

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA
EN MEXICO, I.A.P
“HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES”**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA**

**MANIFESTACIONES OCULARES DE
ESCLEROSIS MULTIPLE**

PRESENTA DRA. ALBA CECILIA DIAZ CASTAÑEDA

Dr. Daniel Ochoa Contreras

Jefe de Enseñanza

Asociación para Evitar la Ceguera en México

Hospital “Dr. Luis Sánchez Búlnes”

TUTOR DE TESIS

DR. GERARDO GARCIA GUZMAN

Médico adscrito del servicio de Estrabismo

COTUTOR

DRA. LUZ PATRICIA NAVARRO LÓPEZ

**Médico adscrito del servicio de Enfermedades Inflammatorias
Oculares**

VOCALES

DR. DANIEL OCHOA CONTRERAS

DR. ABELARDO RODIRGUEZ REYES

DRA. MAGDALENA GARCÍA HUERTA

TÍTULO:

MANIFESTACIONES OCULARES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dra. Alba Cecilia Díaz Castañeda

Residente de tercer año de Oftalmología

Asociación para Evitar la Ceguera en México

Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes

Dirección: Vicente García Torres No 46, Col. San Lucas Coyoacan 04030. México,

D.F.

Tel. 5617-7561; 044-55-1186-5843

Email: albadíazcas@hotmail.com

Esta revisión fue realizada en el Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, ubicado en Vicente García Torres No 46, Col. San Lucas Coyoacan 04030. México, D.F., con número telefónico 1084-1400.

INDICE

I.	<i>Resumen</i>	7
II.	<i>Introducción</i>	8
III.	<i>Esclerosis Múltiple: Generalidades</i>	10
	3.1 <i>Demografía y Epidemiología</i>	10
	3.2 <i>Fisiopatología</i>	12
	3.3 <i>Características Clínicas y Clasificación</i>	13
	3.4 <i>Diagnóstico</i>	16
IV.	<i>Manifestaciones Oculares de Esclerosis Múltiple</i>	20
	4.1. <i>Neuritis Óptica</i>	20
	4.2 <i>Alteraciones Oculomotoras</i>	25
	4.3 <i>Inflamación Ocular</i>	28
V.	<i>Conclusiones</i>	30
VI.	<i>Bibliografía</i>	31

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune desmielinizante del sistema nervioso que comúnmente se manifiesta por compromiso del sistema visual y cuyos síntomas oftalmológicos pueden ser los primeros datos de enfermedad.

Esta revisión se enfoca sobre los estudios diagnósticos que son de utilidad una vez se sospecha el diagnóstico de esclerosis múltiple y la terapia más indicada para estas manifestaciones.

Provee información para dar a los pacientes con manifestaciones oculares en términos de pronóstico en cuanto a la recuperación visual, la recurrencia de los síntomas y el compromiso neurológico asociado.

Palabras Clave: Esclerosis múltiple, oftalmoplejía internuclear, neuritis óptica, uveítis

INTRODUCCION

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, crónica que afecta el sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por disfunción neurológica recurrente que afecta el cerebro, nervios ópticos, cerebelo, tallo cerebral o médula espinal realizando crisis con recuperación variable. La mayoría de los pacientes finalmente desarrolla una enfermedad progresiva.

Las primeras descripciones de las características clínicas y patológicas de la EM provienen del siglo XIX. Se le acredita a Jean-Martin Charcot el reconocimiento de que la EM tiene muchas manifestaciones variadas, cada una con una patología anatómica correspondiente¹. En colaboración con Vulpian, quien inicialmente utilizó el término *sclérose en plaque disséminé*, para describir las placas de EM en el SNC que se observan en los estudios post mortem. El interés de Charcot en la EM comenzó cuando trataba de diferenciar entre los temblores que se observan en la enfermedad de Parkinson de los que se presentan en los últimos estadios de EM, aunque se cree que inicialmente tomó conciencia de la enfermedad por el seguimiento, durante muchos años, de la progresión clínica de una mujer que fue su casera en París.

La EM es el padecimiento crónico más común e inhabilitante del SNC en adultos jóvenes, afecta a más de un millón de pacientes alrededor del mundo. Esta entidad patológica puede permanecer silenciosa hasta que un área sensible del SNC es alterada por una crisis inflamatoria aguda y desmielinizante o hasta que un disparador de la enfermedad es alcanzado y se presenta la incapacidad clínica sintomática. En muchos pacientes, las características iniciales o predominantes se relacionan con el sistema visual o motor ocular con disminución de la agudeza visual por neuritis óptica, diplopía causada por anomalía de las vías motoras oculares o, con menor frecuencia, nistagmus y anormalidades en las sacadas. El dolor facial, en la

modalidad de neuralgia trigeminal, también puede ser una de sus presentaciones^{1, 2}.

El compromiso ocular por la EM produce una amplia variedad de anormalidades, afectando tanto la vía visual aferente como la eferente. Cada porción del sistema sensorial visual, incluyendo la retina, el nervio óptico, el quiasma, las vías postquiasmáticas y la corteza visual pueden estar comprometidas.

ESCLEROSIS MULTIPLE: GENERALIDADES

DEMOGRAFIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Existe una notable preferencia por el sexo femenino, con más del 75% de los pacientes afectados. La única excepción es el modo de progresión inicial, en el cual la proporción de género es igual. Este padecimiento afecta sobre todo a las personas jóvenes con comienzo de la enfermedad entre los 15 y los 50 años de edad, con un pico a los 30 años aproximadamente. Es muy inusual observar pacientes con inicio de síntomas antes de los 10 o después de los 60 años de edad. Cerca del 5% de los pacientes afectados debutan antes de los 16 años. Los caucásicos, sobre todo de origen europeo occidental o escandinavo^{2,3}, son lo más frecuentemente afectados.

Los factores geográficos desempeñan un papel importante, como se observa por la muy desigual distribución de la enfermedad. Las áreas de mayor frecuencia incluyen Europa, Canadá, el norte de los Estados Unidos de América, el sureste de Australia y Nueva Zelanda. Los estudios de migración muestran que las personas que emigran fuera de las regiones de alto riesgo después de los 15 años de edad conservan el riesgo de generar EM de su lugar de origen. Los individuos que emigran antes de la adolescencia adquieren el menor riesgo de su nuevo lugar de residencia.

Aunque la EM no es hereditaria en sentido mendeliano, hay fuertes evidencias de que la genética influye para el desarrollo de la EM existente. Una persona con un familiar en primer grado con EM tiene menos del 5% de riesgo absoluto de presentar la enfermedad. Aunque este riesgo es relativamente bajo, es mucho mayor que el de la población general, cuyos límites son del 0,1% al 0,2%. En gemelos monocigóticos, el índice de concordancia aumenta a más del 30%⁴ si uno de los gemelos tiene EM.

Además de los factores ambientales y genéticos, se ha sospechado de una causa infecciosa para la EM. Se ha sugerido una causa infecciosa de esta entidad y se han implicado una variedad de agentes patógenos aunque no hay pruebas definitivas. Los agentes que se han investigado incluyen el herpes virus tipo 6, el virus de Epstein-Barr, el virus de linfocitos T humanos y *Chlamydia pneumoniae*^{2,4}.

FISIOPATOLOGÍA

La EM es una enfermedad mediada por el sistema inmune que tiene por objetivo la mielina del SNC. Los ataques inmunitarios producen un área bien definida de desmielinización con células inflamatorias, hipertrofia glial y un anillo de células inflamatorias perivasculares. Aunque la mielina es el blanco de ataque, el daño axonal y aún la pérdida de axones, pueden presentarse de manera temprana en el curso de la enfermedad.

Los mecanismos de la enfermedad subyacente incluyen la ruptura de la barrera hematoencefálica y migración de linfocitos T activados periféricos, así como anticuerpos desmielinizantes al interior del SNC².

Una vez que los linfocitos T autoreactivos y los anticuerpos desmielinizantes consiguen acceder al SNC, sobreviene una cascada de complejo inmunitario e inflamatorio ⁵. Las citocinas proinflamatorias se liberan así como los linfocitos activados y las células presentadoras de antígenos. Esto es seguido por una respuesta secundaria antígeno-anticuerpo que causa lesión a la mielina y a los oligodendrocitos productores de mielina.

Una vez desnudos de mielina, los axones ya no son capaces de transmitir el potencial de acción de manera eficaz debido a la pérdida de la conducción. Esto se manifiesta como signos clínicos de déficit neurológico correspondiente a la función del área involucrada. Si se produce remielinización por la proliferación y migración de oligodendrocitos, el paciente tendrá recuperación funcional. No obstante, se generará déficit permanente si la recuperación de los mecanismos es incompleta o si los axones mismos están dañados.

CARACTERISTICAS CLINICAS Y CLASIFICACION

El diagnóstico clínico clásico de la EM requiere evidencia objetiva de disfunción que corresponda a las lesiones del SNC separadas en el espacio y tiempo. Esto asegura que el paciente tiene al menos 2 áreas distintas del SNC afectadas por desmielinización e inflamación. La información complementaria, por resonancia magnética (RNM), potenciales visuales evocados (PVE) y el análisis de líquido cefalorraquídeo ayuda en la confirmación del diagnóstico.

La evolución clínica es muy variable, lo que ocasiona cambios en la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, velocidad de progresión y acumulación de discapacidad. Además, se sabe que por cada síntoma clínico que reincida, el paciente puede tener entre 5 y 10 lesiones activas en la RNM² que son clínicamente silenciosas. Estas lesiones, sin embargo, producen pérdida axonal secundaria que se acumula a lo largo del tiempo para producir atrofia cerebral, disfunción cognitiva secundaria y discapacidad física.

Evolución Clínica

De acuerdo con la aparición de exacerbaciones y la distribución en el tiempo de la progresión de discapacidad acumulada, se han definido varias vías de evolución clínica^{2, 6}.

- EM con remisiones y recurrencias: Los pacientes con este cuadro tienen episodios de disfunción neurológica claramente definida con recuperación total o parcial. Las crisis duran al menos 24 horas. Las manifestaciones neurológicas progresan de manera característica por horas y hasta por varios días, alcanzan un pico y se estabilizan, y después sobreviene la mejoría entre 4 y 12 semanas. Los periodos entre las recurrencias carecen de progresión de la enfermedad. La discapacidad se puede acumular a lo largo del tiempo debido a la recuperación incompleta de las crisis individuales. Esta discapacidad se adquiere por pasos, en sentido opuesto a la progresión continua.

Este tipo es la modalidad inicial más frecuente de la enfermedad y afecta al 85% de los pacientes.

- EM primaria progresiva: los pacientes presentan progresión del padecimiento desde su inicio, con períodos de meseta ocasionales y mejoría mínima temporal. No se generan recurrencias distinguibles; más bien, hay un empeoramiento continuo desde el estado inicial que no necesariamente sigue un ritmo constante de progresión. Este tipo tiende a afectar la médula espinal de modo más significativo y afecta por igual a hombres que a mujeres.
- EM progresiva secundaria: la evolución de la enfermedad en este grupo se caracteriza por una fase inicial de remisión-recurrencia seguida por una progresión de deficiencias. Sin tratamiento, el 50% de los pacientes con EM con remisiones y recurrencias evoluciona a este tipo en los primeros 10 años y el 80% en los siguientes 25 años. La discapacidad se acumula a partir de la recuperación incompleta de exacerbaciones y progresión gradual de deficiencias.
- EM recurrente progresiva: estos pacientes tienen una evolución progresiva desde el inicio aunque experimentan crisis agudas sobrepuestas definidas.

Dentro de los factores de pronóstico favorable en EM están⁷: edad de diagnóstico temprana, sexo femenino, neuritis óptica como manifestación inicial, síntomas sensitivos como manifestación inicial, instalación aguda de los síntomas, buena recuperación después de la crisis.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de los fenómenos de desmielinización del SNC son inconstantes. El síntoma inicial más ordinario en la EM con remisiones y recurrencias son alteraciones sensitivas que se presentan en forma de entumecimiento o parestesias^{2, 6}. Otros síntomas pueden incluir deficiencias motoras, alteraciones de la marcha, vértigo, fatiga, disfunción vesical, disminución de la agudeza visual por neuritis óptica y diplopía. Es común que aparezcan el fenómeno de Uhthoff, el cual consiste en empeoramiento de los síntomas o de las deficiencias instaladas por hipertermia corporal; y el fenómeno de Lhermitte que consiste en parestesias de tipo eléctrico que se extienden a lo largo de la columna vertebral y las extremidades a la flexión del cuello.

Conforme la enfermedad progresa y una mayor proporción del SNC se afecta por la desmielinización y la pérdida axonal consecutiva, sobrevienen más deficiencias incapacitantes. Éstas incluyen cuadriparesia, ataxia, disartria, disfagia, declinación cognitiva, síndromes dolorosos paroxísticos (neuralgia del trigémino y espasmos tónicos), depresión, disfunción sexual, nistagmo y oftalmoplejía internuclear.

DIAGNOSTICO

Dada la gran variedad de manifestaciones, ninguna característica aislada es suficiente para establecer el diagnóstico de EM. Es indispensable obtener datos objetivos de diseminación en el espacio y el tiempo. Esto se consigue mediante datos clínicos y pruebas paraclínicas. Los signos clínicos de disfunción neurológica focalizada involucran dos áreas diferentes del SNC que prueban la separación en el espacio⁶. La diseminación en el tiempo requiere que el inicio de dos crisis estén separadas por al menos 30 días. Las pruebas de PVE, las imágenes por RNM y el análisis de LCR pueden proporcionar evidencia objetiva de disfunción que quizá no se descubra en la exploración clínica.

En 1995, Poser estableció los criterios diagnósticos para datar el surgimiento clínico de la EM definitiva (todos los síntomas deben durar al menos 24 horas: neuritis óptica, síndrome de la mano no útil, ataxia, espasmos hemifaciales, incontinencia fecal, ceguera monocular al color, monoparesia, mielitis transversa, neuralgia trigeminal, temblor intencional unilateral, incontinencia urinaria, vértigo...) y EM posible (Un síntoma definitivo o signo anormal debe aparecer en dos años: fatiga extrema, vértigo posicional, visión borrosa, disartria, impotencia sexual, frecuencia urinaria dolorosa, parálisis facial). Una revisión actual de los criterios diagnósticos recomendados para EM se puede encontrar en McDonald et al⁸.

El diagnóstico diferencial de EM incluye numerosas patologías entre las que se citan:

- Trastornos metabólicos, leucodistrofias y trastornos del metabolismo de la Vitamina B12.
- Enfermedades autoinmunes: síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante crónica, síndrome antifosfolípido.

- Infecciones, mielopatía asociada al HIV y al HTLV-1, enfermedad de Lyme, sífilis meningovascular.
- Enfermedades vasculares, fístula espinal arteriovenosa, vasculitis del sistema nervioso central, infartos cerebrales y leucoencefalopatía.
- Trastornos genéticos, ataxia hereditaria, atrofia óptica de Leber, citopatías mitocondriales.
- Lesiones de la Fosa Posterior y Medula espinal, malformación de Arnold-Chiari, ataxias no hereditarias, espondilosis y otras mielopatías.
- Tumores, tumores de la medula espinal, linfomas del SNC, enfermedades paraneoplásicas.

Análisis del Líquido cefalorraquídeo

El LCR es de aspecto macroscópico normal, transparente, incoloro y a presión normal. Los hallazgos característicos en la EM son: elevación discreta de las células y de las proteínas totales en el 40% de los pacientes, elevación del porcentaje de gammaglobulinas en el 70%, elevación de la IgG (normal hasta 4 mg/ μ l) en el 80%, índice IgG elevado (normal hasta 0,66) y presencia de bandas oligoclonales^{6, 9} en algo más del 90%, en particular si se usa isoelectroenfoque. Si se realizan todas estas determinaciones se halla anormalidad en alguna de ellas en casi el 100% de los casos.

Potenciales evocados

Los potenciales evocados son potenciales eléctricos generados en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Permiten la detección de lesiones no evidentes en la clínica, constituyendo en el caso de la EM un apoyo importante para el diagnóstico y en la monitorización de la enfermedad. Los potenciales evocados visuales son los más útiles, por su mayor sensibilidad (85%), seguidos de los somatosensitivos (75%). Los

menos sensibles son los potenciales evocados acústicos de tronco (20%)⁶. Los potenciales evocados motores son poco sensibles, si bien ofrecen una interesante valoración objetiva de la vía piramidal al completo.

Resonancia magnética

La resonancia magnética permite descartar otras enfermedades, evidenciar lesiones desmielinizantes no sospechadas clínicamente, determinar en un solo estudio los criterios de diseminación espacial (presencia de más de una lesión) y temporal (el estudio ponderado en T1 con gadolinio evidencia lesiones agudas y el ponderado en T2 evidencia preferentemente lesiones crónicas), monitorizar la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos y avanzar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad, mostrando que la actividad por RM antecede a los síntomas clínicos y que la actividad por RM es de 5-20 veces más frecuente que los brotes clínicos¹⁰.

Las lesiones típicas de EM en el encéfalo se pueden describir como múltiples lesiones de predominio peri ventricular más que periféricas, hiperintensas en las secuencias T2, PD y Flair, perpendiculares al eje mayor de los ventrículos, solas o en combinación con lesiones supratentoriales más periféricas y de la fosa posterior^{10,11}.

Crterios diagnsticos de McDonald para EM	
<i>Presentacin Clnica</i>	<i>Datos adicionales necesarios</i>
2 o ms ataques (recaídas)	Ninguno; la evidencia clnica es suficiente (la evidencia adicional es deseable pero puede ser consistente con EM)
2 o ms lesiones clnicas objetivas	
2 o ms ataques 1 lesin clnica objetiva	Diseminacin en <u>espacio</u> , demostrada por: RNM o LCR positivo y 2 o ms lesiones en la RNM consistente con EM o un futuro ataque clnico que comprometa un sitio diferente
1 ataque 2 o ms lesiones clnicas objetivas	Diseminacin en <u>tiempo</u> , demostrada por: RNM o un segundo ataque clnico
1 ataque 1 lesin clnica objetiva (presentacin monosintomtica)	Diseminacin en <u>espacio</u> , demostrada por: RNM o LCR positivo y 2 o ms lesiones en la RNM compatibles con EM y Diseminacin en <u>tiempo</u> demostrada por: RNM o un segundo ataque clnico
Insidiosa progresin neurolgica sugestiva de EM (EM progresiva primaria)	LCR positivo y Diseminacin en <u>espacio</u> demostrada por: Evidencia en la RNM de 9 o ms lesiones cerebrales en T2 2 o ms lesiones en mdula espinal 4-8 lesiones cerebrales y 1 lesin de mdula espinal PE positivos con 4-8 lesiones en la RNM PE positivos con <4 lesiones cerebrales ms 1 lesin de la mdula espinal y Diseminacin en <u>tiempo</u> demostrada por: RNM o progresin continuada por 1 ao

MANIFESTACIONES OCULARES DE ESCLEROSIS MULTIPLE

NEURITIS ÓPTICA

La neuritis óptica es la manifestación clínica inicial de EM en el 20% de los pacientes, y se puede presentar en cualquier punto de la enfermedad en el 50% de los pacientes con EM¹². Se presenta como una disminución súbita de la agudeza visual, usualmente monocular, que se presenta en horas o días y que tarda en instalarse aproximadamente 2 semanas, con recuperación espontánea dentro del primer mes. La presencia de dolor periorbitario o retroocular es característica; este se puede presentar antes o concomitantemente con la disminución de la agudeza visual, se presenta en aproximadamente el 92% de los pacientes. El dolor, típicamente se provoca o empeora con los movimientos oculares, generalmente dura por varios días y no se correlaciona con la disminución de la agudeza visual o con el potencial de recuperación de la misma.

En el estudio clínico sobre el tratamiento de la neuritis óptica¹³ (ONTT, por sus siglas en ingles) el 35% de los pacientes tenía una agudeza visual de 20/40 o mejor, y el 20% una agudeza visual peor a 20/200. La neuritis óptica se presenta con una variedad de defectos en el campo visual, los más comunes son escotomas difusos altitudinales, cuadrantanopsias, escotomas centrales y aumento de la mancha ciega. En el ONTT, una depresión difusa dentro del campo central fue encontrada en el 48% de los pacientes, las cuadrantanopsias se encontraron en el 17,3%, las anomalías altitudinales en el 14,9%, los escotomas arcuatos y el aumento de la mancha ciega en el 4,5% cada uno y el escotoma central en el 3,8%.

La alteración de la visión al color y de la sensibilidad al contraste se halla en el 87% y 51%, respectivamente, incluso en pacientes con agudeza visual normal¹³.

En los casos asimétricos se observa defecto pupilar aferente relativo de manera característica. La apariencia de la papila puede ser normal al inicio de la presentación en un 71% de los pacientes, sin embargo puede evidenciarse papilitis en el 29%. La papilitis, cuando esta presente, típicamente se caracteriza por edema del disco óptico. La presencia de hemorragias en flama peripapilares es menor al 10%. Los exudados retinianos, la presencia de estrella macular o la vitritis debe guiar hacia otro diagnóstico ya que ninguno sucede en la EM^{2, 13}.

En cuanto al diagnóstico, la RNM cerebral ha tomado un importante papel para la evaluación diagnóstica y el monitoreo de la neuritis óptica desmielinizante y el posible desarrollo de EM. El riesgo de desarrollar EM dentro de los 10 años siguientes a un episodio de neuritis óptica es del 38%, es importante tener la RNM ya que este riesgo aumenta a 56% cuando hay una o más lesiones típicas de EM en la RNM¹³, mientras que con una RNM normal este es del 22%. En casos de neuritis óptica aguda se puede evidenciar edema y engrosamiento del nervio óptico en la RNM usando gadolinio o imágenes de T₁ con supresión grasa. No obstante, la extensión del compromiso del nervio óptico no predice la recuperación visual final de estos pacientes.

El diagnóstico diferencial de la neuritis óptica desmielinizante debe incluir otras causas de neuropatía óptica inflamatoria, como síndromes post virales, sarcoidosis, enfermedad de Lyme, y Lupus eritematoso sistémico. Los signos y síntomas atípicos, como compromiso simultáneo bilateral, la ausencia de dolor, la disminución profunda de la agudeza visual sin recuperación pronta y el empeoramiento del cuadro luego del retiro de los esteroides deben guiar hacia otras posibilidades diagnósticas¹⁴.

La mayoría de los pacientes luego de una neuritis óptica desmielinizante recuperan su agudeza visual central; cerca de un 92% alcanza 20/40 o

mejor, y sólo un 3% tiene una visión de 20/200 o menor. La tasa de recurrencia de la neuritis óptica en el ONTT fue del 35% a 10 años¹³, sin embargo esta recurrencia fue mayor en los pacientes con EM.

La cohorte en el ONTT no sólo evaluó la eficacia de los corticoesteroides como tratamiento de la neuritis óptica sino que se usó posteriormente para investigar las relaciones entre la neuritis óptica y la EM. A cinco años de seguimiento de probabilidad acumulativa de generar EM con base a criterios clínicos fue del 30%. Se encontró que la presencia de lesiones cerebrales en la RNM, en el momento de ingresar al estudio fue el predictor más fuerte para generar EM. Los pacientes con tres o más lesiones en la RNM tuvieron un riesgo a 5 años del 51%. Una RNM normal al ingreso no confiere inmunidad para EM debido a que 16% de este grupo desarrolló además EM clínica. Las características relacionadas con un riesgo bajo para generar EM después de una neuritis óptica monofocal incluyeron la ausencia de dolor, presencia de edema grave del disco óptico, hemorragias de disco o peripapilares y pérdida moderada de la visión^{2, 13, 14, 15}.

La recuperación de la agudeza visual ocurre de manera espontánea en la neuritis óptica. Las altas dosis de metilprednisolona intravenosa (1 g/día por 3 días) seguido de un curso de prednisona vía oral (1mg/kg/día por 11 días) según el ONTT aceleraron la recuperación de la AV y tuvieron efecto protector leve durante dos años contra nuevas crisis desmielinizantes o la aparición de EM, bajando el riesgo del 17% sin tratamiento al 8% con metilprednisolona intravenosa. Aunque la velocidad de la recuperación visual fue apresurada, el seguimiento durante un año reveló que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos con respecto a la agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión al color o campo visual. Los beneficios protectores contra la aparición de EM ya no se hallaban a los tres años de seguimiento¹³.

El uso de corticoesteroides solos por vía oral no mejoró el resultado visual final o la velocidad de recuperación, aunque, de manera inversa, se vinculó con mayor incidencia de crisis recurrentes de neuritis óptica en un 41% de los pacientes. Por esta razón, se considera inapropiado y no debería indicarse el tratamiento de la neuritis óptica desmielinizante con corticoesteroides orales solos¹³.

Los pacientes con un episodio de neuritis óptica (o cualquier evento desmielinizante cerebral o en la médula espinal) y una RNM anormal son los que presentan un riesgo más alto para el desarrollo de EM, es en estos pacientes en los que debe considerarse la terapia inmunomoduladora. Dos estudios han examinado el uso de interferón de manera temprana en pacientes con síndromes clínicos aislados y RNM anormal y han mostrado disminuir la probabilidad de futuros eventos neurológicos. Uno de estos es el CHAMPS (Controlled High-risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study), el cual usó interferón β -1a 30 μ g intramuscular una vez a la semana. Este incluyó 383 pacientes que tuvieron una crisis desmielinizante clínica aguda (neuritis óptica, mielitis transversa incompleta, o síndrome cerebelar/tallo cerebral) y mostró una reducción del 44% en el tiempo del segundo ataque en un periodo de 3 años.

El ETOMS (Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study) evaluó el uso de Rebif, interferón β -1a 22 μ g subcutáneo una vez a la semana, como terapia temprana. Este estudio mostró disminuir el número de pacientes que progresaron a EM clínica definitiva, aunque los hallazgos no fueron tan contundentes como el CHAMPS. En el ETOMS, 34% de los pacientes con Rebif y 45% de los pacientes del grupo placebo desarrollaron EM; mostrando una reducción del riesgo del 24%. La diferencia entre estos dos estudios puede ser explicada por las diferencias en las cohortes de pacientes. De los pacientes en el ETOMS, el 40% tenía enfermedad polisintomática, además el Rebif fue dado a una dosis más baja que el Avonex.

ALTERACIONES OCULOMOTORAS

Se encuentran una variedad de déficit en pacientes con EM, y cuando se asocian a una exacerbación aguda de EM, responden a los esteroides intravenosos. Estas alteraciones pueden variar desde parálisis de los nervios craneales aisladas o fasciculares hasta oftalmoplejías nucleares bilaterales. De las parálisis aisladas, la más común es la del VI par seguida por la parálisis del III par. Aunque las alteraciones oculomotoras pueden mejorar en el tiempo, con o sin tratamiento, la persistencia de los síntomas puede ser incapacitante. Ocasionalmente, los prismas son benéficos sin embargo en casos intratables llega a ser necesaria la oclusión ^{14,15}.

El nistagmus es un déficit oculomotor importante en los pacientes con EM. La presentación más común es como parte de la oftalmoplejía internuclear (OIN), otras formas incluyen nistagmus vertical, vestibular, pendular, alternancia periódica y el inducido por convergencia. El nistagmus pendular en el cual los ojos se mueven hacia atrás y hacia delante con igual velocidad sin componente rápido, causa oscilopsia consecutiva y agudeza visual baja. Estos cambios visuales se agregan a la inestabilidad que los pacientes tenían previamente debido a la ataxia vinculada. Diferentes medicaciones como gabapentina, isoniazida, clonazepam y baclofén pueden aliviar parcialmente la oscilopsia asociada al nistagmus.

La oftalmoplejía internuclear (OIN) es uno de los hallazgos característicos en la EM, se presenta en el 17 a 41% de los pacientes ^{14, 15,16}. La OIN afecta los fascículos longitudinales medios, lo que causa diplopía. Estos fascículos conectan el núcleo del sexto par craneal a uno de los lados del tallo cerebral con el subnúcleo del recto medio del complejo del núcleo del tercer par craneal contralateral. Su función es permitir la mirada horizontal conjugada a uno de los lados. Una lesión desmielinizante del fascículo longitudinal medial produce una limitación de la aducción ipsilateral a la lesión, con frecuencia acompañado por nistagmus abducente del ojo contralateral. La

gravedad del déficit de aducción puede abarcar desde una incapacidad completa para aducir pasando por la línea media hasta una leve disminución de sacudidas de aducción. La OIN puede ser uni o bilateral, lo que da por resultado una exotropía de ángulo amplio o también llamada OIN bilateral de pared ocular o WEBINO¹⁷. Si la lesión afecta al núcleo del sexto par craneal y se extiende al interior del fascículo longitudinal medial, hay una parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión y limitación de la abducción del ojo ipsolateral. Este cuadro constituye el síndrome de uno y medio, en el cual uno de los ojos no tiene movimientos horizontales y el otro sólo puede abducir. Cerca de un tercio de todos los pacientes con OIN, en dos estudios recientes, tienen EM, presentando un mayor riesgo los pacientes con OIN bilateral. El diagnóstico diferencial de la OIN incluye: enfermedad vascular en 36 a 38% de los pacientes, enfermedades infecciosas en el 14%, y otras causas menos comunes como trauma, neoplasias y vasculitis. La duración de la OIN varia, Bolaños¹⁶ y colaboradores encontraron en 65 pacientes con OIN, que sólo el 23% se recuperó a los tres meses y en cerca de la mitad de los pacientes persistió más allá de los doce meses.

Tanto los movimientos de sacudida como los de seguimiento se pueden afectar en la EM. Las sacudidas quizá se retrasen, lentifiquen o tal vez sean erráticas. La anormalidad más habitual de los movimientos oculares de sacudida es el que se observa como parte de la OIN. Por lo general, la hipermetría sacádica (sobrerrespuesta a la búsqueda del objetivo) se presenta por afectación de las vías cerebelosas. El movimiento de seguimiento puede estar tanto retrasado como adelantado al objetivo en movimiento. En el primer tipo, un pequeño movimiento de sacudida se halla incorporado a la recuperación de la fijación de la fovea (“atrapada” del objetivo), en tanto que en el segundo la dirección de la sacudida es inversa al alcance de la fijación del objetivo¹⁴.

Las lesiones en el cerebelo y en el tallo cerebral caudal pueden causar diferentes intrusiones de movimientos de sacudida, como el aleteo ocular

(sacudidas horizontales hacia atrás sin intervalo entre sacudidas), espasmos de onda cuadrada y macroespasmos de onda cuadrada (sacudidas horizontales hacia atrás que interrumpen la fijación, con un intervalo entre sacudidas, que tiene mas o menos cinco grados de amplitud).

INFLAMACIÓN OCULAR

La uveítis es una manifestación poco común de EM, sin embargo puede presentarse con una amplia variedad de patrones clínicos y complicaciones asociadas. La incidencia de uveítis en EM se ha estimado en cerca del 1%, pero la uveítis en los pacientes con EM es 10 veces más frecuente que en la población general. Diferentes series de casos detallan la asociación de uveítis y EM, aunque es más común que estos reportes sean de centros de tercer nivel; por lo tanto pueden sobreestimar la incidencia de uveítis en estos pacientes¹⁸.

Dentro de los casos reportados de uveítis y EM, la uveítis típicamente afecta mujeres dentro del rango de 20 a 50 años de edad. La aparición de la uveítis puede preceder al diagnóstico de EM en cerca del 25% y de los casos y presentarse de manera conjunta en el 19%¹⁹. La presentación típicamente es bilateral en el 94% de los pacientes. Las formas de presentación más frecuentes incluyen una uveítis intermedia y panuveítis. La uveítis intermedia se caracteriza por vitritis con exudados en la pars plana y formación de bancos de nieve; se puede asociar a múltiples complicaciones como catarata, formación de membrana epiretiniana, y edema macular. Aunque la uveítis intermedia es una minoría de pacientes de los pacientes con uveítis, la incidencia de EM en estos pacientes es de más del 16%, y la presencia del HLA-DR15 parece asociarse con la combinación de EM y uveítis. La inflamación concomitante del segmento anterior de estos pacientes es frecuente, la cual es del tipo granulomatosa casi en la mitad de los casos.

La uveítis anterior aislada, tanto granulomatosa como no granulomatosa, es rara en los pacientes con EM. Cuando se encuentra se deben descartar otras causas como sarcoidosis, tuberculosis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y sífilis. Las características clínicas de la uveítis anterior asociada a EM no son específicas y no son factores predictores de EM.

Diferentes autores, describen la periflebitis retiniana como hallazgo asociado a EM en un rango del 10 al 39% de los casos ^{14,20}. La periflebitis retiniana se caracteriza por exudados perivasculares, hemorragias y tortuosidad de las venas retinianas. Las complicaciones de esta entidad son poco frecuentes pero se ha descrito hemorragia vítrea y desprendimientos de retina traccionales, por lo que en algunos casos se requiere fotocoagulación con láser y vitrectomía. Se encontró una fuerte correlación entre la tortuosidad venosa y una progresión más severa en la disfunción neurológica; por lo que la presencia de periflebitis retiniana se puede considerar como un marcador de la actividad sistémica de la enfermedad. La presencia de periflebitis retiniana y retinitis en áreas libres de mielina y oligodendrocitos genera preguntas acerca de la patogénesis de este tipo de respuesta inflamatoria ocular en los pacientes con EM.

CONCLUSIONES

Debido a que la EM se puede presentar como una variedad de anomalías oftalmológicas diferentes, las cuales son en muchos casos la manifestación clínica inicial del padecimiento, el oftalmólogo con frecuencia está en la primera línea del diagnóstico de EM por lo que es importante estar alerta ante sus manifestaciones.

Además el reconocimiento oportuno de las complicaciones oculares que pueden llevar a la pérdida visual ayuda a monitorizar adecuadamente a estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Noseworthy JJH, Lucchinetti CC, Rodríguez M, Weinshenker BG. Múltiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:938-52.
- ² Pardo G. Esclerosis Múltiple y Neuritis óptica. *American Academy of Ophthalmology Focal Points Vol I (12)*: 1-14.
- ³ Kieseier BC, Hartung HP. Multiple paradigm shifts in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2003 Jun; 16(3):247-52
- ⁴ Willer CJ, Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol.* 2000 Jun; 13(3):241-7.
- ⁵ Martino G, Hartung HP. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: the role of T cells. *Current Opinion in Neurology* 1999; 12:309-21
- ⁶ Lublin FD. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005 Feb; 23(1):1-15
- ⁷ Riise T, Gróning M, Fernández O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85:212-8.
- ⁸ McDonald WI, Compston DAS, Edan G, et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50:121, 2001.
- ⁹ Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain* 1989; 112:133-46
- ¹⁰ Miller DH, Grossman RI, Rheingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain.* 1998 Jan; 121 (Pt 1):3-24.
- ¹¹ Bakshi R, Hutton GJ, Miller JR, Radue EW. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and long-term management of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004 Dec 14; 63(11 Suppl 5):S3-11.
- ¹² Arnold AC: Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(6): 1101-1108

- ¹³ Optic Neuritis Study Group: The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1997; 49(5): 1404-1413.
- ¹⁴ Chen L, Gordon L. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2005; 16:315-320.
- ¹⁵ Jacobs DA, Galetta SL. Multiple sclerosis and the visual system. *Ophthalmol Clin North Am* 2004; 17:265-273.
- ¹⁶ Bolanos I, Lozano D, Cantu C. Internuclear ophthalmoplegia: causes and long-term follow-up in 65 patients. *Acta neurol Scand* 2004; 110: 161-65.
- ¹⁷ Keane JR. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes n 114 of 410 patients. *Arch Neurol* 2005; 62:714-717.
- ¹⁸ Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immuo Inflamm* 2004; 12:137-42.
- ¹⁹ Towler HM, Lightman S. Symptomatic intraocular inflammation in multiple sclerosis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28:97-102.
- ²⁰ Gordon LK. Uveitis and neurological diseases. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1483-84.