorosos

El dolor, ha sido definido según la International Association for the Study of Pain (IASP) como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial. Así mismo, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain, IASP), define al dolor neuropático como un dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso periférico o en el sistema nervioso central ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Más recientemente, el Grupo de Interés Especial sobre Dolor Neuropático de la IASP [Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeupSIG)] lo define como el dolor causado por lesión directa o enfermedad que afecta al sistema somato sensorial. El dolor neuropático crónico es frecuente en la práctica clínica y afecta notablemente la calidad de vida, es fundamental para el médico y para el neurólogo clínico entender la percepción y los sentimientos que los pacientes tienen sobre el dolor que padecen, para realizar un diagnóstico y un plan terapéutico adecuado.

Los Espasmos Tónicos Paroxísticos Dolorosos (ETPD) se definen como espasmos musculares localizados (en uno o más miembros y/o tronco), recurrentes,

estereotipados acompañados por dolor intenso y posturas distónicas con una duración aproximada de 20-45 segundos ^(11,12)

Estos episodios pueden o no estar desencadenados por movimientos bruscos o estímulos sensitivos y pueden ser clasificados según la localización de la lesión en cerebrales o medulares.

Es importante tener en cuenta que los ETPD afectan la calidad de vida, la rehabilitación y las actividades de la vida diaria convirtiéndose en un signo que rápidamente debemos pensar, diagnosticar y tratar.

- Terminología asociada a síntomas de dolor neuropático
 - Alodinia: Sensación de dolor desencadenada por estímulos que normalmente no causan dolor, ejemplo: dolor después de una fricción suave (alodinia mecánica) o de la aplicación de un poco de calor o de frío (alodinia térmica).
 - Disestesia: Sensibilidad anormal, relatada como desagradable, pero no dolorosa.
 - Hiperalgnesia: Aumento de la sensibilidad dolorosa en respuesta a estímulos dolorosos.
 - Hipoestesia/hiperestesia: Sensibilidad disminuida/aumentada frente a estímulos táctiles.
 - Parestesia: Sensación de hormigueo, prurito o de adormecimiento. No es relatada como experiencia dolorosa.
- Vías Nociceptivas y Antinociceptivas del Dolor en NMO.

El dolor es controlado por vías ascendentes y descendentes en el Sistema Nervioso Central, lo que se ha denominado el sistema de vías nociceptivas y antinociceptivas del dolor. En condiciones normales la transmisión nociceptiva que asciende por la medula espinal, se encuentra bajo el control inhibitorio estricto originado en la sustancia gris periacueductal y medular. Las fibras de las vías descendentes inhibitorias liberan noradrenalina o serotonina en el asta dorsal de la medula espinal que ocasiona la supresión nociceptiva, bien sea directa o indirectamente a través de las interneuronas.

Existe evidencia firme que la reacción inflamatoria inmunomediada hacia los receptores AQP4 sobre la sustancia gris periacueductal y destrucción subsecuente de los astrocitos ocasiona la desinhibición central, aspectos fundamentales en la patogénesis del dolor en NMO.

Se han descrito cambios inflamatorios e histológicos, basados en modelos experimentales, que ponen en evidencia, la formación de lesiones desmielinizantes medulares extensas en distintos estadios tanto en fases iniciales, como en una fase establecida.

En estadios iniciales de la formación de la lesión desmielinizante medular, en los bordes de la lesión activa, los astrocitos se encuentran activados y no expresan AQP4. Este proceso inflamatorio, conlleva a la activación de la microglía con reclutamiento de macrófagos, granulocitos y la liberación de numerosas citoquinas como IL-1 β , IL-6, IL-17 y factor de necrosis tumoral TNF⁽¹¹⁾.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en la primera neurona de la vía nociceptiva en la lámina I y II del asta dorsal de la medula espinal. Ambas IL-1 β y TNF refuerzan la señalización glutamatergica y, por ende, aumenta la transmisión sináptica entre las neuronas en la lámina I y II medulares y las fibras C nociceptivas. La apertura de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) dispara la potenciación a largo plazo en las sinapsis C, lo cual es considerado un mecanismo clave para la amplificación de del dolor de larga duración (hiperalgesia)⁽¹¹⁾.

En condiciones normales los astrocitos liberan 2-AG (2-araquidonoiglicerol), neurotransmisor cannabinoide y agonista endógeno de los receptores CB, el cual potencia fuertemente la inhibición GABAérgica, a través de la modulación alostérica del receptor GABA-A, lo que a su vez favorece el control del dolor a través de la vía antinociceptiva.

En la NMO, ocurre de manera importante la destrucción del astrocito, lo que trae como resultados numerosos cambios neuroinflamatorios. En primer lugar, una pérdida profunda de los astrocitos en los tejidos de SNC ocasiona la ausencia del incremento en 2-AG sérico, probablemente debilitando la inhibición GABAérgica, culminando en hiperalgesia.

En segundo lugar, la muerte de los astrocitos interrumpe inevitablemente la vía glutamina-glutamato-GABA, que probablemente dañe el balance delicado de excitación e inhibición en las vías nociceptivas del dolor ^(21,22).

Finalmente, las lesiones de NMO establecidas, resultan en un proceso altamente destructivos para segmentos de la medula espinal, que conlleva a la formación de cavidades quísticas entremezcladas con puentes de axones preservados y astrocitos reactivos, formando escaras glióticas. Con escasos signos de desmielinización y reparación axonal ⁽²²⁻²⁴⁾.

- CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta)

El BPI-SF (*BPI-short form*) o Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta, es un instrumento auto administrado por el paciente para evaluar la intensidad del dolor y su interferencia en sus actividades diarias ⁽¹⁶⁾. La versión española ha sido validada y se utiliza el formulario abreviado, consta de 11 ítems evaluados en una escala numérica del 0 (sin dolor/sin interferencia) al 10 (el peor dolor posible/interferencia total), agrupados en 2 dimensiones: intensidad del dolor (la media de los 4 primeros ítems: dolor peor, menor y medio durante la semana anterior y dolor ahora) e interferencia con las actividades de la vida diaria (la media de los 7 últimos: interferencia con la actividad general, el estado de ánimo, la capacidad para caminar, el trabajo normal, las relaciones con otros y el disfrute de la vida). La intensidad del dolor se clasifica como leve o sin dolor (0-3), moderada (4-6) e intensa (≥ 7). La versión española, es una escala simple, rápida, accesible de medida del impacto y repercusión del dolor, inicialmente ideada para pacientes oncológicos, constituyendo una herramienta en la práctica clínica y en los estudios de investigación clínica. Ha demostrado buena validez y consistencia interna. En estudios recientes se ha utilizado para medir objetivamente el dolor en pacientes con NMO.

El coeficiente α de Cronbach obtenido para cada una de las dimensiones del CBD fue superior a 0,70, siendo de 0,89 en la dimensión «intensidad del dolor», y de 0,87 en la dimensión «interferencia en las actividades»

- DN4 (Dolour Neuropathique 4) versión español

El cuestionario *Dolour Neuropathique-4 ítems (DN4)* validado al castellano, consta de 10 ítems, que consiste en descripciones y signos de dolor que se evalúan con 1 (sí) o 0 (no) para identificar a pacientes que tienen una gran probabilidad de tener componente de dolor neuropático ⁽²¹⁾. Las puntuaciones de los ítems individuales se suman para obtener una puntuación total máxima de 10, con un punto de corte ≥ 4 e intensa (≥ 7).

- El concepto de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS)

Según la OMS, la Calidad de Vida es la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto que está influido por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con su entorno.

Se define la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS), es un concepto relativamente nuevo, en expansión y que ha sido elemento de amplia discusión por expertos en la materia, dado en primer lugar a su subjetividad y a la búsqueda de un instrumento ideal con suficiente validez y fiabilidad para medir dicha variable ⁽³²⁾.

Existen numerosas definiciones de la CVRS, siendo en primer lugar la más aceptada aquella que la define como los efectos físicos, mentales y sociales de la enfermedad en la vida diaria y el impacto de estos efectos en los niveles de bienestar subjetivo, satisfacción y autoestima. Se ha considerado en los últimos años, un indicador importante en salud pública de bienestar de los pacientes. Desde su incorporación como una medida del estado de salud de las personas, la CVRS, ha sido uno de los conceptos que en el campo de la salud más se ha utilizado y es usada indistintamente como estado de salud, estado funcional, calidad de vida o evaluación de necesidades.

Según Martínez et al., la CVRS consiste en evaluar la influencia subjetiva del estado de salud, los cuidados sanitarios y las actividades de prevención y promoción de la salud, en la capacidad individual de lograr y mantener un nivel de funcionamiento que permita conseguir unos objetivos vitales y que se refleje en un bienestar general. Las dimensiones fundamentales son: el funcionamiento físico, psicológico-cognitivo y social.

Hay tres aspectos fundamentales incorporados en esta definición:

- 1.-La Calidad de vida relacionada con la salud se centra en la evaluación subjetiva.
- 2.-El contexto de la evaluación está limitado a la influencia del estado de salud, los cuidados sanitarios y las actividades de prevención y promoción de la salud.
- 3.- Son tres las dimensiones fundamentales de funcionamiento: física, psicológica-cognoscitiva y social.

- Cuestionario de Calidad de Vida SF-36

Cuestionario de salud SF-36 fue desarrollado a principios de los noventa, en Estados Unidos, para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (*Medical Outcomes Study–MOS*). Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general. Ha resultado útil para evaluar la CVRS en la población general y en subgrupos específicos, comparar la carga de muy diversas enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por un amplio rango de tratamientos diferentes y valorar el estado de salud de pacientes individuales. Sus buenas propiedades psicométricas, que han sido evaluadas en más de 400 artículos, y la multitud de estudios ya realizados, que permiten la comparación de resultados, lo convierten en uno de los instrumentos con mayor potencial en el campo de la CVRS ⁽⁸⁾. El Cuestionario de Salud SF-36 está compuesto por 36 preguntas (ítems) que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Se desarrolló a partir de una extensa batería de cuestionarios empleados en el MOS, que incluían 40 conceptos relacionados con la salud. Para crear

el cuestionario, se seleccionó el mínimo número de conceptos necesarios para mantenerla validez y las características operativas del test inicial. El cuestionario final cubre 8 escalas, que representan los conceptos de salud empleados con más frecuencia en los principales cuestionarios de salud, así como los aspectos más relacionados con la enfermedad y el tratamiento. Los 36 ítems del instrumento cubren la siguiente es escalas: Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general, Vitalidad, Función social, Rol emocional y Salud mental. Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior. Este ítem no se utiliza para el cálculo de ninguna de las escalas, pero proporciona información útil sobre el cambio percibido en el estado de salud durante el año previo a la administración del SF-36 ⁽⁸⁾.

- Discapacidad

Se puede estimar a través del cálculo de la escala de discapacidad EDSS (*Expanded Disability Status Scale de Kurtzke*) o escala ampliada del estado de discapacidad, sigue siendo la escala más utilizada en la evaluación del deterioro y la discapacidad ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Mide la afectación de 8 sistemas funcionales (motriz, cerebelo, tronco cerebral, sensibilidad, esfinteriano, visual, mental y otros). La variabilidad interobservador depende del entrenamiento, por lo que es necesaria antes de su utilización la previa formación de los evaluadores. Sera utilizada la EDSS para la determinar la discapacidad en pacientes con NMO, Espectro NMO y EM. Su valoración será del 1 al 10 ⁽⁹⁻¹¹⁾.

- Estudio de la movilidad con la prueba de la Marcha de 7.62 metros cronometrada (*Timed 25-Foot Walk-T25FW*)

La prueba de los 7,62 metros mide la función de los miembros inferiores ⁽²⁰⁾. Al paciente se le indica que camine hasta una marca situada a 7,62 metros tan rápidamente como pueda. Se repite una vez, y se permite el uso de ayudas para andar. Se toma nota del tiempo en segundos y décimas que tarda en andar estos metros en ambas ocasiones. Se correlaciono la marcha con el CBD y con el EDSS, para determinar el grado de afectación del dolor en la movilidad ⁽²⁰⁻²¹⁾.

En base a todo lo expuesto, los investigadores se proponen evaluar un grupo de pacientes con NMO, calidad de vida y discapacidad, relacionándolo con una enfermedad con similitudes importantes desde el punto de vista clínico y fisiopatológicos, como lo es la EM. Evaluaciones similares no existen documentados en nuestro país.

Objetivo General

1. Analizar de forma comparativa las características del dolor en pacientes con Neuromielitis Óptica y su impacto en la calidad de vida con respecto a un grupo de pacientes con Esclerosis Múltiple.
2. Comparar las características del dolor de los pacientes con NMO con los pacientes con EM

Objetivos Específicos

- 1.1- Describir las características demográficas y clínicas de la totalidad de pacientes.
 - 1.2- Cuantificar mediante las escalas DN4 (Dolour Neuropathique 4), el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta), la intensidad, características del dolor y el grado de discapacidad utilizando la escala EDSS.
 - 1.3- Relacionar el resultado de la escala EDSS con el Dolor y sus características.
 - 1.4- Determinar los diferentes tipos de fármacos utilizados para el manejo del dolor en NMO y sus combinaciones.
-
- 2.1- Comparar las características anatómicas, semiológicas del dolor, las radiológicas según segmentos medulares afectados, el Timed 25-Foot Walk entre los pacientes con NMO y EM.
 - 2.2- Comparar según el Cuestionario de SF-36 la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con dolor en grupos de pacientes con NMO y EM

Aspectos éticos

El presente trabajo fue aprobado por la Comisión de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, y fue llevado a cabo en concordancia con los estatutos de la Declaración de Helsinki de 1989. La obtención de información personal, suministrada por los participantes durante la aplicación de los instrumentos de evaluación de: dolor, dolor neuropático y calidad de vida fueron garantizados bajo los preceptos de respeto, discreción y confidencialidad. El consentimiento voluntario informado fue obtenido previo la aplicación de los cuestionarios a los pacientes que formaron parte de la investigación.

El presente estudio tuvo la finalidad de entender de una manera más certera el dolor crónico, persistente y agobiante que presentan los pacientes con enfermedades desmielinizantes, y como afecta dicho síntoma en los roles de la vida cotidiana, intentando mejorar la salud de una población de pacientes, y marcar pautas diagnósticas y terapéuticas para los pacientes con Neuromielitis óptica y Esclerosis Múltiple en la consulta de enfermedades desmielinizantes.

En ningún momento se realizarán procedimientos adicionales a los que se proponen, ni se negará la atención a los pacientes, aun si estos se retiraran de la investigación.

METODOS

Tipo de Estudio

En un estudio de casos, transversal, comparativo y prospectivo.

Población y muestra

La población estuvo compuesta por todos los pacientes atendidos en el servicio de neurología de la consulta de Enfermedades desmielinizantes del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de enfermedad desmielinizante. La muestra fue no probabilística y de selección intencional y estuvo conformada por 2 grupos de pacientes.

Grupo NMO: pacientes con Neuromielitis Óptica y Espectro NMO en 23 pacientes

Grupo EM: pacientes con Esclerosis Múltiple en número de 16.

- Criterios de inclusión
 - Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 70 años.
 - En el grupo NMO:
 - Cumplir los criterios de Wingerchuk 2006
 - Pacientes con Mielitis transversas extensa y Neuritis Óptica
 - En el grupo de EM:
 - Cumplir los criterios de McDonald 2010 para Esclerosis Múltiple
- Criterios de exclusión
 - Pacientes con alteración del estado de conciencia
 - Paciente con trastorno cognitivo, afasia
 - Pacientes no aptos para la prueba, incapaz de llenar formularios
 - Paciente con otras enfermedades neurológicas
 - Pacientes que no completaron el consentimiento informado

Procedimientos

Los pacientes fueron escogidos tanto de la base de datos o durante su cita control en la consulta de Enfermedades Desmielinizantes, según los criterios de inclusión y en base a sus historias clínicas. Se solicitaron estudios de neuroimagen realizados previamente (RMN Cerebral y Columna Cervical dorsal) así como resultados de Anti-NMO si lo precisa.

Se otorgó cita vía telefónica para la evaluación y la realización de cuestionarios DN4, BPI, SP-36 y cálculo de EDSS (Anexos 4 a 8).

Los pacientes acudieron a una sola cita en el servicio de Neurología, Piso 4 y se dirigirán a la puerta 159, los días jueves de 8 a 11 am y siguieron el siguiente protocolo (Anexo 1):

1. Se les explico que participaran en el estudio sobre el dolor en Neuromielitis Óptica y en Esclerosis Múltiple.
2. Llenaron el consentimiento voluntario informado (Anexo 2)
3. Se llenó la planilla de recolección de datos
4. Se evaluó a cada paciente con una historia clínica completa
5. Aplicación del uso de Escalas y administración de cuestionarios (Anexo 5 - 8)
 - a) Calculo de la escala de discapacidad EDSS (*Expanded Disability Status Scale de Kurtzke*)
 - b) CBD(Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta)
 - c) DN4 (*Dolour Neuropathique 4*) versión español
 - d) Cuestionario de Salud y Calidad de Vida SF-36
 - e) Realización de la Prueba de Marcha de 7.62 metros cronometrada (Timed 25-Foot Walk-T25FW)

Se filmó con videograbadora la marcha de los pacientes, aplicando el programa Mobilite Side-by-Stride® AdPharm Inc., para el estudio comparativo de las marchas.

Todos los datos fueron vaciados en una hoja de recolección de datos diseñado para la investigación (Anexo 2)

Tratamiento estadístico

Se utilizó para el análisis estadístico el software SPSS versión 22.0 en el cual se estudiaron en la descripción estadística medidas de tendencia central y las cualitativas con porcentajes. Las comparaciones se realizaron en las variables cuantitativas con la exacta de Fisher de dos colas.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Recursos humanos

Se contó con autor, tutora, personal del área de la consulta de Enfermedades Desmielinizantes del HUC e historias médicas.

Material

Tuvo como estructura el área de atención a pacientes y lo relacionado con sus Historias de la consulta de enfermedades Desmielinizantes de la consulta de Neurología del HUC.

El material para diagnóstico semiológico fue del autor y de la consulta (Se utilizaron cuestionarios, cartilla de agudeza visual, martillo de reflejos, cronometro, podómetro, y cinta métrica).

Se utilizaron también versiones en papel de los cuestionarios DN4, CDB, SF-36.

Para la Prueba de Marcha de 7.62 metros cronometrada (Timed 25-Foot Walk-T25FW) se utilizaron cronometro, podómetro, y cinta métrica.

El material de oficina y de computación

Presupuesto de gastos y Financiamiento

Dependió del HUC a través de sus instalaciones, personal administrativo, de enfermería y de rehabilitación.

Lo dependiente de papelería y material de computación dependió del autor

RESULTADOS

Epidemiología de la población estudiada NMO vs EM.

En la Tabla 1, se sintetizan la frecuencia y porcentajes de los géneros en las dos poblaciones estudiadas con NMO y EM de la muestra. En la población con NMO 95,65% fue del sexo femenino y 4,35% del sexo masculino. Mientras que en la población con EM, un 75% fue del sexo femenino, mientras que 25% fue del sexo masculino. Se evidencia la preponderancia del sexo femenino en la población total constituida por un 87,18% en contraste con la población del sexo masculino en un 12,82%.

En la Tabla 2 y la Figura 1 se muestran las frecuencias de procedencia según entidades federales de los grupos NMO y EM estudiados en la Consulta de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital Universitario de Caracas. La entidad federal con mayor número de pacientes fue Distrito Capital tanto para el grupo NMO (43,48%, f= 10) como para el grupo de EM (47,75%, f=7) representando un 43,59% de la población general. En segundo lugar, se encuentra Miranda tanto en el grupo NMO (34,78%, f=8) como en EM (50%, f= 16), representando un 41,03% de la población total. Se evidencia una muestra heterogénea con casos provenientes de otras entidades federales como Bolívar (2,56%), Mérida (2,56%), Lara (5,13%), Sucre (2,56%) y Vargas (2,56%).

En la Tabla 3, se muestra el promedio de la edad de los pacientes, así como la edad promedio de aparición de la enfermedad entre los grupos NMO y EM. El promedio de edad del grupo NMO fue $44,87 \pm 13,14$ mientras que en el grupo EM fue de $43,69 \pm 9,44$, con un promedio de edad para la muestra total de $44,38 \pm 11,64$. Con respecto a la edad de aparición de la enfermedad, en el grupo NMO la edad promedio de aparición de la enfermedad fue $36,43 \pm 14,76$, mientras que en el grupo de EM fue de $33,13 \pm 9,37$ ($p=0,002$). Para la población general de la muestra, la edad promedio de aparición fue la enfermedad fue $35,08 \pm 12,79$ ($p < 0,001$).

Se comparó el promedio del número de brotes (Tabla 4) que fue $5,96 \pm 4,35$ en el grupo NMO, mientras que en el grupo EM fue $5,75 \pm 4,40$. El promedio de brotes en la muestra general fue de $5,87 \pm 4,32$ ($p=0,003$).

Se muestra los porcentajes correspondientes al estatus de anticuerpos anti NMO(AQP4-IgG) en la población con NMO estudiada (Figura 2- con una Sensibilidad de 73%, especificidad de 91%). Un 44% del grupo NMO, presento anticuerpos anti-NMO (AQP4-IgG) positivo, 30% anticuerpos anti-NMO (IgG-AQP4) negativo. Un 26% tuvo estatus de anticuerpos anti-NMO (AQP4-IgG) desconocido.

Discapacidad y movilidad en la población estudiada con NMO vs EM.

Así mismo se comparó el promedio EDSS (Expanded Disability Status Scale de Kurtzke) que muestra la discapacidad (Tabla 5) para NMO $6,75 \pm 1,89$ vs el grupo EM con un EDSS $4,97 \pm 1,20$ ($p=0,032$). Se determinó la movilidad a través de la prueba de la marcha en 25 pies (7.62metros-T25WFT) y se obtuvo en el grupo NMO un promedio de $12,78,75 \pm 6,63$ vs el grupo EM $10,24 \pm 3,96$ ($p=0,008$). Para la muestra total el promedio para la T25WFT fue $11,46 \pm 5,47$. En la Figura 15 se evidencia imagen comparativa de los tiempos cronometrados ambas poblaciones NMO vs EM en segundos.

Como es reflejado en la Tabla 6, se compararon los promedios de las pruebas de la marcha y el promedio de afectación del dolor en la capacidad para caminar según el cuestionario breve del dolor (CBI) el promedio para NMO fue $5,57 \pm 4,03$ vs el grupo EM $5,19 \pm 4,05$ ($p=0,998$).

Caracterización del dolor en NMO vs EM.

Se llevó a cabo la caracterización del dolor en las poblaciones estudiadas. En la Tabla 7, se muestra el INDICE DE INTENSIDAD DEL DOLOR(IID) según el cuestionario breve del dolor (CBD) en las dos poblaciones NMO vs EM por categorías (Ninguno, Medio, Moderado, Severo). En la población NMO el 30,43% refirió dolor moderado y 47,83% dolor severo para un 78,26% que padecían dolor de moderado a severo. En contraste el grupo EM presento 31,25% dolor moderado y un 18,25% dolor severo, para un 66,67% de la población con dolor de moderado a severo. Al aplicar la escala de dolor Douleur Neuropathique DN4, se obtuvo un valor promedio de $6,87 \pm 2,82$, en contraste con el grupo EM $5,19 \pm 3,29$ ($p=0,196$).

De los pacientes del grupo NMO, como muestra la figura 5, un 91% al momento de la entrevista refirió dolor, mientras que el 9% negó sintomatología. De los pacientes con EM, un 81% refirió dolor, mientras que un 19% negó la presencia de síntomas dolorosos. Se determinó otros síndromes dolorosos en los pacientes estudiados como es reflejado en la figura 7, en la población con EM se muestran los pacientes que presentaban dolor en el sitio de administración del interferón beta como tratamiento modificador de la enfermedad. Un 81% de los pacientes en tratamiento con interferón beta presentaron dolor en el sitio de administración del medicamento, y 19% negaron sintomatología dolorosa. Así mismo en la figura 8, un 63% de los pacientes del grupo con EM, refirió signo de Lhermitte (sensación de corrientazo al flexionar el cuello). Mientras que un 37% negaron la presencia del mismo.

En la figura 9, según el cuestionario Douleur Neuropathique (DN4), un 83% del grupo con NMO estudiado, presento dolor neuropático(DN4 \geq 4) mientras que un 17% presento dolor de otro tipo. A su vez un 75% de los pacientes con EM presento dolor neuropático (DN4 \geq 4)

Según los síntomas dolorosos indagados en el cuestionario DN4, en el grupo NMO, el síntoma más frecuente fue la sensación de quemazón (13%), mientras que en segundo lugar fueron la sensación de pinchazos (11%), entumecimientos (11%), hipoestesia al tacto (11%), seguido de sensación de hormigueo (10%), descargas eléctricas (10%), intensificación al roce (10%) y escozor (7%).

Según los síntomas dolorosos indagados en el cuestionario DN4, en el grupo EM, el síntoma más frecuente fue la sensación de hormigueo (15%), mientras que en segundo lugar fue la sensación de entumecimiento (14%), seguido de sensación de pinchazos (12%), hipoestesia al pinchazo (12%), descargas eléctricas (11%), sensación de frío doloroso (10%), quemazón (8%), y escozor (6%).

El índice de intensidad del dolor para la población NMO fue de 5.74 ± 2.66 mientras que en EM fue de 4.08 ± 2.88 . La zona dolorosa como muestra la Figura 18 en las distintas regiones corporales, la zona dolorosa con mayor frecuencia en NMO fueron tronco (tórax y abdomen) en banda, con distribución posterior. La zona dolorosa como

muestra la Figura 19 en las distintas regiones corporales, la zona dolorosa con mayor frecuencia en EM fueron miembros inferiores, distribución anterior y de forma unilateral.

En la figura 21, se puede apreciar el porcentaje del índice de intensidad del dolor de moderado a severo en las poblaciones NMO y EM. El 47.83% de la población NMO, presenta dolor severo y el 30.4% dolor moderado. A su vez en la población EM el 18.75% presenta dolor severo y el 31.25% presenta dolor moderado. Del total de la población estudiada entre NMO y EM, el 35.90% presenta dolor severo, mientras el 30.77% presenta dolor moderado.

En la Figura 14, se muestra la presencia de Espasmos tónicos paroxísticos dolorosos (ETPD) en la población NMO. El 65% de la población NMO, manifestó la presencia de espasmos tónicos paroxísticos dolorosos, mientras que un 35% no los manifestó al momento de la evaluación.

Del total de la población, del grupo de pacientes con NMO el 56.52% recibió rehabilitación en comparación con el grupo con EM que recibió en un 37.50%.

Tratamientos en las poblaciones NMO vs EM.

La figura 3 muestra los diferentes tratamientos inmunosupresores recibidos por el grupo de pacientes con NMO. Azatioprina en un 53% de los pacientes. Prednisona en un 26%. 13% recibió Plasmaferesis, y 8% Micofelanato Mofetilo. No hubo pacientes en tratamiento con Rituximab en la población estudiada.

Como es mostrado en la figura 4, distintas terapias modificadoras de la enfermedad en los pacientes con EM, fueron precisadas. El 50% del grupo EM, recibía tratamiento con Natalizumab, mientras que el 38% recibía tratamiento con algún interferón. El 13% recibía tratamiento con Acetato de Glatiramer. No hubo pacientes en el grupo que recibían Fingolimod.

Como muestra la figura 12, en la población general de NMO y EM, se evidencio el uso importante de AINES (24%) seguido de Gabapentina (23%), Carbamazepina (8%), Pregabalina (7%), Opiáceos (7%), Duloxetina (6%), Oxcarbazepina (1%). Se pudo

evidenciar que el uso de dos o más fármacos estuvo presente en el 24% de la población general (NMO y EM).

En la figura 13 se evidencian los diferentes tratamientos para el dolor utilizados por las dos poblaciones estudiada y la necesidad de dos o más fármacos para el dolor en NMO vs EM. El uso de Gabapentina en NMO fue 52.17% mientras que en EM fue 31.25%. El uso de Pregabalina en NMO fue de 13.04% vs EM 12.05%. Duloxetina fue utilizado solamente por el 17.39% de la población. Carbamazepina en el grupo NMO fue de 21.74% mientras que en EM fue 6.25%. Oxcarbazepina únicamente en el 4.35% de los pacientes con NMO. La utilización de AINES (Antinflamatorios no esteroideos) fue de 30.43% en NMO vs EM 68.75%. El uso de OPIACEOS se evidencio solo en la población NMO en un 21.74%. Al tomar en cuenta la necesidad de dos o más medicamentos para el dolor en la población NMO fue 56.52% mientras que en EM fue 31.25%.

Calidad de Vida en la población estudiada con NMO vs EM

En la tabla 8, se muestran los valores de calidad de vida en los 8 aspectos del cuestionario de salud SF-36. Los valores más cerca de 0 reflejan menor calidad de vida mientras que más cerca de 100 denotan mejor calidad de vida. Con respecto a función física el grupo NMO mostro una media de $26,30 \pm 23,85$ mientras que en el grupo EM $43,75 \pm 31,06$. En el Rol físico en el grupo NMO $22,55 \pm 24,70$ mientras que en el grupo EM fue $38,67 \pm 31,89$. Desde el punto de vista de dolor corporal en el grupo NMO presento un valor de SF-36 de $40,54 \pm 27,75$, mientras en el grupo EM $52,50 \pm 28,30$. La concepción de salud general para el grupo NMO fue de $51,74 \pm 15,93$, mientras que en el grupo con EM fue de $52,81 \pm 17,79$. La vitalidad en el grupo NMO fue $49,62 \pm 19,70$ mientras que en EM fue $43,36 \pm 31,06$. La función social en la población arrojó valores de $52,17 \pm 33,85$ en NMO vs EM $59,38 \pm 28,69$. El rol emocional en la población NMO mostró un valor de $55,05 \pm 30,95$ vs EM $63,53 \pm 38,00$. Finalmente, la salud mental en el grupo NMO fue de $56,74 \pm 17,16$ vs EM $57,34 \pm 33,85$.

DISCUSION

Resulta novedoso y de importancia este primer estudio sobre caracterización del dolor en enfermedades desmielinizantes en una cohorte venezolana. Mucho más cuando existe evidencia epidemiológica reciente, que considera a Venezuela como el país con mayor frecuencia relativa de NMO en Suramérica, encontrándose en la latitud 10°N (justo encima del ecuador) del gradiente sur-norte⁽⁵⁾

Con respecto a la demografía de la población con NMO y EM estudiada, es evidente la preponderancia del sexo femenino en la muestra sobre el sexo masculino. En el caso particular de la población con NMO el 95.65% de la muestra fue del sexo femenino, lo que está en concordancia con lo reportado en estudios a nivel mundial que muestran una relación mujer: hombre de 1.4: 1 a 1.8:1^(2,3).

La procedencia de esta cohorte venezolana con NMO vs EM, es proveniente en su mayoría del Distrito Capital NMO (43,48%, f= 10) vs EM (47,75%, f=7) y del estado Miranda NMO (34,78%, f=8) vs EM (50%, f= 16), que en su totalidad suman el 78.26% de la población estudiada con estas patologías, así mismo se evidencia una muestra heterogénea con casos provenientes con NMO de otras entidades federales como Bolívar (2,56%), Mérida (2,56%), Lara (5,13%), Sucre (2,56%) y Vargas (2,56%), resultados que se basan primordialmente en la ubicación geográfica del Hospital Universitario de Caracas como centro de salud especializado en el área metropolitana de Caracas, así como centro de referencia en enfermedades desmielinizantes a nivel nacional.

Las poblaciones estudiadas se muestran homogéneas con respecto a las edades y al promedio de aparición de la enfermedad entre los grupos NMO y EM. Es evidente la afectación de estas enfermedades en adultos jóvenes. El promedio de edad del grupo NMO fue $44,87 \pm 13,14$ mientras que en el grupo EM fue de $43,69 \pm 9,44$, con un promedio de edad para la muestra total de $44,38 \pm 11,64$. Esta reportado en la literatura que la NMO afecta a adultos jóvenes como en la EM, sin embargo, se han reportado casos desde la infancia hasta la novena década de la vida.

Con respecto a la edad de aparición de la enfermedad, en el grupo NMO fue de $36,43 \pm 14,76$, mientras que en el grupo de EM fue de $33,13 \pm 9,37$ ($p=0,002$). Para la

población general de la muestra, fue de $35,08 \pm 12,79$ ($p < 0.001$). La edad promedio de aparición de la enfermedad, según lo descrito a nivel mundial, puede ser mayor que para la Esclerosis Múltiple, siendo esta en un rango comprendido entre 35 a 47 años en dos series de pacientes estudiados con NMO y brotes⁽³⁾. Wingerchuk, reportó una edad promedio de aparición de 29 años (rango entre 1 y 54 años) para pacientes monofásicos y 39 años (6 a 72 años) para pacientes con NMO recurrentes.

Se evidencio un promedio de mayor numero de brotes, mayor discapacidad, y menor movilidad en la población con NMO que en la de EM. El promedio del número de brotes que fue $5,96 \pm 4,35$ en el grupo NMO, mientras que en el grupo EM fue $5,75 \pm 4,40$. Así mismo se comparó el promedio EDSS (Expanded Disability Status Scale de Kurtzke) que muestra la discapacidad para NMO $6,75 \pm 1,89$ vs el grupo EM con un EDSS $4,97 \pm 1,20$ ($p=0,032$). La movilidad a través de la prueba de la marcha en 25 pies (7.62metros-T25WFT) siendo más afectada en el grupo NMO con un promedio de $12,78,75 \pm 6,63$ vs el grupo EM $10,24 \pm 3,96$ ($p=0,008$), dicho hallazgos se ven reflejados en la Figura 15, en donde se representan gráficamente las diferencias en segundos por 7.62 metros en ambas poblaciones NMO vs EM durante la prueba de la marcha T25WFT. De igual manera, la población con NMO se vio mayormente afectada por el dolor a la hora de caminar basado en el resultado de afectación del dolor en la capacidad para caminar según el cuestionario breve del dolor (CBI) el promedio para NMO fue $5,57 \pm 4,03$ vs el grupo EM $5,19 \pm 4,05$ ($p=0,998$).

Actualmente el estatus de anti NMO(AQP4-IgG) tiene un importante rol en el diagnostico en la población con NMO estudiada (Figura 2- con una Sensibilidad de 73%, especificidad de 91%). Un 44% del grupo NMO, presento anticuerpos anti-NMO (AQP4-IgG) positivo, 30% anticuerpos anti-NMO (IgG-AQP4) negativo. Un 26% tuvo estatus de anticuerpos anti-NMO (AQP4-IgG) desconocido. Para la realización de este estudio, se tomaron en cuenta los criterios para NMO de Wingerchuck 2006, por lo que sería interesante aplicar los criterios del panel de expertos IPND del 2015⁽²⁸⁾, y así mismo determinar en la población seronegativa (IgG-AQP4 negativo), los anticuerpos anti Glicoproteína de la mielina del oligodendrocitos (anti-MOG) para estudiar y clasificar con mayor sensibilidad estas patologías autoinmunes^(27,28).

Este estudio muestra que el dolor en NMO, es más común, más intenso y de mayor complejidad que en EM. Siendo encontrado el dolor en NMO en un 91% vs EM en un 81%. Así mismo el índice de intensidad del dolor mostró ser mayor en NMO 5.74 ± 2.66 vs EM en 4.08 ± 2.88 , y el mismo tuvo carácter de moderado a severo en un 78.23% de la población con NMO vs 50% con EM.

El dolor en EM, a pesar de formar parte del brazo control de nuestro estudio, fue un síntoma relevante, y se mantuvo en un 81% de la población estudiada al momento de la evaluación, número que concuerda con lo reportado en la literatura internacional, que se encuentra entre 29% y 83%⁽²⁷⁾. Se estudiaron otros síndromes dolorosos típicos en EM, que son frecuente en la clínica diaria, como la presencia del dolor en el sitio de administración de interferón en la población, así como la presencia de Signo de Lhermitte que se encontró en un 37% (15% descrito en la bibliografía).

En un análisis comparativo de los distintos estudios de dolor en NMO a nivel mundial (Tabla 11), es posible evidenciar que los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre caracterización del dolor en una población venezolana son consistentes. Resulta interesante, la similitud de los resultados obtenidos en nuestra investigación con la realizada por Qian P. et al. 2012 en la Universidad de Washington, Estados Unidos; la cual fue realizada con una muestra de tamaño, condiciones de discapacidad y movilidad similares. A su vez, la cohorte con NMO venezolana, muestra una tendencia de similares características dolorosas en términos de índice de intensidad del dolor, presencia de dolor, dolor moderado a severo y el uso de dos o más fármacos utilizados, al estudio norteamericano. Datos que contrastan parcialmente con los arrojados por los estudios asiáticos como el realizado por Kanamori et al. 2011, en el Hospital de Sendai, Japón.

Así mismo la presencia del dolor neuropático dado por un puntaje en el cuestionario DN4 ≥ 4 , fue de 83% en la población con NMO estudiada, que es un número de importancia, al comparar con la publicación más reciente sobre dolor neuropático en NMO por Zhao et al. 2014 en Reino Unido, que arrojó la presencia de dolor neuropático en NMO en un 62%.

Cabría preguntarse la presencia de otros síntomas relevantes de la enfermedad en pacientes con NMO y EM en la cohorte estudiada tales como depresión y fatiga que

recientemente fueron descritos como síntomas con una correlación directa como predictores en la aparición del dolor neuropático ⁽²⁷⁾.

Fue también relevante en la investigación, la presencia de los Espasmos Tónicos Paroxísticos Dolorosos (ETPD) en esta población venezolana con NMO estudiada, y que fueron evidenciados en un 65%, siendo este valor similar al publicado recientemente por Carnero et al. en Argentina, en donde fueron reportados en un 57.14%. Mientras que un estudio realizado en Corea, por Kim et al., solo fueron encontrados los ETPD en un 25%.

Al comparar las distintas localizaciones del dolor en NMO y EM, es posible evidenciar que las zonas dolorosas con mayor frecuencia en NMO fueron tronco (tórax y abdomen) en banda, con distribución posterior, mientras que las zonas dolorosas con mayor frecuencia en EM fueron miembros inferiores, distribución anterior y de forma unilateral. Dichas localizaciones fueron así mismo encontradas en otros estudios realizados en dolor a nivel internacional. Todos estos datos, nos permiten establecer que la clínica dolorosa en NMO en nuestro país, se muestra con resultados similares a las cohortes de poblaciones occidentales que a los realizados en el continente asiático.

De igual manera, el dolor en NMO, se mantuvo con características de moderado a severo a pesar de la politerapia farmacológica, con resistencia al tratamiento y difícil manejo, ameritando el uso de dos o más fármacos para el dolor, con un importante abuso de AINES y opiáceos.

Resultaría interesante realizar el estudio del dolor en distintas condiciones de discapacidad y etapas de la enfermedad (temprana o tardía), así mismo determinar las poblaciones con más dolor en relación con tratamiento inmunosupresor y plasmaféresis.

El hallazgo central de nuestra investigación fue demostrar como la calidad de vida esta considerablemente disminuida en la población con NMO en comparación con EM en la cohorte estudiada. Resultado en valores más bajos en calidad de vida demostrado en los ocho dominios del cuestionario de calidad de vida SF-36. Es evidente que el dolor juega un papel fundamental en dicho resultado evidenciado en el rango dolor

corporal en el cuestionario de calidad de vida SF-36 en NMO 40.54 ± 27.75 vs EM 52.50 ± 28.30 . La única excepción fue el rango de vitalidad mostrados por los pacientes con EM, dado por una menor calidad de vida en relación a la fatiga y la energía en los pacientes estudiados.

La Calidad de vida relacionada con la salud, es un parámetro subjetivo que pudiera estar limitado e influenciado por los cuidados sanitarios, así como las actividades de prevención y promoción de salud ⁽³²⁾. Es importante resaltar que Venezuela, actualmente presenta una crisis de salud evidente, calificada como emergencia humanitaria ⁽³⁴⁾, por lo que, desde el momento de la culminación de este estudio (noviembre 2015) hasta la actualidad, las condiciones de falla en la disponibilidad y acceso de los pacientes a medicamentos para el dolor e inmunosupresores pudiera cambiar drásticamente los resultados obtenidos en este estudio. Una investigación a posteriori sobre caracterización de dolor y calidad de vida en relación con la falla de medicamentos y la emergencia de salud nacional, permitiría resaltar la importancia de los cuidados y los tratamientos sintomáticos en las enfermedades desmielinizantes.

El presente estudio cumplió con la finalidad de caracterizar por primera vez en nuestra población venezolana de una manera más certera el dolor crónico, persistente y agobiante que presentan los pacientes con enfermedades desmielinizantes, y hacer un acercamiento de dicho síntoma en los roles de la vida cotidiana, intentando mejorar la salud de una población de pacientes, y marcar pautas diagnósticas y terapéuticas para los pacientes con Neuromielitis óptica y Esclerosis Múltiple en la consulta de enfermedades desmielinizantes.

Conclusiones

El dolor en la Neuromielitis Óptica mostro características diferentes en comparación con la Esclerosis Múltiple. Fue evidenciado que el dolor en NMO, es más común, más intenso y de más discapacitante que en EM y tuvo un severo impacto en la calidad de vida de la cohorte estudiada, ameritando un diagnóstico y un abordaje terapéutico especializado.

Recomendaciones

1. Realizar la caracterización del dolor en NMO vs EM en un estudio multicentrico y con mayor población.
2. Utilizar otros instrumentos para la caracterización del dolor y detección del dolor neuropático como la Escala de dolor de McGill y el PainDETECT.
3. Aplicar los criterios actualizados del panel de expertos IPND del 2015 para diagnóstico de los desórdenes del espectro de Neuromielitis Óptica para estudios posteriores.
4. Estudiar la población seronegativa para AQP4-IgG con anticuerpos anti-MOG
5. Incluir en el estudio del dolor en NMO, la determinación a través de diferentes escalas disponibles de otros síntomas como depresión, fatiga y espasticidad.
6. Determinar el dolor en la población estudiada en relación a distintas etapas de la enfermedad, distintos estadios de discapacidad y diferentes tratamientos inmunosupresores y plasmaféresis.
7. Incluir el estudio de segmentos medulares afectados en las poblaciones y determinar las características y distribución de las placas desmielinizantes en relación al dolor.
8. Realizar a posteriori un estudio comparativo de dolor y calidad de vida en NMO vs EM, en el periodo comprendido entre 2015-2016 y su relación con la emergencia sanitaria nacional dada por la falla de disponibilidad de tratamientos para el dolor e inmunosupresores, para así resaltar la importancia de los cuidados sanitarios en Esclerosis Múltiple y Neuromielitis Óptica.

REFERENCIAS

- 1) Sato, D. K., Lana-Peixoto, M. A., Fujihara, K. & de Seze, J. Clinical spectrum and treatment of Neuromyelitis optica spectrum disorders: evolution and current status. *Brain Pathol.* 2013; 23: 647 – 660.
- 2) Kanamori, Y. *et al.* Pain in Neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology.*2011; 77: 652 – 658
- 3) Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology.* 2011; 18: 69–79. doi: 10.1016/j.pathophys.2010.04.008 PMID: 20494560
- 4) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for Neuromyelitis optica. *Neurology* 2006 May; 66: 1485–1459.
- 5) Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CCF, Carra A, Castillo ISd, Florentin S, Diaz de Bedoya FH, et al. (2015) Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South Americans: A Descriptive, Multicenter, Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 10(7): e0127757. doi:10.1371/journal.pone.0127757
- 6) Sean J. Pittock and Claudia F. Lucchinetti Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 0 (2015) 1–20 C. doi: 10.1111/nyas.12794
- 7) Dean M. Wingerchuk, Brenda Banwell, Jeffrey L. Bennett, et al. International consensus diagnostic criteria for Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.*2015.85(2): 177–189
- 8) Qian, P. *et al.* Association of Neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch. Neurol.* 69, 1482–1487 (2012).

- 9) Zhao, S., Mutch, K., Elson, L., Nurmikko, T. & Jacob, A. Neuropathic pain in Neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. *Mult. Scler.* <http://dx.doi.org/10.1177/1352458514522103>.
- 10) Pellkofer, H. L. *et al.* The major brain endocannabinoid 2-AG controls neuropathic pain and mechanical hyperalgesia in patients with Neuromyelitis optica. *PLoS ONE* 8, e71500 (2013). Consultada en <http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371%2Fjournal.pone.0071500>.PDF
- 11) Bradl, M., Kanamori, I., Nakashima, T., Misu, K., Fujihara, H., Lassmann, J., Sandkühler Pain in Neuromyelitis optica—prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; doi:10.1038/nrneurol.2014.129. consultada en <http://www.nature.com/nrneurol/journal/v10/n9/pdf/nrneurol.2014.129.pdf>
- 12) Kim, S. M., Go, M. J., Sung, J. J., Park, K. S. & Lee, K. W. Painful tonic spasm in Neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch. Neurol.* 69, 1026–1031 (2012)
- 13) Carnero Contentti E, *et al.* Neuromielitis óptica: asociación con espasmos tónicos paroxísticos dolorosos. *Neurología.* 2015. Consultada en <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.12.001>
- 14) Hulsebosch CE. Special issue on microglia and chronic pain. *Exp Neurol* 2012;234:253–4
- 15) Cleeland CS and Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 129–138.

- 16) Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 HealthSurvey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104:771-6.
- 17) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11):1444-1452.
- 18) Lechner-Scott J, Kappos L, Hofman M, et al. Can the Expanded Disability Status Scale be assessed by telephone? *Mult Scler*. 2003;9(2):154-159.
- 19) Gaspari M, Roveda G, Scandellari C, et al. An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *ArtifIntell Med*. 2002;25(2):187-210.
- 20) Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amaducci L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45(7):746-748.
- 21) Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new Neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005, 114:29-36.
- 22) Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP, Bever CF, Cook SD. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology*. 2002;58(8):1294-1296.
- 23) Kieseier B, Pozzilli C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18:914–924.

- 24) Halper J and Ross AP. Challenges in the treatment of mobility loss and walking impairment in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2010; 12: 13-16.
- 25) Fine PG, Rosenfeld MJ. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides Med J.* 2013;4 (4)
- 26) Current symptomatology in multiple sclerosis and Neuromyelitis optica. M. Muto, M. Mori, Y. Sato, A. Uzawa, S. Masuda, T. Uchida and S. Kuwabara *European Journal of Neurology* 2014, 0: 1–6
- 27) Pellkofer HL, Havla J, Hauer D, Schelling G, Azad SC, et al. The Major Brain Endocannabinoid 2-AG Controls Neuropathic Pain and Mechanical Hyperalgesia in Patients with Neuromyelitis Optica. *PLoS ONE.* 2013; 8(8): (e71500. doi:10.1371/journal.pone.0071500.
- 28) Jasiak-Zatonska M, Kainowska-Lyszczarz A, Michalak S. et al. The immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical implications, Controversies and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; (17), 273; doi:10.3390/ijms17030273.
- 29) Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;(85):118-131
- 30) Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L, et al. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(9):1224-1230.
- 31) Borges J, Gonzalez J, Von Schilling B, et al. Neuromielitis Óptica: Presentación de un caso con estudio anatomopatológico. *Gac. Med. Car.* 1963; 51:154-164.

32)Martínez P, Calidad de Vida en Neurología. Barcelona: Ars Medica;2006.

33)Esclerosis Múltiple Diagnóstico y tratamiento.VI Edición. Caracas: VECTRIMS y Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Venezolana de Neurología; 2015.

34) Fraser B, Hildergard W. Venezuela: aid needed to ease health crisis. *The Lancet*. 2016. 388(10048):947-949

AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes con Neuromielitis Óptica y Esclerosis Múltiple que formaron parte de este trabajo de investigación. En especial al paciente número 1, quien en vida me mostro la complejidad y la agonía del dolor en la NMO.

A la Dra. Elizabeth Armas, Jefa del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Caracas, tutora, guía, profesora y fuente de inspiración.

Al Dr. Arnoldo Soto, jefe, maestro y amigo. Luz y experiencia en este trabajo de investigación.

A la fisioterapeuta Génesis Fernández por las ilustraciones de las áreas dolorosas en NMO vs EM.

Al personal de enfermería y administrativo de la Catedra de Neurología y de la consulta de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital Universitario de Caracas, por su invaluable labor.

Germán Arturo Chique Alfonzo
Caracas, octubre 2016.

Anexos

Tabla 1

**Frecuencia y porcentaje de los géneros en las dos poblaciones
NMO Vs. EM**

Genero	NMO		EM		TOTAL	
	f	%	f	%	f	%
F	22	95,65	12	75	34	87,18
M	1	4,35	4	25	5	12,82
n	23	100	16	100		

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

Tabla 2

Frecuencia y porcentaje de la procedencia en la población de NMO Vs. EM

Procedencia	NMO		EM		TOTAL		<i>p</i>
	f	%	f	%	f	%	
BOLIVAR	1	4,35	0	0	1	2,56	0,984
DISTRITO CAPITAL	10	43,48	7	43,75	17	43,59	
LARA	1	4,35	1	6,25	2	5,13	
MERIDA	1	4,35	0	0	1	2,56	
MIRANDA	8	34,78	8	50	16	41,03	
SUCRE	1	4,35	0	0	1	2,56	
VARGAS	1	4,35	0	0	1	2,56	
n	23	100	16	100	39	100	

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

Tabla 3

Edades de las poblaciones NMO Vs. EM y la edad de aparición en cada enfermedad

	NMO		EM		TOTAL		p	
	Media	D. E.	Media	D. E.	Media	D. E.		
Edad del paciente	44,87	13,14	43,69	9,44	44,38	11,64	0,494	p < 0.001
Edad de aparición de la enfermedad	36,43	14,76	33,13	9,37	35,08	12,79	0,002	
n	23		16		39			

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

Tabla 4

Comparación en las poblaciones NMO y EM con respecto a años de enfermedad, edad de aparición, número de brotes

	NMO		EM		TOTAL		<i>p</i>
	Media	D. E.	Media	D.E.	Media	D. E.	
Años de enfermedad	8,35	5,68	10,56	8,08	9,26	6,76	0,641
Edad de aparición	36,43	14,76	33,13	9,37	35,08	12,79	0,002
Numero de brotes	5,96	4,35	5,75	4,40	5,87	4,32	0,003
n	23		16		39		

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

Tabla 5

Comparación de los promedios de EDSS y T25W en las poblaciones NMO vs EM

	NMO		EM		TOTAL		p
	media	D. E.	media	D. E.	media	D. E.	
EDSS	6,11	1,89	4,97	1,20	5,64	1,72	0,032
T25W	12,78	6,63	10,24	3,96	11,46	5,47	0,008

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

Tabla 6

Comparación de los promedios de prueba de la marcha TW25 y el promedio de afectación del dolor en la capacidad para caminar del cuestionario del dolor.

	NMO		EM		TOTAL		<i>p</i>	<i>p</i>
	Media	D. E.	Media	D. E.	Media	D. E.		
T25W	12,78	6,62	10,23	3,96	11,46	5,47	0,010	<i>p</i>
CAPACIDAD DE CAMINAR	5,57	4,03	5,19	4,05	5,41	3,99	0,998	0,140

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

Tabla 7

Porcentajes y frecuencias de INDICE DE INTENSIDAD DEL DOLOR(IID) por categorías (Ninguno, Medio, Moderado, Severo)

INTENSIDAD DEL DOLOR	NMO		EM		TOTAL	
	f	%	f	%	f	%
<i>Ninguno</i>	2	8,70	3	18,75	5	12,82
<i>Medio</i>	3	13,04	5	31,25	8	20,51
<i>Moderado</i>	7	30,43	5	31,25	12	30,77
<i>Severo</i>	11	47,83	3	18,75	14	35,90
n	23	100	16	100	39	100

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

Tabla 8

Comparación de calidad de vida en los 8 aspectos del cuestionario SF-36 en las dos poblaciones NMO vs. EM

	NMO		EM		TOTAL		p
	Media	D. E.	Media	D. E.	Media	D. E.	
<i>FUNCION FISICA</i>	26,30	23,85	43,75	31,06	33,46	33,46	0,280
<i>ROL FISICO</i>	22,55	24,70	38,67	31,89	29,17	29,17	0,012
<i>DOLOR CORPORAL</i>	40,54	27,75	52,50	28,30	45,45	16,50	0,551
<i>SALUD GENERAL</i>	51,74	15,93	52,81	17,79	52,18	21,29	0,114
<i>VITALIDAD</i>	49,62	19,70	43,36	23,55	47,05	21,29	0,897
<i>FUNCION SOCIAL</i>	52,17	33,85	59,38	28,69	55,13	31,64	0,778
<i>ROL EMOCIONAL</i>	55,05	30,95	63,53	38,00	58,53	33,80	0,683
<i>SALUD MENTAL</i>	56,74	17,16	57,34	24,18	56,99	20,03	0,302
<i>TRANSICION DE SALUD NOTIFICADA</i>	35,87	25,92	54,69	26,17	43,59	27,34	0,010

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

Tabla 9

**Valor total del cuestionario *Douleur Neuropathique* (DN4) en las poblaciones
NMO vs. EM**

	Media	D. E.	p
NMO	6,87	2,82	0,196
EM	5,19	3,29	
TOTAL	6,18	3,09	

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

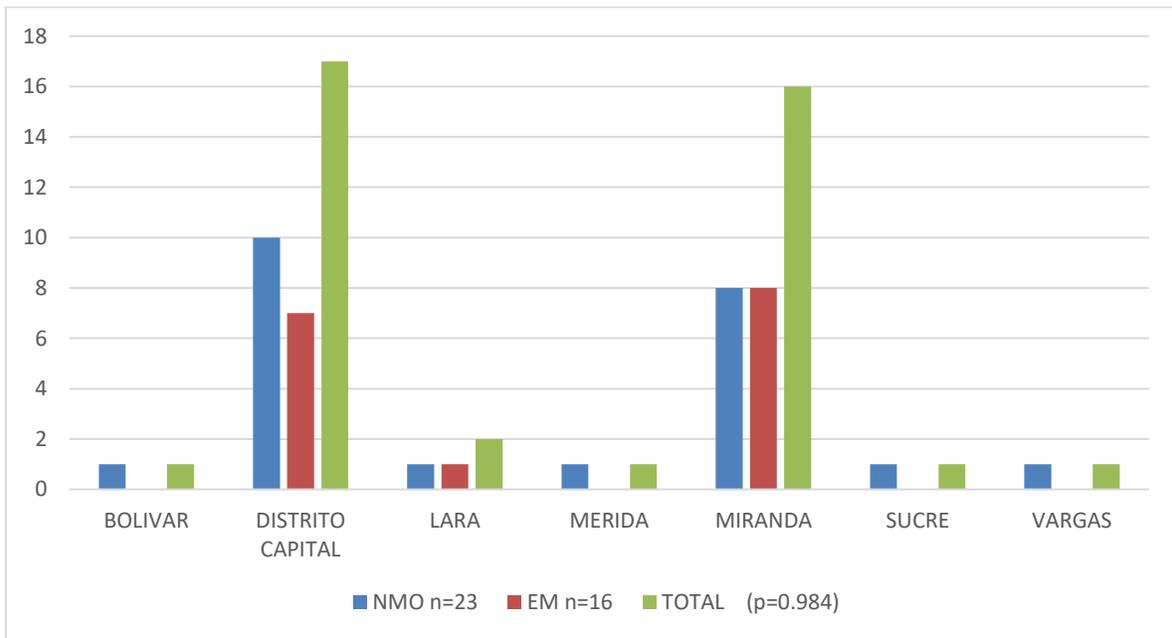


Figura 1. Gráfico de frecuencias de procedencia según entidades federales de los grupos NMO y EM estudiados.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

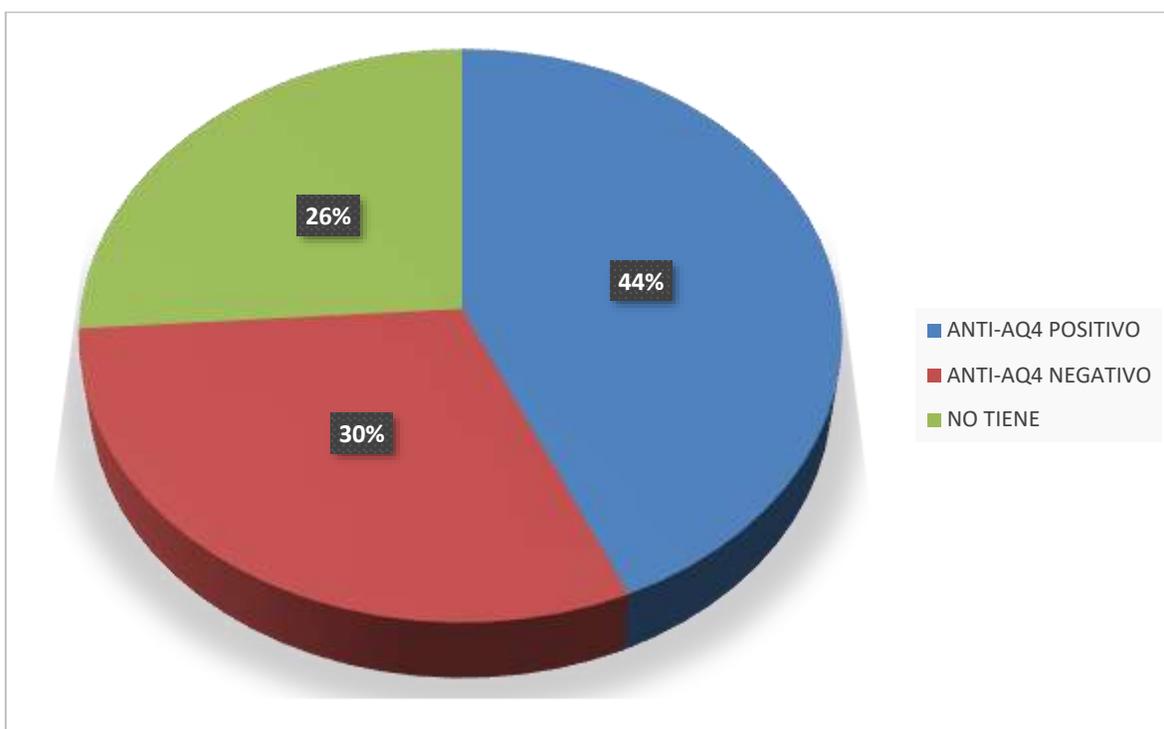


Figura 2. Porcentajes del estatus de anticuerpos anti-NMO (AQP4-IgG) en la población NMO estudiada. IgG Anti-AQP4 positivo, negativo y no tiene (desconocido).

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

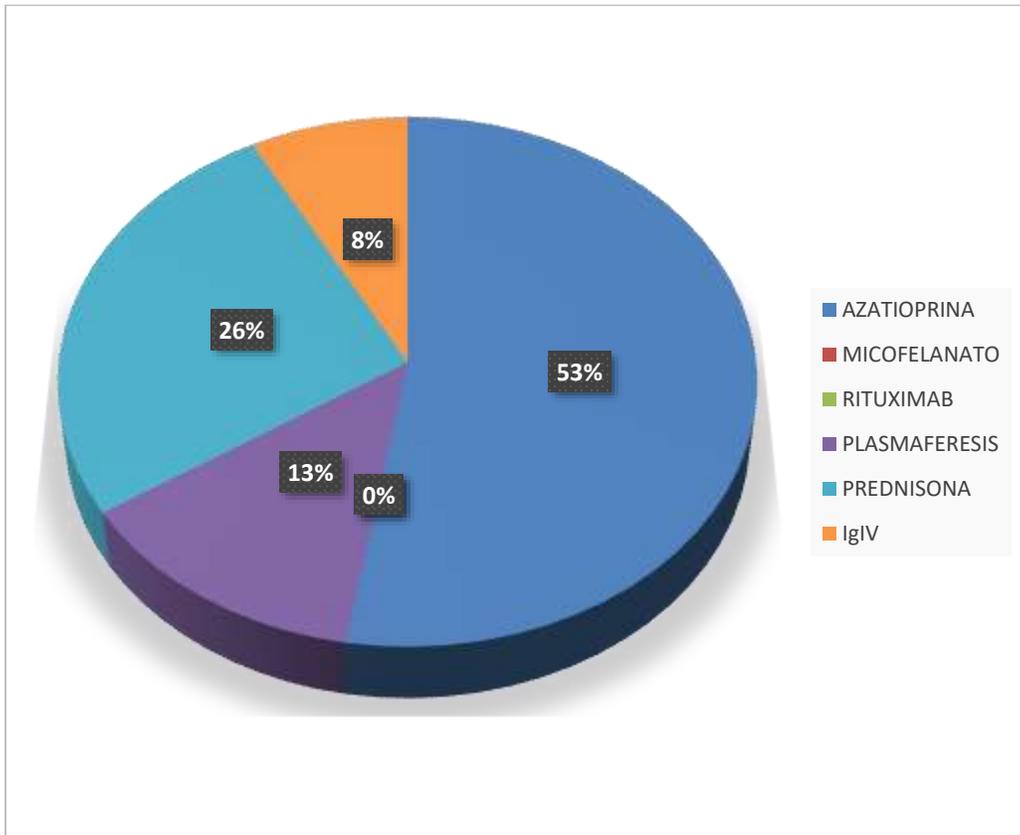


Figura 3. Tratamientos para la NMO, recibidos durante la enfermedad. Azatioprina, Micofelanato mofetilo, Rituximab, plasmaferesis, Prednisona, Inmunoglobulina (IgIV).

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

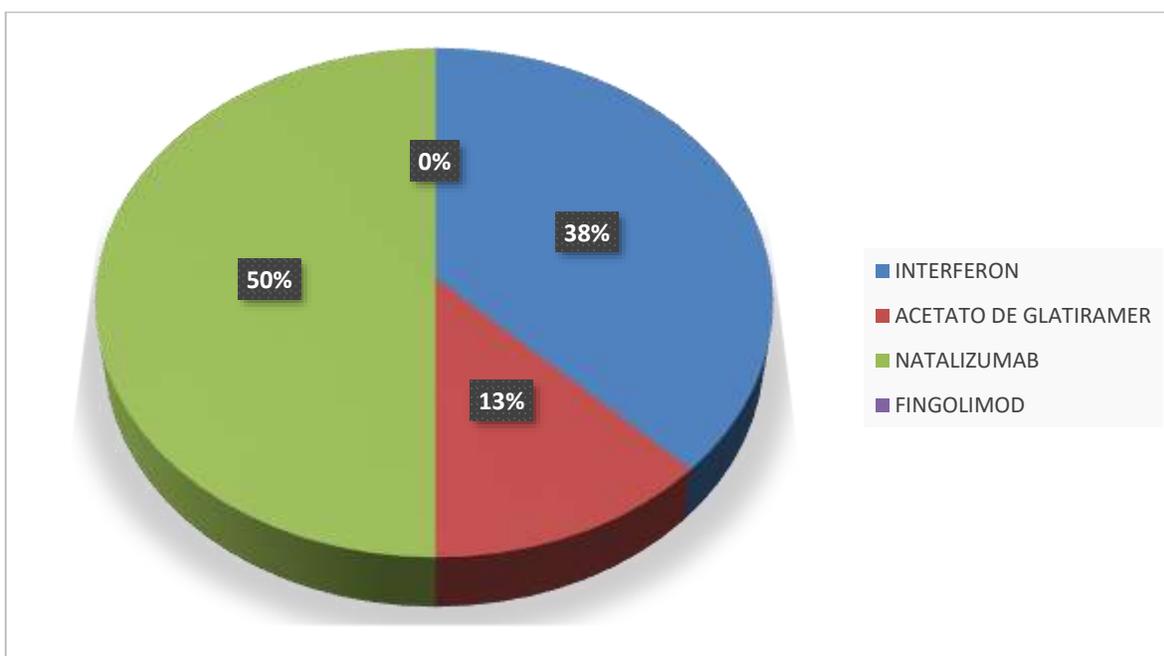


Figura 4. Tratamientos para la EM, fármacos modificadores de la enfermedad: Interferon, Acetato de Glatiramer, Natalizumab, Fingolimod.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

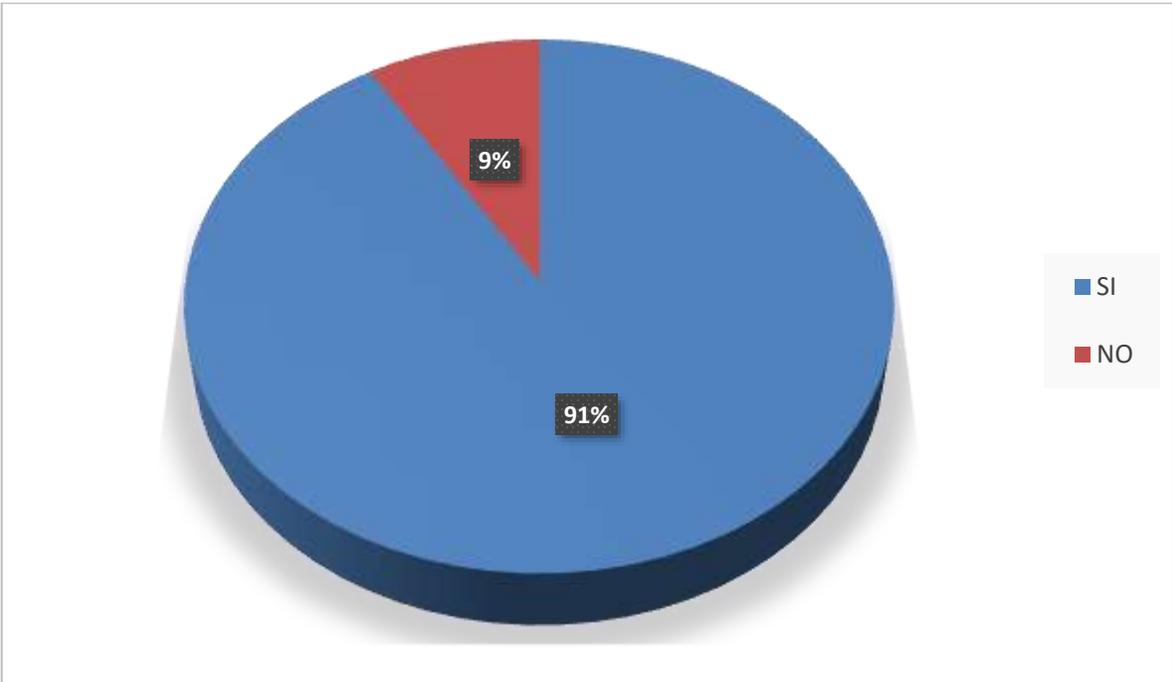


Figura 5. Pacientes con y sin dolor del grupo NMO.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

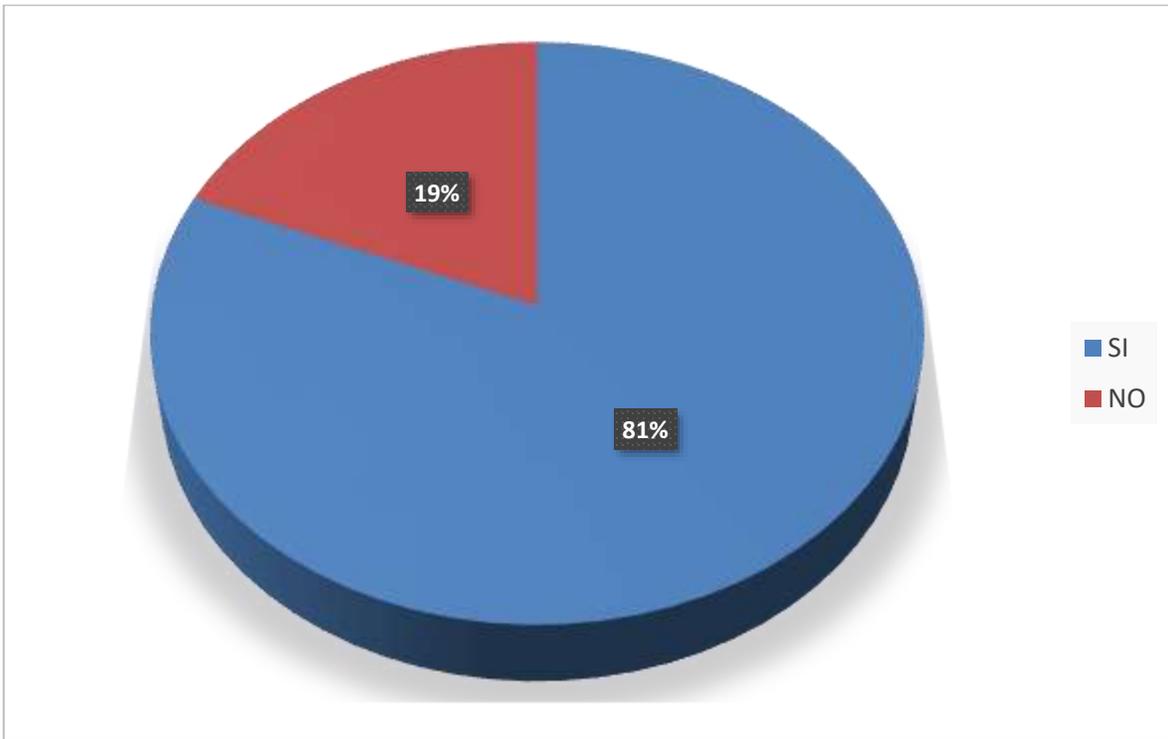


Figura 6. Pacientes con y sin dolor del grupo EM.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

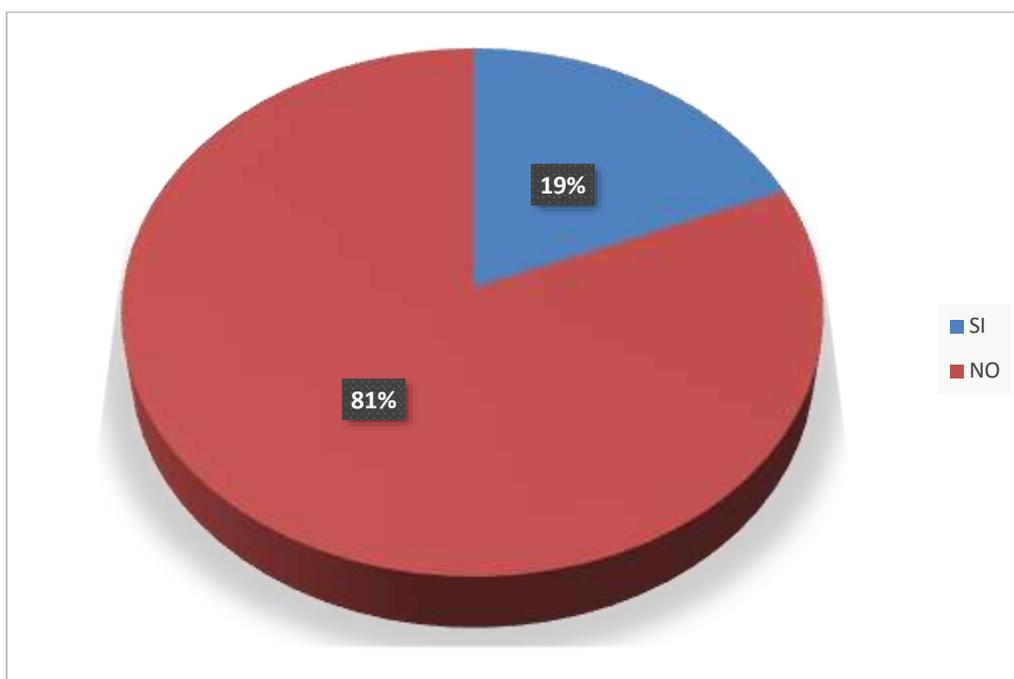


Figura 7. Porcentaje de pacientes con EM y dolor en el sitio de administración de interferon beta como fármaco modificador de la enfermedad.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

PORCENTAJES DE PACIENTES CON SIGNO DE LHERMITTE EN PACIENTES CON EM

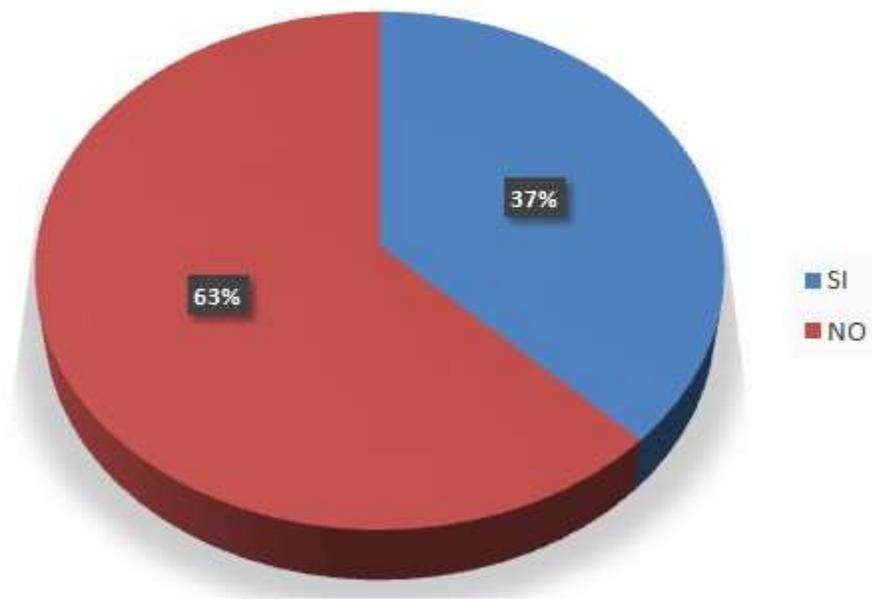


Figura 8. Porcentaje de pacientes con EM con signo de Lhermitte.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

DOLOR NEUROPATICO SEGÚN DN4 EN NMO

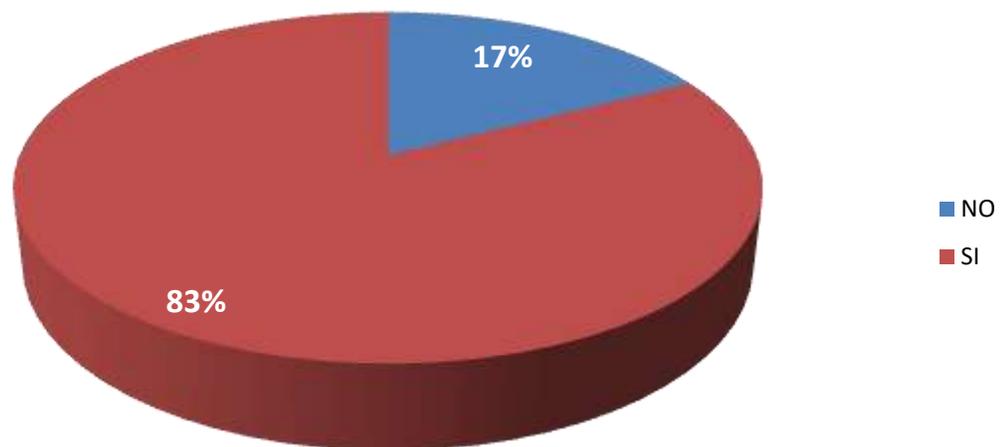


Figura 9. Dolor Neuropático según el cuestionario DN4 en una población de pacientes con NMO.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

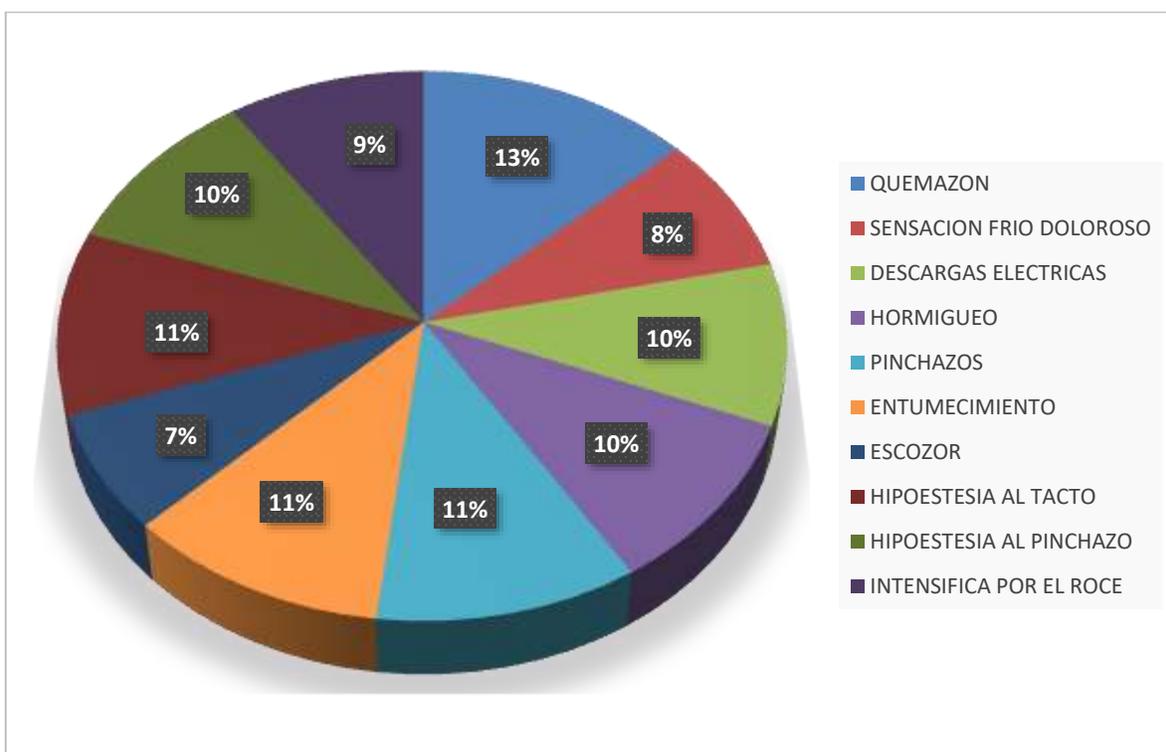


Figura 10. Síntomas según cuestionario DN4 en pacientes del grupo NMO.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

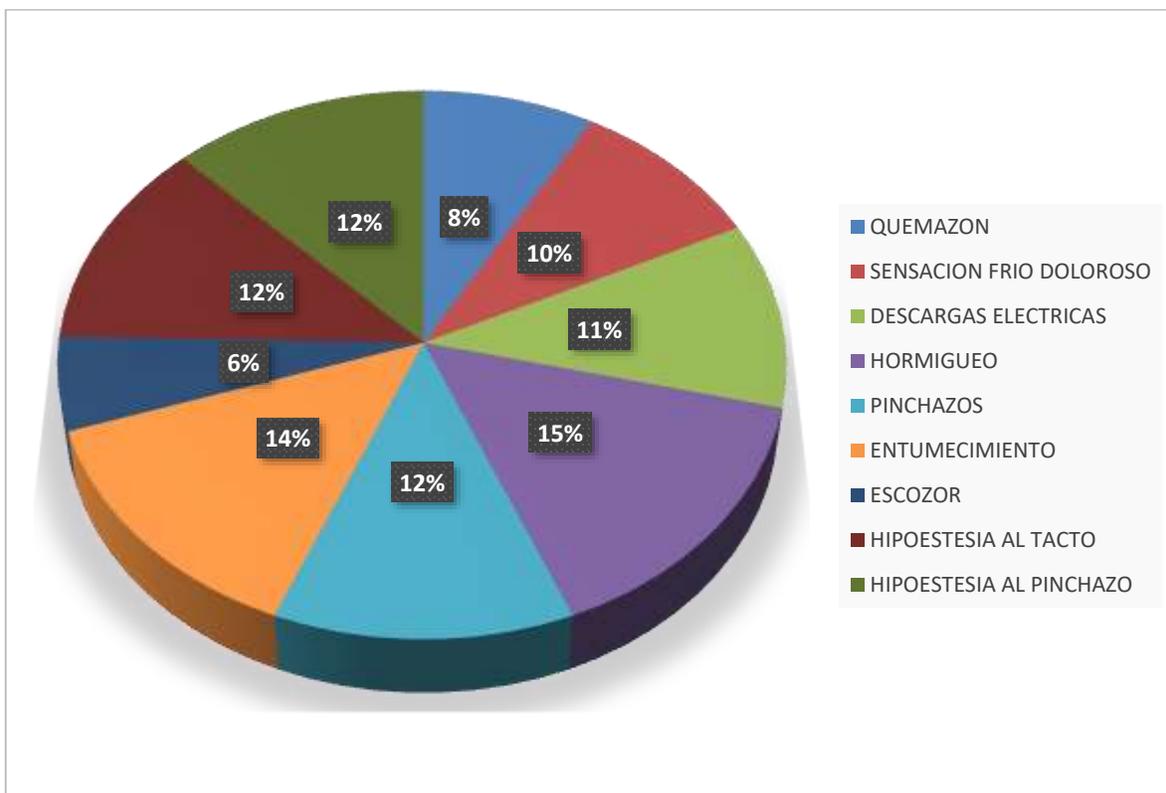


Figura 11. Síntomas según cuestionario DN4 en pacientes del grupo EM.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

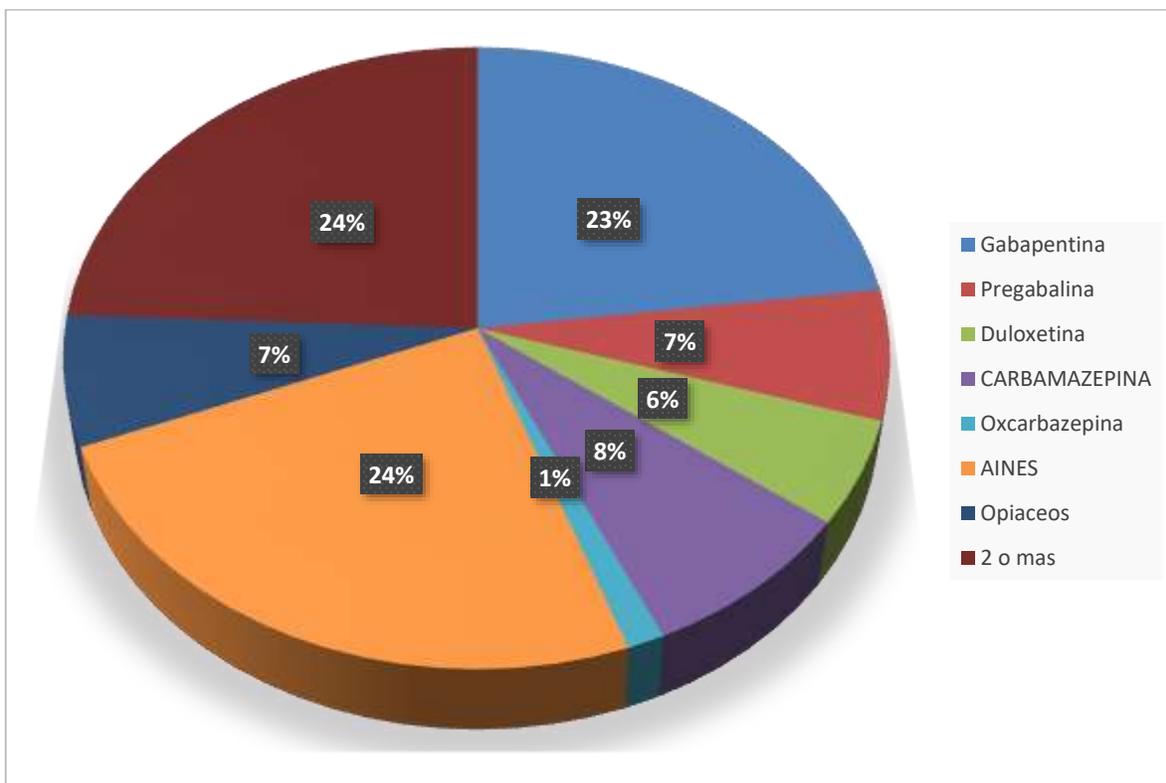


Figura 12. Tratamiento para el dolor utilizado por la población total de EM y NMO.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

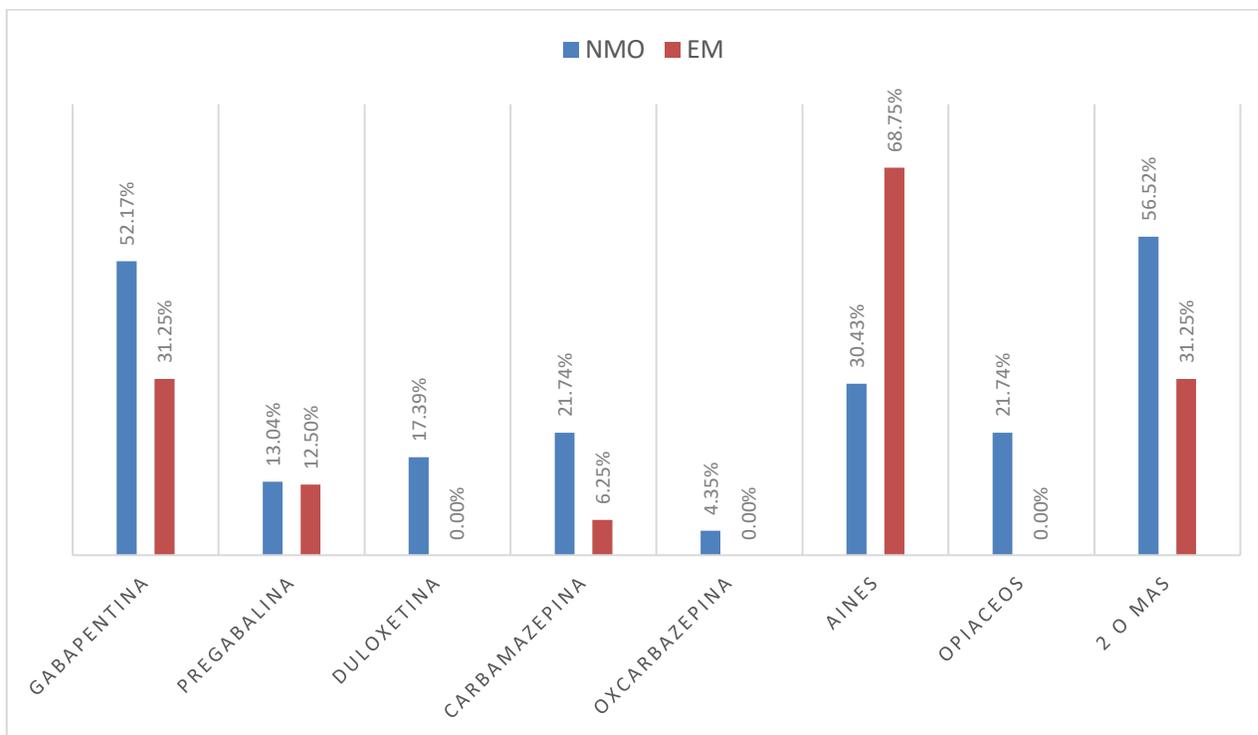


Figura 13. Tratamiento para el dolor utilizado por grupo NMO vs grupo EM y el uso de dos o más fármacos para el dolor en las dos poblaciones.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

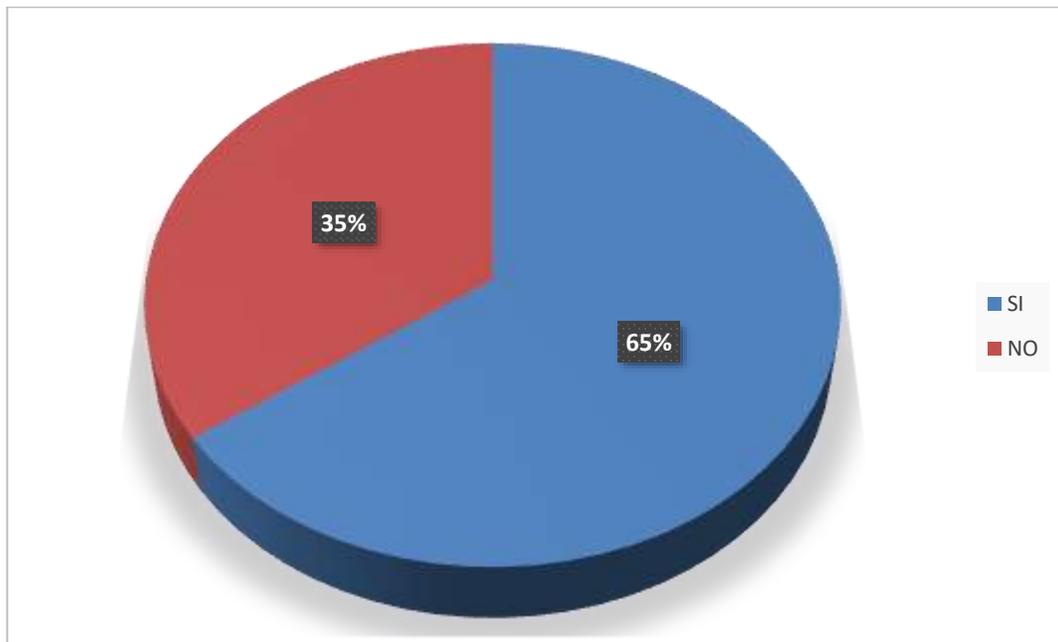


Figura 14. Espasmos tónicos paroxísticos dolorosos (ETPD) en pacientes con NMO.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas.
Junio a noviembre 2015.

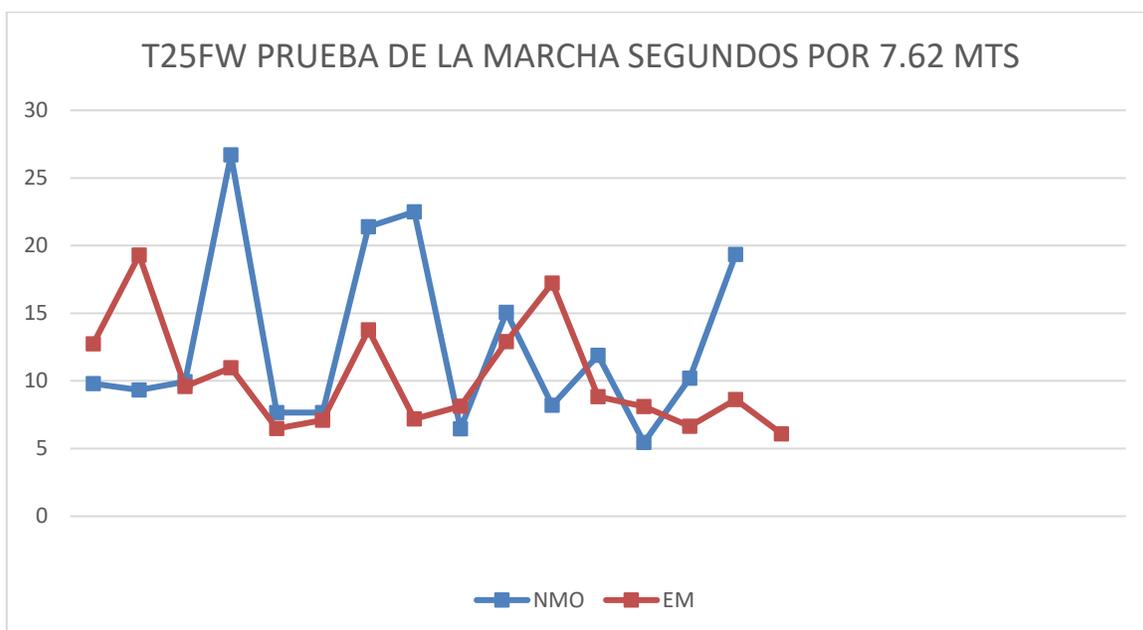


Figura 15. Prueba La prueba de la Marcha de 7.62 metros cronometrada (*Timed 25-Foot Walk-T25FW*) en las poblaciones NMO vs EM.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

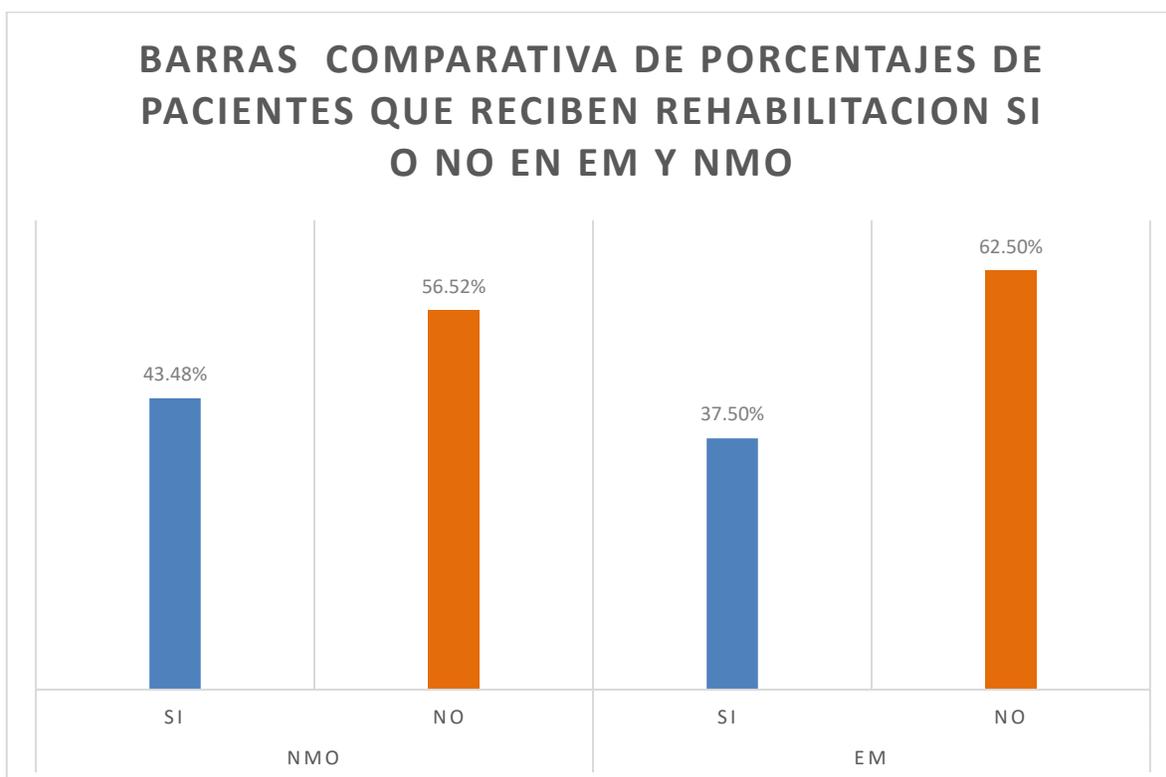


Figura 16. Población que recibió rehabilitación en la muestra estudiada de NMO vs EM.

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

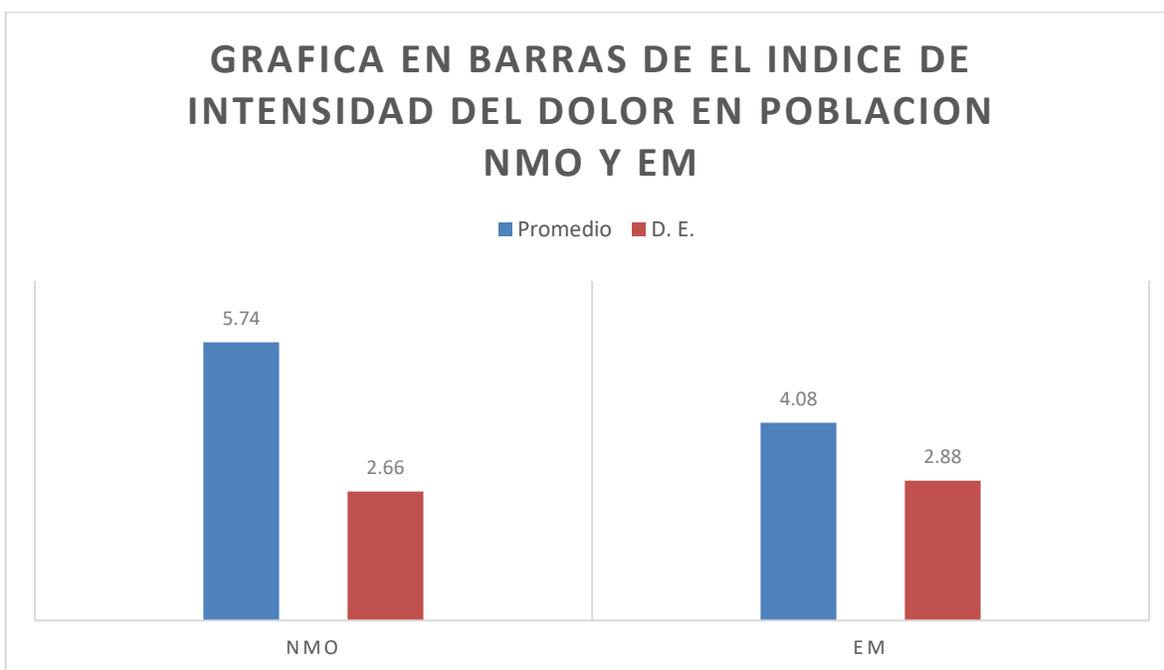


Figura 17. Índice de intensidad del dolor en la población con NMO vs EM según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

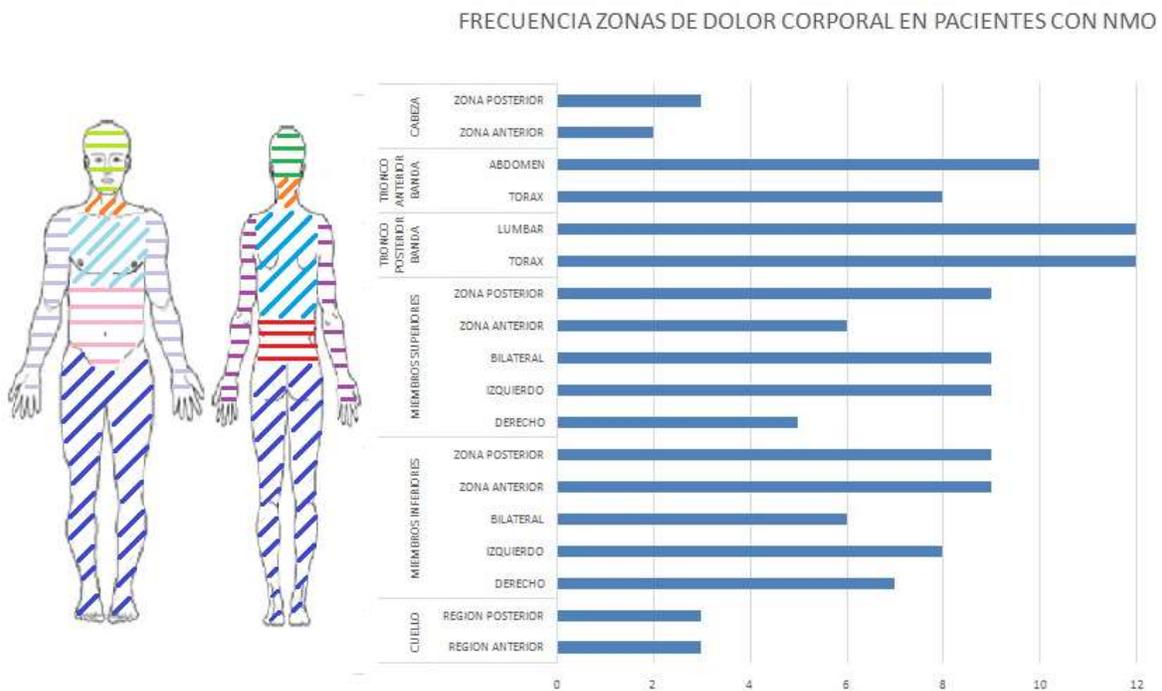


Figura 18. Zonas dolorosas en el grupo NMO según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.



Figura 19. Zonas dolorosas en el grupo EM según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

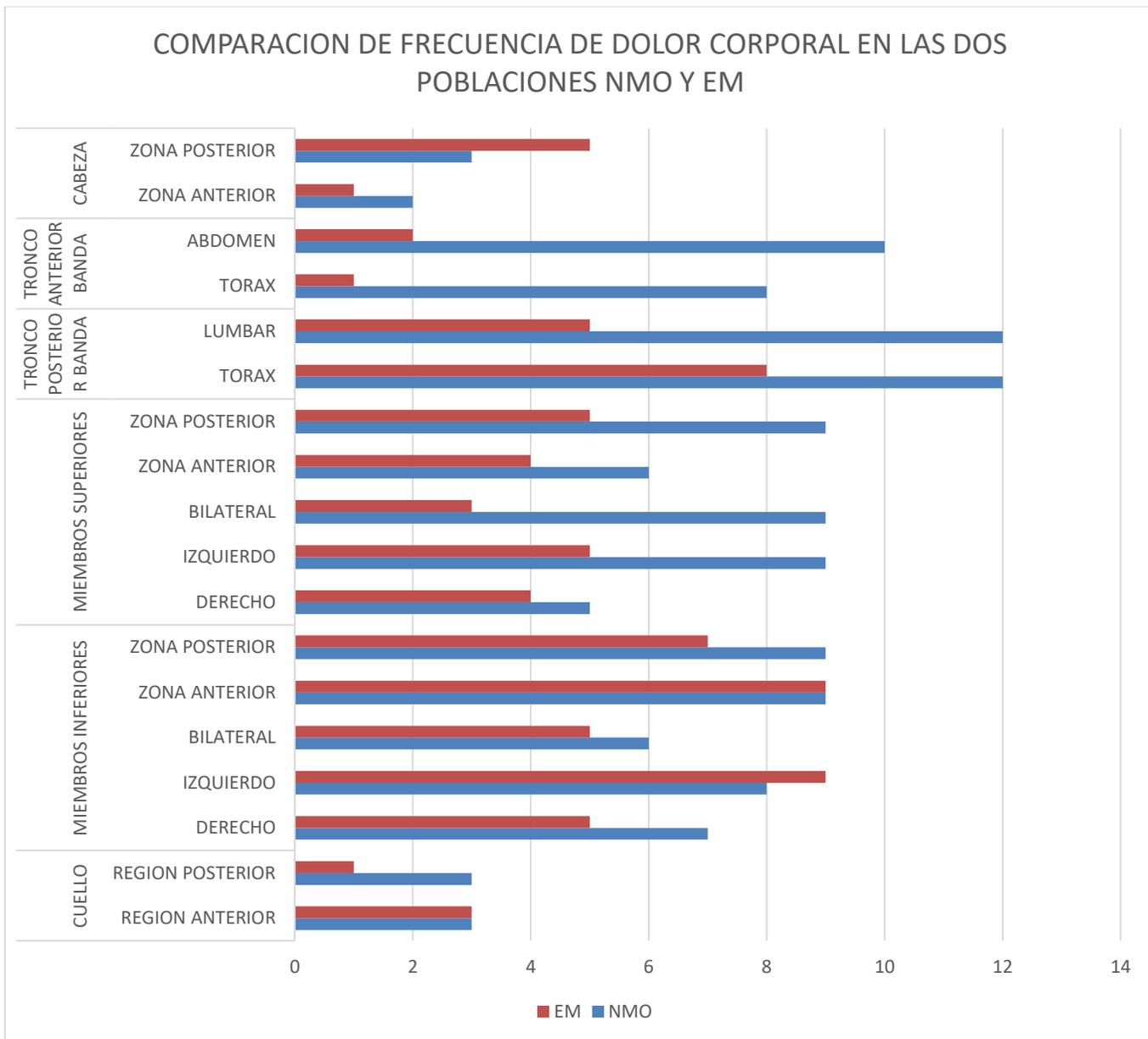


Figura 20. Comparación de las zonas dolorosas en las distintas regiones corporales entre la población NMO (barras rojas) vs EM (barras azules) según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

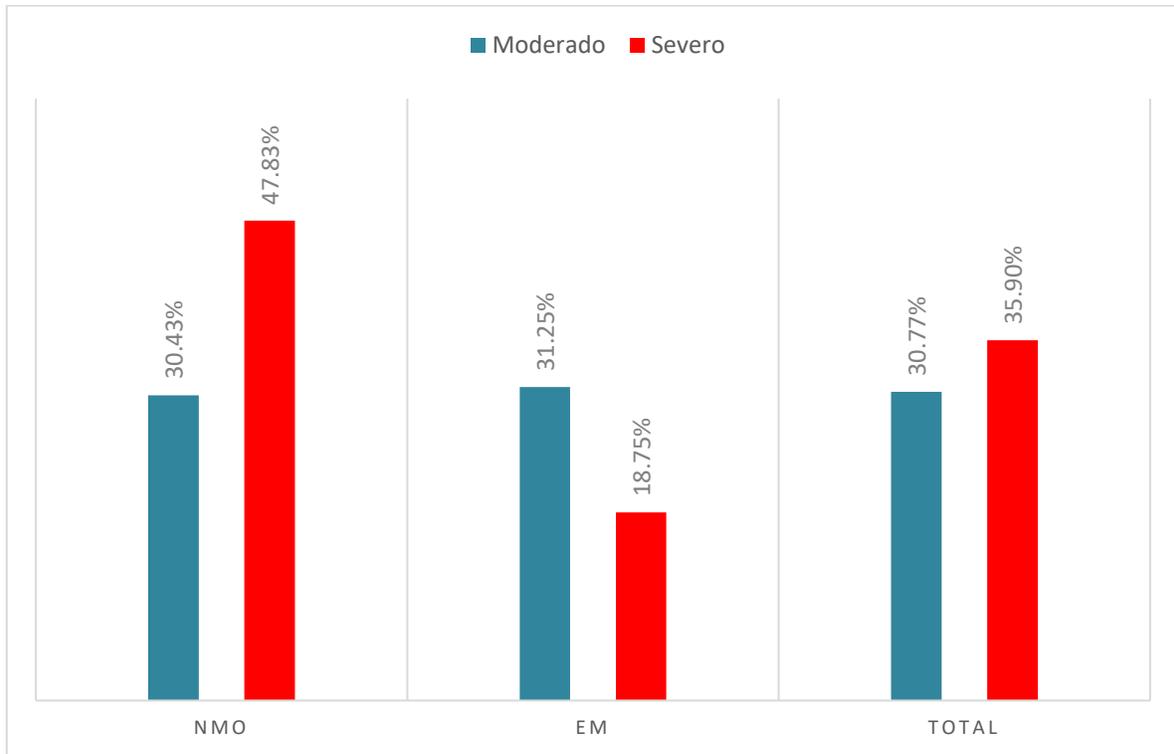


Figura 21. Índice de intensidad del dolor en las dos poblaciones NMO y EM según el CBD (Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor-Edición Corta).

Fuente: Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

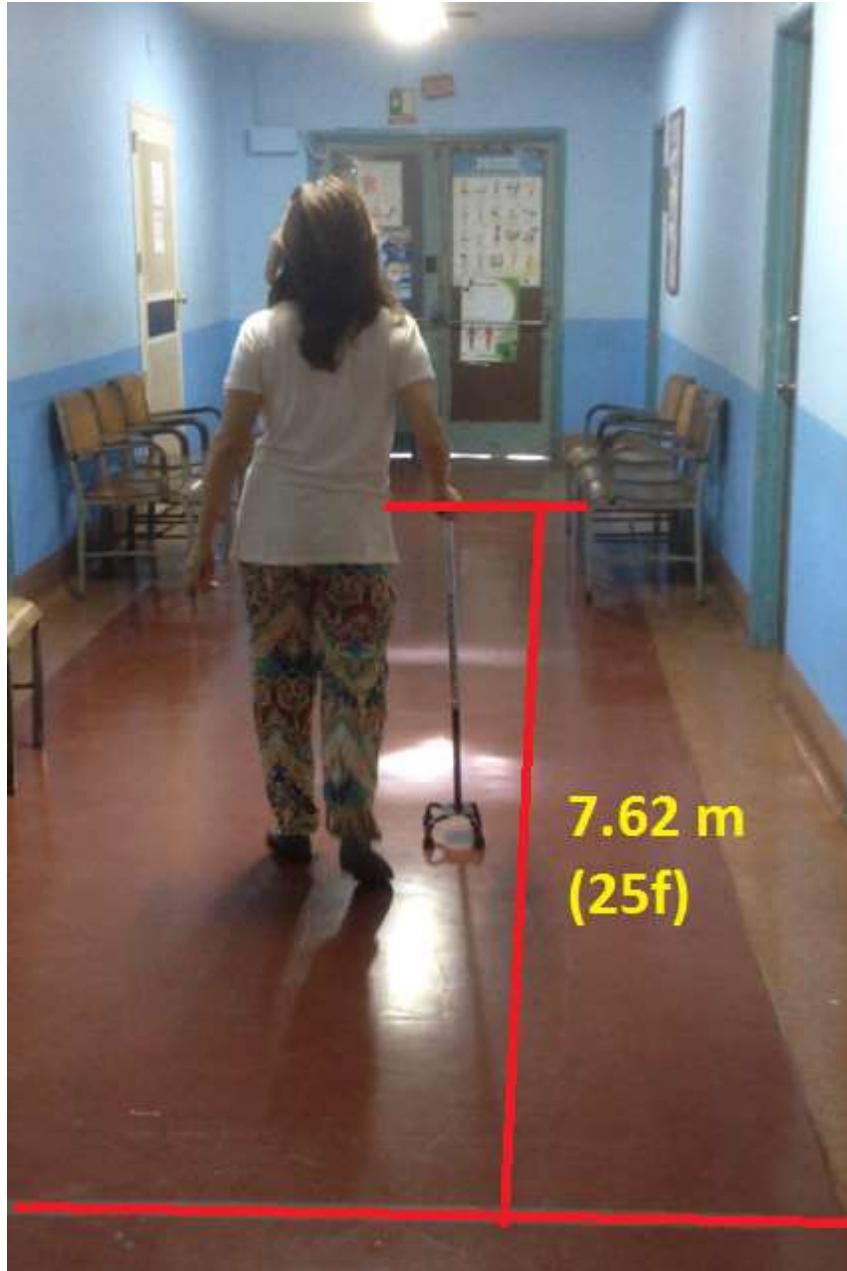
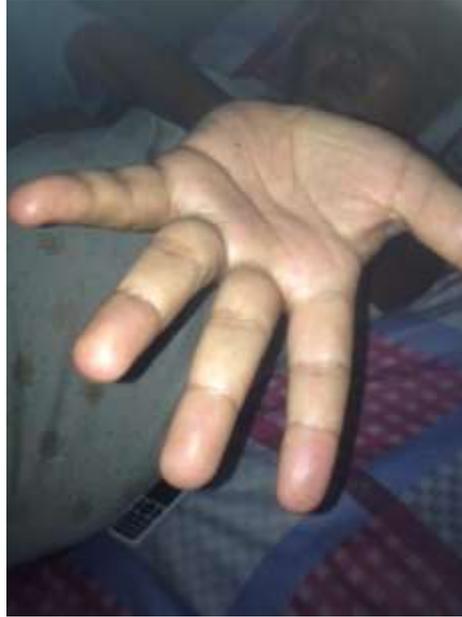


Figura 22. Realización de la prueba de la Marcha de 7.62 metros cronometrada (*Timed 25-Foot Walk-T25FW*) en un paciente de la Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.



A)



B)

Figura 23. A) y B) Presencia de espasmo tónico paroxístico doloroso (ETPD) durante la evaluación de pacientes con NMO. Consulta de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

Resumen los aspectos demográficos y la caracterización del dolor en NMO vs EM			
	NMO	EM	p
	n=23	n=16	
Femenino/Masculino No	22/1	13/4	
Años de enfermedad, media(DE)	8.35(5.68)	10.56(8.08)	-
Edad de aparición, media(DE)	36.43(14.76)	33.13(9.37)	-
Numero de brotes, media(DE)	5.96(4.35)	5.75(4.40)	-
EDSS media(DE)	6.11(1.89)	4.97(1.20)	0.032
T25WFT(DE)	12.78(6.62)	10.23(3.95)	0.008
DOLOR%	91	81	
DOLOR NEUROPATICO	83%	75%	0.036
INDICE DE SEVERIDAD DEL DOLOR	5.74(2.66)	4.08(2.88)	0.220
DN4	6.87(2.82)	5.19(3.29)	0.196
NMO IgG Ab positivo, No. (%)	10(44)	NA	

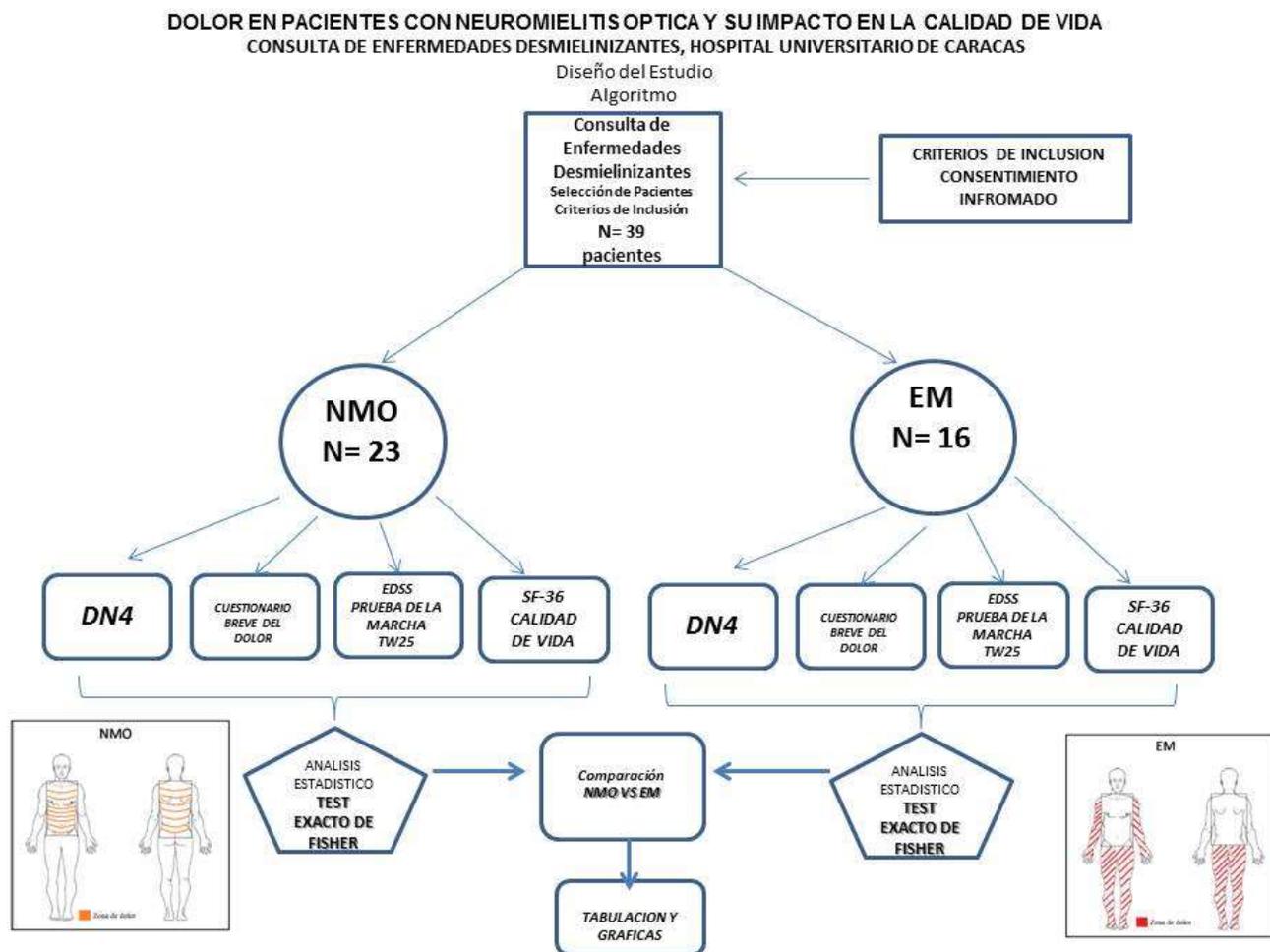
Tabla 10. Resumen de los aspectos demográficos y las características del dolor en EM vs NMO obtenidos en nuestro estudio realizado en la consulta de enfermedades desmielinizantes. Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015.

	Kanamori et al. 2011 n(NMO)=39 JAPON		Qian P. et al. 2012 n(NMO)=29 USA		Zhao S. et al. 2014 n(NMO) =50 UK	Kim S. et al 2012 n(NMO) =40 KOREA	Carnero et al. 2015 n(NMO) =15 ARG	Chique et al. 2015 HUC n(NMO)=23 VENEZUELA	
	NMO	EM	NMO	EM				NMO	EM
Índice Intensidad del dolor	3.6	1.5	5.38	1.85	—	—	—	5.74	4.08
EDSS	4.0	3.1	5.0	3.1	4.77	—	—	6.10	4.96
DOLOR	83.8%	47.1%	86.2%	40.9%	—	—	—	91%	81%
Dolor Moderado a severo	45.9%	19.6%	75.8%	24.2%	—	—	—	78.23%	50%
DOLOR NEUROPATICO	—	—	—	—	62%	—	—	83%	—
ESPASMOS TONICOS	—	—	89.7%	—	—	25%	57.14%	65%	—
TW25	—	—	15.2	8.2	—	—	—	12.78	10.23
MAS DE 2 FARMACOS DOLOR	—	—	65.5%	15.2%	—	—	—	56.52%	31.25%

Tabla 11. Estudios de dolor en NMO a nivel mundial en comparación con los resultados obtenidos en nuestro estudio realizado en la consulta de enfermedades desmielinizantes. Hospital Universitario de Caracas. Junio a noviembre 2015. Kanamori et al. 2011(Japón) Qian et al. 2012(Estados Unidos) Zhao et al. 2014(Reino Unido) Kim et al. 2012(Corea) Carnero et al. 2015(Argentina)

Anexo 1

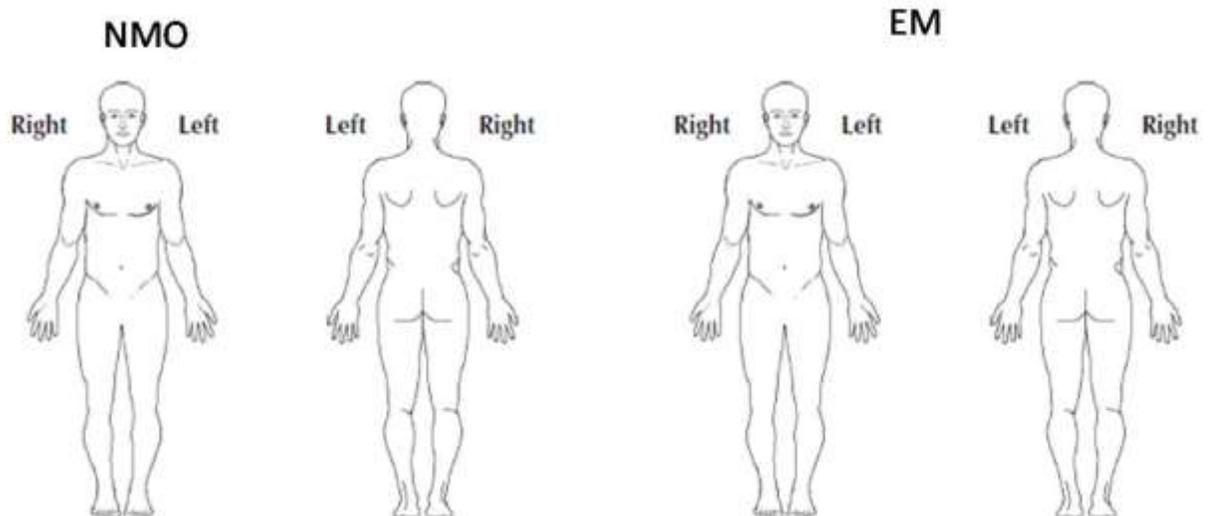
DOLOR EN NEUROMIELITIS OPTICA: CARACTERIZACION Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA CONSULTA DE ENFERMEADES DESMIELINIZANTES, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS



Anexo 2

**DOLOR EN NEUROMIELITIS OPTICA: CARACTERIZACION Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA
CONSULTA DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS**

DIAGRAMA COMPARATIVO DE FRECUENCIA DE LOCALIZACION DEL DOLOR SEGÚN CBD EN DOS GRUPOS DE PACIENTES NMO VS EM



ANEXO 3



PACIENTE _____

CI _____

GRUPO _____

Consentimiento Informado

ESTUDIO DEL DOLOR EN LA NEUROMIELITIS OPTICA: CARACTERIZACION Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Yo _____ de _____ años, y con C.I. _____ estoy de acuerdo con participar en esta investigación que consiste en un **ESTUDIO DEL DOLOR EN UNA POBLACION DE PACIENTES CON ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES: NEUROMIELITIS OPTICA O ESCLEROSIS MULTIPLE Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA**. Dicho estudio, contemplara un interrogatorio en el cual usted proveerá información personal, confidencial y para uso investigativo sobre su enfermedad. Así mismo se le pedirá el llenado de varios cuestionarios, y finalmente una evaluación médica, con una prueba de la marcha.

Al firmar este formulario, manifiesto lo siguiente:

1. He leído por completo este formulario de consentimiento informado que describe un proyecto de investigación.
2. He tenido la oportunidad de formular preguntas a las personas a cargo de esta investigación y he recibido respuestas satisfactorias.
3. Se me entregara una copia firmada de este consentimiento informado, para que quede en mí poder.
4. Comprendo que se me solicita participar en una investigación.. Entiendo los riesgos y beneficios, y otorgo libremente mi consentimiento para participar en el proyecto de investigación descrito en este formulario, conforme a las condiciones indicadas en el mismo
5. Comprendo que puedo rehusarme a participar en la investigación, o puedo retirarme en cualquier momento, sin que me imponga ninguna penalidad por ellos

Caracas, ____ de _____ de 2015

Firma del Paciente _____

Firma del investigador _____

Firma del Testigo _____



Anexo 4

PACIENTE # _____

GRUPO: NMO

Formulario de Recolección de Datos

ESTUDIO DEL DOLOR EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS OPTICA Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA
CONSULTA DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

DATOS DEL PACIENTE			
Nombre	C.I.	EDAD	SEXO M F
Teléfonos FAMILIAR Correo electrónico	Dirección PROCEDENCIA ENTIDAD FEDERAL _____		
NMO OPTICO _____ MEDULAR _____ ESPECTRO _____	AÑOS DE ENFERMEDAD	Año de Ultimo Brote	NUMERO BROTOS
TRATAMIENTO PARA LA NMO AZATIOPRINA _____ DOSIS MICOFELANATO _____ RITUXIMAB _____ PLASMAFERESIS _____ PREDNISONA _____ DOSIS	TRATAMIENTO PARA EL DOLOR ≥2 Medicamentos para el dolor _____ - Medicacion Neuropatica: Antidepresivos triciclicos _____ Gabapentina _____ Pregabalina _____ Duloxetine _____ Antiepilepticos (bloqueadores de canales de sodio) Fenitoina _____ Carbamazepine _____ Oxcarbazepina _____ Valproato _____ Lamotrigina _____ Medicamentos para Antiespasticidad Baclofeno _____ Opiaceos _____		
FECHA DE EVALUACION INICIAL	EDSS	Anticuerpos Anti NMO SI _____ NO _____	
<u>SINDROME DOLOROSO</u>	RMN CERVICAL NUMERO DE SEGMENTOS AFECTADOS No _____ CERVICAL _____ DORSAL _____	T25FW	MSWS-12

Anexo 5



PACIENTE # _____

GRUPO: EM

Formulario de Recolección de Datos
ESTUDIO DEL DOLOR EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS OPTICA Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA
CONSULTA DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACA

DATOS DEL PACIENTE			
Nombre	C.I.	EDAD	SEXO M F
Teléfonos FAMILIAR Correoelectrónico	Dirección PROCEDENCIA ENTIDAD FEDERAL _____		
TIPO DE EM B-R PP	AÑOS DE ENFERMEDAD	NUMERO BROTOS	Año de Ultimo Brote
TRATAMIENTO PARA LA EM INTERFERON ACETATO DE GLATIRAMER NATALIZUMAB FINGOLIMOD	TRATAMIENTO PARA EL DOLOR ≥2 Medicamentos para el dolor _____ - Medicacion Neuropatica: Antidepresivos triciclicos _____ Gabapentina _____ Pregabalina _____ Duloxetine _____ Antiepilepticos (bloqueadores de canales de sodio) Fenitoina _____ Carbamazepine _____ Oxcarbazepina _____ Valproato _____ Lamotrigina _____ Medicamentos para Antiespasticidad Baclofeno _____ Opiaceos _____		
SINDROME DOLOROSO	EDSS	NUMERO BROTOS	
	RMN CERVICAL NUMERO DE SEGMENTOS AFECTADOS No _____ CERVICAL _____ DORSAL _____	T25FW	MSWS-12
REHABILITACION SI _____ NO _____			



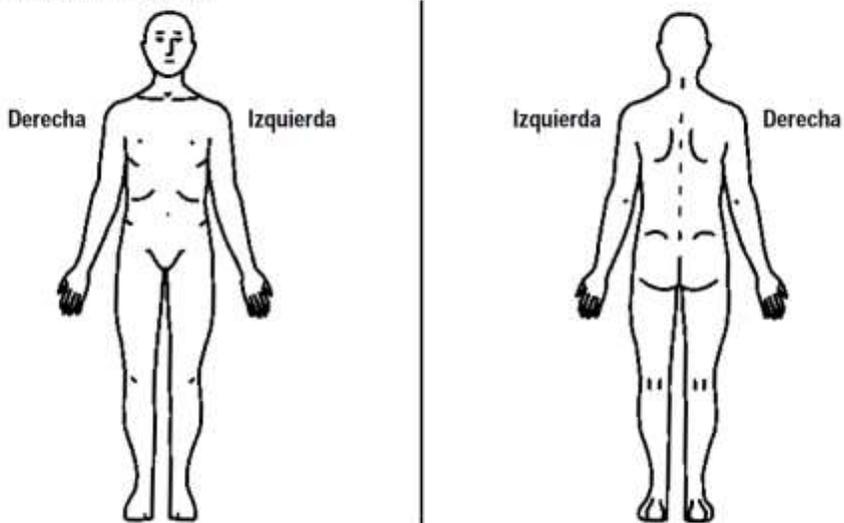
NOMBRE _____ CI _____ GRUPO _____
 HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

SERVICIO DE NEUROLOGÍA

CONSULTA DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

Anexo 6 Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor (Edición Corta)

1. Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?
 1. Si 2. No
2. Indique en el dibujo, con un lápiz, donde siente el dolor. Indique con una "X" la parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave.



3. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **máxima** de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún Dolor										El Peor Dolor Imaginable

4. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **mínima** de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún Dolor										El Peor Dolor Imaginable

5. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **media** de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún Dolor										El Peor Dolor Imaginable

6. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor **actual**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún Dolor										El Peor Dolor Imaginable

7. ¿Qué tratamiento o medicamento recibe para su dolor? _____

8. ¿En las últimas 24 horas, cuánto **alivio** ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Ningún Alivio										Alivio Total

9. Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el **dolor ha interferido**, durante las últimas 24 horas, con su:

A. Actividad en general

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

B. Estado de ánimo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

C. Capacidad de caminar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

D. Trabajo normal (ya sea en casa o afuera)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

E. Relaciones con otras personas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

F. Sueño

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

G. Capacidad de diversión

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

Anexo 7



Cuestionario DN4

(Versión española del cuestionario DolourNeuropathique 4¹)

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

ENTREVISTA AL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

- 1 Quemazón
- 2 Sensación de frío doloroso
- 3 Descargas eléctricas

Si	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

- 4 Hormigueo
- 5 Pinchazos
- 6 Entumecimiento
- 7 escozor

Si	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXPLORACIÓN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

- 8 Hipoestesia al tacto
- 9 Hipoestesia al pinchazo

Si	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

- 10 El roce

Si	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¹Versión Francesa (Francia): Bouhassira D, et al. Pain 2005; 114: 29-36.
Versión Española (España): Pérez C, et al. EFIC 2006.

Anexo 8



NOMBRE _____
GRUPO _____

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS
SERVICIO DE NEUROLOGÍA
CONSULTA DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES
Cuestionario de Salud
SF-36

Versión española de SF-36v2™ HealthSurvey © 1996, 2000
adaptada por J. Alonso y cols 2003.

Su Salud y Bienestar

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente. Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una la casilla que mejor describa su respuesta. ¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³
c Coger o llevar la bolsa de la compra. -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³
f Agacharse o arrodillarse. -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³
g Caminar <u>un kilómetro o más</u> -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³
h Caminar varios centenares de metros. -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³
i Caminar unos 100 metros. -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³
j Bañarse o vestirse por sí mismo. -----	<input type="checkbox"/> ¹ -----	<input type="checkbox"/> ² -----	<input type="checkbox"/> ³

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
b estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
d se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
e tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
f se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
g se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
h se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
i se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
b Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
c Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
d Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

Gracias por contestar a estas preguntas

Anexo 9

Nombre _____ Cedula _____ Fecha _____



Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.
Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
- + añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólo signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
 - 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
 - 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
 - 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
 - 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
 - 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
 - 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.
- Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. *Neurology* 1992; 42: 859-863).
Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

• **Vejiga**

- o1. función normal.
- o2. ligero titubeo, urgencia o retención.
- o3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
- o4. incontinencia < semanal.
- o5. incontinencia > semanal.
- o6. incontinencia diaria.
- o7. catéter vesical.

• **Intestino**

- o1. función normal.
- o2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
- o3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
- o4. incontinencia < semanal.
- o5. incontinencia > semanal pero no a diario.
- o6. ningún control intestinal.
- o7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- **0**= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- **1.0**= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- **1.5**= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- **2.0**= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- **2.5**= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- **3.0**= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- **3.5**= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- **4.0**= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

- **4.5=** deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- **5.0=** camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- **5.5=** camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- **6.0=** requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- **6.5=** ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- **7.0=** incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- **7.5=** incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- **8.0=** básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- **8.5=** básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- **9.0=** paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- **9.5=** totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- **10=** muerte por esclerosis múltiple.