

**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado**

**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”  
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del  
Estado**



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN  
NEUROLOGIA**

**Manifestaciones neuro-oftalmológicas de la esclerosis múltiple**

Presenta

**Dr. José Andrés Venegas Torres**  
México, D.F. 2006



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.

---

Dra. Marcela González de Cossío  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

---

Dra. Lilia Núñez Orozco  
Titular del curso y asesora de tesis

---

Dr. José Andrés Venegas Torres  
Autor

## **PORTADA**

## **INDICE**

Agradecimientos

Resumen en Español

Resumen en Inglés

## **INTRODUCCIÓN**

### **MARCO TEÓRICO**

Manifestaciones neuro-oftalmológicas de la esclerosis múltiple (EM)

#### **I. A. Sistema visual aferente**

Neuritis óptica

Aguda

Crónica

Asintomática

Diagnóstico diferencial

Evaluación diagnóstica

Tratamiento agudo

Tratamiento inmunomodulador

Otras manifestaciones de la EM

Anormalidades oculares

#### **I. B. Sistema visual eferente**

Patofisiología oculomotora en EM

Oftalmoplejia Internuclear

Síndrome de uno y medio

Desviación ocular oblicua y anomalías vestibulares

Supresión anormal del reflejo vestíbulo-ocular y alteración de la mirada de seguimiento suave

Anormalidades de las sacadas verticales

Lesiones nucleares y fasciculares

Nistagmo

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **RESULTADOS**

## **DISCUSION**

## **CONCLUSIONES**

## **BIBLIOGRAFIA**

## MANIFESTACIONES NEURO-OFTALMOLÓGICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### **Resumen:**

**Introducción.** La Esclerosis Múltiple (EM) frecuentemente cursa con síndromes neuro-oftalmológicos diversos.

**Objetivo:** Describir los signos y síntomas neuro-oftalmológicos que ocurren más frecuentemente en los pacientes con EM atendidos en este servicio.

**Métodos:** Estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo, y abierto tomándose una muestra de 50 pacientes con EM. Los métodos estadísticos para el análisis fueron Chi cuadrada, "t" de Student, coeficiente de correlación y medidas de tendencia central.

**Resultados:** La media de edad fue  $40.2 \pm 10.2$  años. Fueron 38 mujeres y 12 hombres. Se presentó neuritis óptica en 22 casos, en 16 (73.9%) fue la manifestación inicial de la EM, bilateral en 9 casos. El examen fundoscópico mostró atrofia del disco óptico bilateral en 22.7%, unilateral en 13 casos, normal en 9.1%, y papilitis en 9%. El dolor ocular se presentó en el 63.6%. Trece casos tuvieron nistagmo, en 11 casos fue horizontal, 2 de "rebote" y 1 vertical. La diplopía se consignó en el 28%, la mayoría por paresia de recto externo. La oftalmoplejia internuclear (OIN) se reportó en 6 pacientes (12%), en 3 casos bilateral, en 3 unilateral. Los potenciales evocados visuales se realizaron en 20 pacientes (40%) resultando con retraso en la conducción central en el 60% (12 casos), normales 5 (25%) y 3 (15%) con retraso en la conducción pre-quiasmática. El tratamiento fue metilprednisolona intravenosa en el 40.9%, prednisona oral en 27.3%, ninguno en 9.1%..

**Conclusiones:** Las manifestaciones neuro-oftalmológicas de la EM son comunes, especialmente la neuritis óptica en el 22%, pero hubo otras más que ameritan se les preste atención, por lo que se propone una sistematización del estudio neuro-oftalmológico en estos pacientes.

## THE NEURO-OPHTHALMOLOGICAL FEATURES OF MULTIPLE SCLEROSIS

### **Abstract:**

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) frequently is a source of a several distinct neuro-ophthalmological syndromes.

**Objectives:** To describe the neuro-ophthalmologic signs and symptoms that frequently occur in patients with MS attended in this department. Statistical methods used were  $\chi$  square, Student's t, correlation coefficient and central tendency measure.

**Patients and Methods:** Descriptive, observational, longitudinal, retrospective, and open label study in a sample of fifty patients with MS.

**Results:** The average age was  $40.2 \pm 10.2$  years. Thirty-eighth were women and 12 men. Optic neuritis (ON) was present in 22 cases, in 16 (73.9%) were the first manifestation of MS, bilateral in 9 cases. Eye fundi exam showed bilateral disc pallor in 22.7%, unilateral in 13 cases, normal in 9% and disc swelling in 9%. Eye pain was present in 63.6%. Thirteen cases showed nystagmus, horizontal in 11 cases; "down-beat" in 2 patients and vertical in other. Diplopia was reported in 28%, the majority by sixth nerve paresis. Internuclear ophthalmoplegia was found in 6 patients (12%), 3 cases were bilateral, unilateral in 3. Visual evoked potentials were done in 20 patients (40%) with delay in central conduction in 60% (12 cases), normal 5 (25%) and 3 (15%) with pre-chiasmatic delay. Intravenous methylprednisolone was the treatment in 40.9%, oral prednisone in 27.3%, none 9.1%..

**Conclusions:** The neuro-ophthalmological features in MS are common, especially optic neuritis (22%), but the others described in this report are not unusual, so we propose to systematize the approach to that patients.

## **Introducción:**

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad más común causada por un proceso desmielinizante inflamatorio del sistema nervioso central, y es la principal causa de discapacidad en adultos jóvenes. Debido a la naturaleza diseminada del proceso de enfermedad en la EM, existen distintos síndromes neurooftalmológicos que afectan tanto al sistema visual sensorial como a la función oculomotora.

Este hospital, que es de referencia nacional, recibe un gran número de pacientes con este diagnóstico que constituye el tercer motivo de atención en nuestro servicio. Hasta el momento no existe en este hospital ni en la literatura especializada nacional un estudio que muestre la frecuencia de afección neuro-oftalmológica por esta enfermedad. Pretendemos con este estudio proveer un marco de referencia para la comprensión de los síntomas y signos neuro-oftalmológicos que ocurren en los pacientes con EM, además de conocer la frecuencia de presentación de estos problemas en los pacientes atendidos en nuestro servicio para de esta forma proponer un protocolo diagnóstico y terapéutico que mejore su abordaje.

## Manifestaciones neuro-oftalmológicas de la Esclerosis Múltiple

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad más común causada por un proceso desmielinizante inflamatorio del sistema nervioso central, y es la principal causa de discapacidad en adultos jóvenes.

Esta enfermedad referida por los británicos como *esclerosis diseminada* y por los franceses como *esclerosis en placas*, es entre las más atrayentes de las enfermedades neurológicas y una de las más importantes en virtud de su frecuencia, cronicidad y tendencia a atacar a jóvenes adultos.

Por definición, la enfermedad es diseminada en tiempo (múltiples eventos en el tiempo) y espacio (lesiones discretas en el sistema nervioso central [SNC]). Más comúnmente es caracterizada por disfunción neurológica episódica. Una vez que el proceso degenerativo inicia, los cambios son irreversibles (1). Típicamente se presenta en adultos entre los 20 a 45 años de edad. Ocasionalmente la enfermedad se presenta en la infancia o a finales de la cuarta década. Aproximadamente existen 350,000 casos en los Estados Unidos y 2.5 millones alrededor del mundo. Las mujeres son afectadas dos veces más frecuentemente que los hombres. Existe un incremento en el riesgo de desarrollar EM con el incremento en la latitud que ha sido confirmado por Kurtzke y cols., además de que las personas descendientes de europeos del norte aparentan estar en un riesgo mayor para la enfermedad (2).

Patológicamente, la EM se caracteriza por áreas de desmielinización multifocal con relativa preservación de los axones, pérdida de oligodendrocitos y cicatrización astrogliar. Los síntomas y signos de la EM podrían ser las manifestaciones de las lesiones patológicas observadas en el SNC, denominadas desmielinización con, en general, preservación axonal. La lesión patológica en la EM es la “placa” desmielinizante, la cual tiene una predilección por los nervios ópticos, sustancia blanca periventricular, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal. Las lesiones frecuentemente se encuentran adyacentes a los vasos de pequeño y mediano calibre, con un influjo de células inflamatorias ocurriendo perivascularmente (3). Este modelo resulta en la aparición de los típicos dedos de Dawson en la imagen de resonancia magnética (IRM), orientados perpendicularmente a los ventrículos (4). La reacción inflamatoria incluye linfocitos, macrófagos y astrocitos reactivos. El proceso inflamatorio y desmielinización causa los síntomas de exacerbación. Temprano en el curso de la enfermedad ocurre remielinización, pero esta es incompleta frecuentemente y solo parcialmente efectiva en



restaurar la conducción. Mas tarde en el curso de la enfermedad después que el daño axonal ha ocurrido resultando en atrofia cerebral y de la médula espinal la remielinización es menos probable que ocurra, asegurando el establecimiento de una discapacidad progresiva. En esta etapa, los tratamientos son menos efectivos (3).

Debido a la naturaleza diseminada del proceso de enfermedad en la EM, existen algunos distintos síndromes neurooftalmológicos que afectan tanto al sistema visual sensitivo como al oculomotor (5).

### **Sistema visual aferente**

Los pacientes con Esclerosis Múltiple pueden desarrollar alteraciones de la función sensitiva visual en cualquier parte de la vía aferente desde el nervio óptico a la corteza estriada. Estas alteraciones pueden preceder, ocurrir coincidentemente con, o seguir al desarrollo de otras manifestaciones neurológicas o psiquiátricas. En algunos casos, no existe evidencia de un trastorno neurológico extenso, pero lo más significativo, existen otras manifestaciones que son pasadas por alto o ignoradas por el paciente o su médico hasta el inicio de los síntomas visuales. En otros casos, las alteraciones del sistema visual sensitivo visual son en si mismas asintomáticas pero pueden ser hallazgos importantes que establecen el diagnóstico de EM en un paciente con un déficit neurológico único sintomático. La alteración visual eventualmente ocurre en al menos el 80% de los pacientes con EM y pueden ser el síntoma de presentación en más del 50% de los pacientes con esta enfermedad (6).

### **Neuritis óptica**

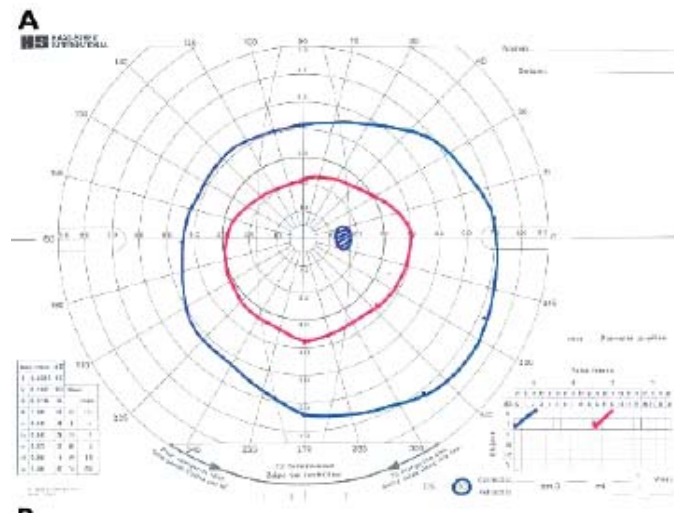
La neuritis óptica (NO) es un trastorno inflamatorio del nervio óptico. Puede ser el primer signo de la EM, o esta puede ocurrir en algún tiempo durante el curso de la enfermedad. La NO desmielinizante puede ser de tres tipos. El tipo mejor conocido para la mayoría de los clínicos es la NO aguda; sin embargo la NO crónica también ocurre y probablemente se desarrolla en un mayor porcentaje que la NO aguda en pacientes con EM crónica. Finalmente, algunos pacientes tienen NO asintomática o subclínica que es detectada sólo durante el examen clínico o las pruebas electrofisiológicas (6).

La mayoría de los casos son idiopáticos o asociados con EM. La NO puede ser asociada con una variedad de trastornos sistémicos u oculares y es la neuropatía óptica aguda más común en adultos menores de 46 años. Entre las poblaciones de alto riesgo

para EM, la incidencia de NO es de alrededor de 1 por 100,000 habitantes por año, mientras en otras áreas la incidencia es de alrededor de 1 por 100,000 habitantes por año (7).

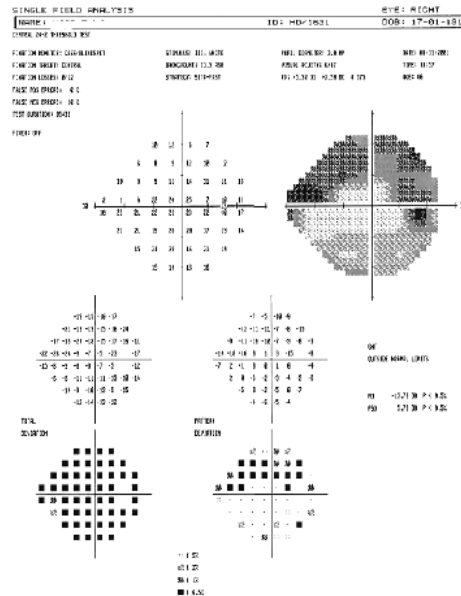
*Neuritis óptica aguda.*

Se caracteriza clínicamente por la pérdida aguda de la visión en un período de 7 a 10 días, usualmente sólo en un ojo, pero ocasionalmente ocurre en ambos simultáneamente, asociada con dolor retro-ocular el cual se presentó en el 92% de los pacientes con NO en el *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) y que usualmente se incrementa con los movimientos oculares (8,9). Ocurre más frecuentemente en mujeres entre los 15 y los 45 años de edad. El grado de pérdida de agudeza visual (AV) varía considerablemente desde un ligero déficit en el campo visual a una completa pérdida de la percepción de la luz, seguida por mejoría espontánea en el término de algunos meses, más frecuentemente en los 30 días posteriores al inicio. En el ONTT, la AV en el 54% de los pacientes varió de 20/25 a 20/200, y solamente el 10% tuvieron agudezas preservadas de 20/20 (8). La mayoría de los pacientes tienen síntomas perdurables de déficit visual, y aún cuando la AV regrese a lo normal, son comunes alteraciones en otros aspectos de la función visual, como es en los campos visuales al percatarse de una pérdida mínima de visión central (Figura 1)



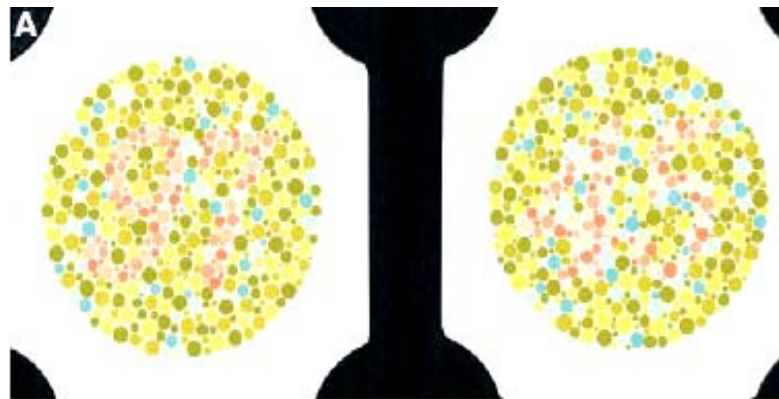
**Figura 1. Tramas de campos visuales derivados de un perímetro de Goldmann.**

En el ONTT el examen de campos visuales en los ojos afectados mostró una pérdida visual en forma difusa en el 48.2% de los ojos, un escotoma central o cecocentral en el 8.3%, defectos altitudinales u otro tipo como asas de fibras se encontraron en el 20.1%, y una variedad de otros defectos fueron presentes en el 23.4% de los ojos (Figura 2).



**Figura 2. Tramas de campos visuales derivados de un perímetro de Humphrey mostrando un gran escotoma arqueado en el campo visual superior.**

La afección al campo visual en el ojo contrario se presentó en el 68.8%. Se encontró evidencia de defectos de campo visual quiasmáticos o retroquiasmáticos en el 2.9% de los pacientes (10). La pérdida de visión al color es frecuentemente más severa que lo que el nivel de AV podría predecir, la lectura de las láminas de color de Ishihara (Figura 3) fue anormal en el 88.2% de los pacientes del ONTT (8).



**Figura 3. Láminas de Ishihara para el examen de la visión al color**

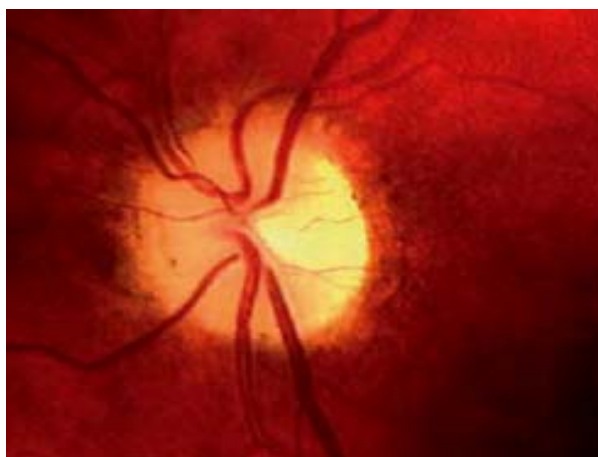
Una queja frecuente de los pacientes es que los colores aparentan ser deslavados o menos vívidos. La sensibilidad al contraste usualmente correlaciona con la severidad de la pérdida visual, siendo un estudio sensible ya que se ha encontrado que en pacientes con AV normal, la sensibilidad al contraste fue anormal en más del 99% de ellos, mostrando que esta es una mejor medición de la disfunción visual incluso que las cartas de agudeza de Snellen. (6, 9,11). Los pacientes con neuritis óptica aguda unilateral invariablemente tienen un defecto pupilar aferente relativo en el ojo afectado a menos que tengan algún tipo de alteración visual orgánica en el ojo contralateral (6). El disco óptico fue normal en el 65% de los pacientes en el ONTT (8). La condición es entonces llamada “neuritis óptica retrobulbar” o, simplemente “neuritis retrobulbar” (Figura 4). En el resto se encuentra inflamado (neuritis óptica anterior o papilitis) (Figura 5), o pálido si el paciente ha experimentado un ataque subclínico o clínico previo de NO (6) (Figura 6). Tanto la inflamación como la palidez no son hallazgos específicos en NO, y ninguno es útil en distinguir la NO desmielinizante de aquella que puede acompañar otras enfermedades inflamatorias o infecciosas como lo es la sífilis, sarcoidosis, enfermedad de Lyme, etc.



**Figura 4. Disco óptico normal.** *Paciente con neuritis óptica retrobulbar.*



**Figura 5. Papilitis.** *Disco óptico inflamado en forma moderada y difusa.*



**Figura 6. Atrofia óptica en el sector temporal del disco.** Note la palidez del disco.

*Neuritis óptica crónica.*

Se ha postulado que la NO crónica no ocurre. La razón para esta dogmática afirmación es que muchos pacientes con lesiones por masas ocupativas comprimiendo la porción intracraneal del nervio óptico fueron diagnosticados como neuritis óptica crónica, originando una demora en el tratamiento de la lesión subyacente con la resultante pérdida visual permanente. Entonces este supuesto fue hecho en un esfuerzo por motivar en los médicos la búsqueda de otras causas de neuropatía óptica progresiva unilateral potencialmente tratables. De hecho, la NO crónica no solo ocurre, sino que no es rara. En cualquier grupo de pacientes con EM, se pueden encontrar numerosos pacientes que no tienen historia de pérdida visual (dolorosa u otra), quienes se quejan de que la visión en uno o ambos ojos no es normal y quienes tienen evidencia de disfunción del nervio óptico uni o bilateral. Algunos pacientes se pueden quejar de una alteración estática de la visión, una pérdida de la visión lentamente progresiva en uno o ambos ojos u, ocasionalmente, una pérdida visual escalonada no asociada con períodos de recuperación.

Algunos pacientes con EM se quejan de visión borrosa o distorsionada aún aquellos con AV 20/20 o mejor en ambos ojos. En algunos de ellos es frecuente encontrar que tienen evidencia de neuritis óptica crónica por pruebas clínicas (p. ej visión al color, campos visuales, oftalmoscopia) pruebas electrofisiológicas (respuestas evocadas visuales) examen psicofísico (p. ej sensibilidad al contraste), o una combinación de estos métodos (6).

El diagnóstico de NO crónica es basado en la exclusión y se deben descartar otras causas sobrepuestas como glaucoma (ya sea agudo o crónico), una lesión ocupativa o un proceso infiltrativo.

#### *Neuritis óptica asintomática (subclínica)*

Un porcentaje substancial de pacientes con EM tienen evidencia clínica o de laboratorio de disfunción del nervio óptico, aún aquellos que nunca han tenido molestias visuales y creen que su visión es normal. Beck encontró que el 48% de pacientes con NO aparentemente unilateral y sin historia de NO previa en el ojo contralateral tuvieron un campo visual anormal no explicable por patología intraocular en su ojo asintomático. Un porcentaje substancial de estos casos tuvieron también alteraciones de la agudeza visual, visión al color y sensibilidad al contraste (6)

#### *Diagnóstico diferencial*

La herramienta más importante en la diferenciación de la neuritis óptica de otras causas de neuropatía óptica son la historia, el curso en el tiempo y el examen fundoscópico. La NO tiende a producir pérdida de la visión que evoluciona en el término de algunos días. La progresión de la pérdida de la visión más allá de 2 semanas es inusual para la NO desmielinizante y debe sugerir la sospecha de otras entidades (12). La ausencia de dolor debe también elevar la sospecha, debido a que más del 90% de los pacientes en el ONTT tuvieron dolor asociado (8).

La NO desmielinizante puede ocasionalmente ser difícil de distinguir de la neuropatía óptica isquémica anterior (Tabla 1). Las dos entidades se pueden solapar en sus modelos clínicos, Rizzo y Lessell describieron el grado de similitud entre ambas entidades en el contexto agudo destacando que la tasa de deterioro visual y el rango de agudeza visual fueron similares. Al examen, podrían ser más consistentes con neuropatía óptica isquémica anterior el encontrar inflamación sectorial y hemorragia en capa en las fibras nerviosas (Anexo. Figura 7), especialmente si se asocia con un defecto altitudinal correspondiente a la inflamación, aunque este defecto que consiste en la supresión del campo visual ya sea en la parte superior o inferior de la línea horizontal en el examen campimétrico por si solo no distingue la NO de la neuropatía óptica isquémica, debido a que más de un 10-15% de los pacientes con NO pueden presentar un defecto altitudinal. (10, 13). La ausencia de dolor y la edad sobre los 50 años favorece también la

neuropatía óptica isquémica (12). Keltner y cols describen que debido a la amplia variedad de defectos del campo visual que pueden ocurrir con un ataque agudo de NO, el modelo de pérdida visual es de limitada utilidad en la distinción de NO de neuropatía óptica isquémica y otros trastornos del nervio óptico, además de que otros defectos del campo visual asintomáticos en el otro ojo son comunes (10). Cuando es difícil diferenciar entre las dos entidades, el tiempo de recuperación visual puede ayudar a establecer el diagnóstico. Los pacientes con NO desmielinizante tienen un mucho mejor pronóstico para una recuperación visual, haciendo el examen de seguimiento útil en los casos no determinados. Los estudios de imagen son útiles también. La IRM en NO es mucho más probable que muestre anomalías como reforzamiento del nervio óptico comparada con la neuropatía óptica isquémica anterior (12).

Parámetro	Neuritis óptica	Neuropatía Óptica isquémica anterior
Edad (años)	Media 33; rango, 18-46	Usualmente > 50
Relación de género	2:1	1:1
Inflamación del disco	Ausente en el 65%, típicamente sin hemorragias o exudados.	100%, por definición, frecuentemente sectorial, hemorragias en la capa de fibras nerviosas
Dolor	Común (92%)	Raro (8-10%)
Defecto campimétrico	Usualmente central, pero altamente variable	Típicamente altitudinal
Mejoría	Usualmente excelente	Limitada

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre Neuritis óptica desmielinizante vs isquémica anterior. Modificado de referencia 12.**

La NO desmielinizante debe también ser distinguida de otras causas de neuropatía óptica inflamatoria. Trastornos como sarcoidosis, enfermedad de Lyme, lupus y otras condiciones reumatológicas son usualmente excluidos después de una historia y examen físico completo así como de estudios paraclínicos inmunológicos. .



**Figura 7. Neuropatía óptica isquémica anterior.** Note la inflamación del disco óptico, muestra hemorragias peripapilares, depósitos en “copo de algodón” y exudados retinales (depósitos lipídicos).

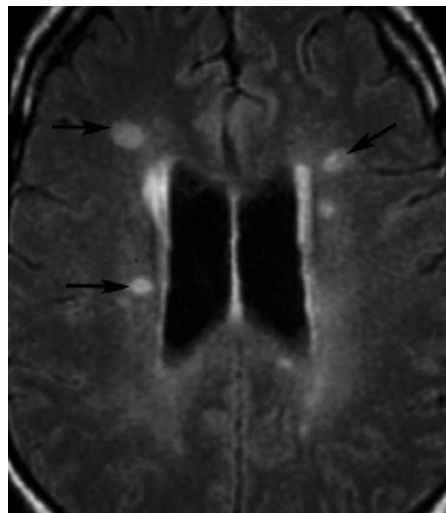
#### *Evaluación diagnóstica*

El estudio más importante en la evaluación diagnóstica de la NO desmielinizante es la IRM cerebral debido a la información pronóstica que aporta. La información del ONTT y de otros estudios ha demostrado que los hallazgos de la IRM son los más importantes predictores del riesgo para el desarrollo de una EM clínicamente definida (14-15). La presencia o ausencia de lesiones, no el número de lesiones, es el punto crítico para determinar el riesgo para EM. Los datos del seguimiento a 6 años del ONTT mostraron que la presencia de anomalías en la señal de la IRM realizada al tiempo de la neuritis óptica fue el único y más importante factor pronóstico para el desarrollo de esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) a los 5 años. La probabilidad de EMCD varió del 16% en los 202 pacientes sin lesiones en la IRM cerebral al 51% en los 89 pacientes con 3 o más lesiones (14). A los 10 años, el 56% de los pacientes con una o más lesiones desarrollaron EM versus 22% de los pacientes con una IRM normal (16).

Las lesiones clásicas de la EM son de forma ovoidea y de localización periventricular. (1,4,14-16) (Figura 8). Del 48 al 70% de los pacientes con NO aislada tienen anomalías en la IRM consistentes con desmielinización (14). Para pacientes con IRM cerebral normal, el riesgo es más bajo pero no es insignificante. El estudio de Morrisey y cols. demostró que la IRM en el seguimiento de un síndrome clínico aislado sugestivo de EM (donde se incluye la NO), provee información pronóstica importante, ya que la presencia de lesiones de sustancia blanca detectadas por IRM tienen un poder mucho mayor para predecir el curso clínico subsecuente que la presencia de bandas oligoclonales en el LCR o el antígeno HLA-DR2. Ellos encontraron que la presencia de



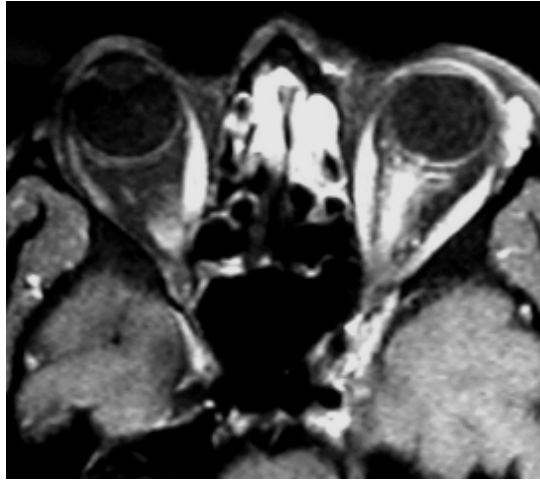
4 o más lesiones en el momento inicial fue asociado con una tasa mayor de progresión a EM, desarrollo más frecuente de discapacidad severa a moderada y un mayor número de nuevas lesiones en la IRM en el seguimiento (17). El ONTT ha provisto información adicional para ayudar a estratificar el riesgo para EM en pacientes con IRM normal. A 10 años, no hubo casos de pacientes con EM que tuvieran una IRM normal y pérdida de la visión no dolorosa, pérdida de la visión completa (sin percepción a la luz), inflamación severa del disco, hemorragia del disco óptico o retina circundante o exudados retinales (16).



**Figura 8.** Imagen de resonancia magnética ponderada en FLAIR demostrando lesiones desmielinizantes hiperintensas de forma ovoidea localizadas periventricularmente (*flechas*).

El porcentaje de pacientes con reforzamiento del nervio óptico en la etapa aguda de la NO se puede aproximar al 90%. (Figuras 9 y 10). Nuevas técnicas –como imagen en difusión, imagen en transferencia magnética y la espectroscopia- pueden mejorar nuestra habilidad para detectar anomalías en el cerebro (18,19). Los criterios diagnósticos de EM ahora incorporan hallazgos de IRM (4, 20).

Otras pruebas diagnósticas incluyendo la serología no son obligatorias en los casos típicos. El ONTT encontró que las pruebas diagnósticas, incluyendo los exámenes para anticuerpos antinucleares (ANA), enzima convertidora de angiotensina, absorción de anticuerpos fluorescentes para treponema y los títulos para Lyme, radiografías de tórax y punción lumbar, fueron de limitado valor para excluir otros casos de neuropatía.



**Figura 9.** IRM orbitaria ponderada en T1 reforzada con Gadolinio en un paciente con neuritis óptica aguda del ojo izquierdo. Note el engrosamiento y reforzamiento del nervio óptico izquierdo.



**Figura 10.** IRM coronal post-gadolinio demostrando reforzamiento del nervio óptico izquierdo consistente con neuritis óptica (*flecha*).

En pacientes quienes no cumplen el perfil clínico apropiado, podrían considerarse pruebas adicionales para sarcoidosis, incluyendo radiografías de tórax o tomografía computada. Los pacientes con modelos atípicos de NO, como la ausencia de dolor, la falla para recobrar la visión dentro de los 30 días siguientes, la pérdida de visión esteroide-dependiente, inflamación de disco severa y exudados retinales, deben someterse a un estudio más agresivo incluyendo las serologías listadas previamente, además de descartar al virus del West Nile (21), ehrlichiosis, y la neuropatía óptica de Leber deben considerarse en la situación clínica apropiada, además de realizar una IRM

de la región orbitaria. La punción lumbar debe realizarse cuando se sospeche una causa inflamatoria o infecciosa como la enfermedad de Lyme o Sarcoidosis. (12).

Aunque el examen con potenciales evocados visuales puede demostrar evidencia de disfunción del nervio óptico, la neuritis óptica se debe diagnosticar clínicamente. Los potenciales evocados visuales multifocales (PEVmf) pueden ser de utilidad en algunos pacientes, particularmente cuando la distinción entre enfermedad del nervio óptico y de la retina está en cuestión, o cuando es considerada la evidencia de disfunción del nervio óptico subclínica. Los PEVmf tienen clara ventaja sobre el examen de campos visuales (CV) tradicionales y los PEV convencionales. Es bien conocido que los pacientes que se recuperan de un ataque de NO pueden tener CV razonablemente normales. En algunos casos, los pacientes se quejan de visión “borrosa” o “poco clara” en ciertas partes de sus CV, aunque el examen campimétrico pueda aparecer normal en esas regiones. Un paciente dado puede mostrar normalidad o diferentes grados de anormalidad en las respuestas a los PEVmf dentro de un CV recuperado, además este estudio es de utilidad en el diagnóstico de NO/EM y en el examen de la eficacia de las drogas diseñadas para impedir el curso de la EM. En los casos de NO con papilitis sin dolor es importante distinguir entre NO, neuropatía óptica isquémica y una lesión compresiva. Los PEVmf de los pacientes con neuropatía óptica isquémica, cuando están presentes, no están demorados, contrario a lo que sucede en la NO (22).

Los campos visuales (Humphrey 30-2, sensibilidad al contraste [Pelli-Robson]), la agudeza visual (cartas ETDRS) y las pruebas de visión al color (láminas pseudoisocromáticas y la prueba de Fansworth-Munsell) fueron los objetivos primarios usados en el ONTT, donde las alteraciones en la agudeza visual fueron reportadas en el 89.5% de los pacientes en el inicio. Los defectos en los campos visuales (97.5%) y anormalidades en la sensibilidad al contraste (98.2%) se presentaron en casi todos los pacientes. Recientemente, la prueba de agudeza visual con cartas de bajo contraste se ha utilizado para identificar disfunción visual binocular en pacientes con EM; estudios han sugerido que este examen puede ser una medida visual ideal para la incorporación en el examen de la EM (11,23). En la práctica clínica rutinaria, los campos computados (24-2 o 30-2), pueden ser usados para documentar el defecto del campo visual en pacientes con NO. Por mucho, la prueba de sensibilidad al contraste ha sido usada primariamente en los estudios clínicos para detectar una disfunción visual sutil en pacientes con EM.

Aunque existen diversas estrategias de examen que pueden ser utilizadas para definir las anomalías del sistema visual anterior, la mayoría de los neurólogos en la práctica general limitan su examen de rutina a la agudeza, campos por confrontación, reflejos pupilares a la luz y el examen con el oftalmoscopio (Tabla 2.)

<b>Tabla 2. Los componentes del examen neuro-oftalmológico aferente</b>
<i>Agudeza visual</i>
Corrección con lentes
Corrección con estenopeico
Cartas de visión cercana y lejana
<i>Campos visuales (confrontación)</i>
Prueba monocular
Dinámico versus estático
Considerar campos visuales formales para caracterizar defectos centrales
<i>Color</i>
Láminas de color
Desaturación rojo-verde
<i>Pupilas</i>
Forma y posición
¿Existe Anisocoria?
Reactividad
¿Existe un defecto pupilar aferente relativo?
<i>Examen funduscópico</i>
¿Existe edema de disco o hemorragia?
Palidez de disco
¿Existe pérdida de fibras nerviosas?
¿Existe nistagmo oculto?
¿Existe flebitis perivenular (retina periférica)?

Modificado de la referencia 5.

#### *Manejo agudo de la neuritis óptica:*

Antes del ONTT, no existía un consenso uniforme respecto al tratamiento de la NO y varios tipos y dosis de corticosteroides fueron usados. El ONTT ayudó a clarificar algunos tópicos dentro del dilema del tratamiento, incluyendo el tipo de esteroide usado y el beneficio del tratamiento en la recuperación de la visión, así como el riesgo para el desarrollo de EM (12). Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los tres brazos de tratamiento: 1) Metilprednisolona intravenosa (250 mg c 6 hrs. por 3 días, seguido por prednisona oral en reducción), 2) prednisona oral sola, o 3) placebo oral. La prednisona oral como único tratamiento fue asociada con un incremento en el riesgo de NO recurrente (9,24-26). El análisis de los datos a los 5 años demostró un incremento

casi al doble en el riesgo de NO recurrente en el grupo de la prednisona (41%) cuando se comparó con el placebo (25%) o con el grupo de metilprednisolona intravenosa (25%) (25). El seguimiento a 10 años confirmó diferencias significativas en la recurrencia de NO cuando el grupo de metilprednisolona intravenosa (29%) fue comparado con el grupo de prednisona oral (44%) ( $p=0.03$ ). La diferencia entre el grupo de prednisona oral y el grupo placebo no fue estadísticamente significativa a los 10 años ( $p=0.07$ ) (26). La función visual retornó más rápido en el grupo de esteroides intravenosos, resultando en una mejoría ligera en el examen de campos visuales, sensibilidad al contraste ( $p=0.026$ ), y visión al color a los 6 meses ( $p=0.033$ ), pero no en la agudeza visual (9). Al primer año, no hubo diferencia estadísticamente significativa en las cuatro mediciones de la función visual en los grupos de tratamiento (24). No hubo diferencias a largo término en la función visual en los grupos de tratamiento a los 5 años (25).

Se observó un beneficio a corto plazo en el desarrollo de EM clínicamente definida en los pacientes tratados con metilprednisolona intravenosa. Estos pacientes tuvieron solamente un riesgo del 8% para EM, en contraste al riesgo del 15% en el grupo de prednisona oral y a un 17% en el grupo de placebo (27). Este beneficio fue más significativo en los pacientes que tuvieron 2 o más lesiones desmielinizantes en la IRM cerebral; sin embargo, no persistió a los 3 años ni más allá. Con base en estos datos, los esteroides intravenosos (1 g al día por 3 días, seguidos por prednisona en reducción) son recomendadas en la situación aguda para pacientes con lesiones desmielinizantes en la IRM para apresurar la recuperación y proveer protección a corto término de eventos desmielinizantes adicionales. Los pacientes con IRM normal pueden recibir esteroides para acelerar la recuperación. La prednisona oral a la dosis utilizada en el ONTT no debe ser empleada debido a que incrementa el riesgo de NO recurrente (12).

En pacientes con NO aguda y una IRM inicial anormal Frohman y cols. (5) recomiendan tratamiento con un curso de 3 días de corticosteroides intravenosos (1 g/día) seguidos por prednisona oral en dosis de reducción, lo cual puede demorar el inicio de EM clínicamente definida alrededor de un período de 2 años (27). Sin embargo, muchos pacientes con NO aislada y una IRM inicial normal tendrán una recuperación espontánea y excelente de la visión sin el uso de corticosteroides. En este grupo de pacientes, la decisión sobre el uso de corticosteroides intravenosos seguidos por prednisona oral en dosis de reducción debe ser tomada entre el paciente y su médico tratante. Los mismos autores consideran en aquellos pacientes con pérdida visual severa

unilateral que el inicio del tratamiento con corticosteroides en forma oportuna pueden acortar la recuperación por algunas semanas (5).

La Academia Americana de Neurología emitió una recomendación para el uso de los corticosteroides en el manejo de la NO aguda monosintomática sugiriendo como *criterio*: que la prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día no demostró eficacia en la recuperación de la función visual, y por lo tanto no ha probado su valor en el tratamiento de este desorden. Como *guía* establece que las dosis altas de metilprednisolona pueden acortar la velocidad y el grado de recuperación de la función visual en personas con NO. Sin embargo, no existe evidencia del beneficio a largo plazo para la función visual. La decisión del uso de estos tratamientos para acelerar la recuperación pero no para mejorar los resultados visuales finales debe por lo tanto fundamentarse en otros factores no basados en la evidencia como calidad de vida, riesgo para el paciente, función visual en el ojo contrario más otros factores que el clínico considere apropiados (7).

#### *Tratamiento inmunomodulador en neuritis óptica*

Los pacientes con un solo episodio ya sea de neuritis óptica o un evento desmielinizante en el tallo cerebral o médula espinal y hallazgos anormales en la IRM están en un alto riesgo para EM clínicamente definida y deben ser considerados para tratamiento inmunomodulador. Dos estudios han evaluado el uso temprano del tratamiento con interferón en pacientes con síndromes clínicos aislados e IRM anormal y han mostrado beneficio para demorar el próximo evento desmielinizante (28,29).

El estudio CHAMPS (The Controlled High Risk Multiple Sclerosis Prevention study) fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que enroló pacientes que tuvieron un episodio agudo inicial desmielinizante (NO, mielitis transversa incompleta y síndrome cerebeloso o de tallo) y dos o más lesiones clínicamente silentes en la IRM cerebral que fueron de al menos 3 mm en diámetro y características de EM (ovoideas peri ventriculares). Todos los pacientes recibieron metilprednisolona intravenosa por 3 días, seguida por prednisona oral por 2 semanas. Se utilizó en el estudio tratamiento con interferón  $\beta$ -1a intramuscular 30  $\mu$ g una vez por semana y placebo. Durante los tres años de seguimiento, la probabilidad acumulada del desarrollo de EM clínicamente definida fue significativamente más baja en el grupo de interferón  $\beta$ -1a que en el grupo placebo (RR 0.56; IC 95% 0.38 a 0.81;  $p=0.002$ ). Se encontró una reducción del 44% en la tasa de un segundo ataque clínico cuando se comparó con los hallazgos en el grupo placebo a un período de 3 años. Los pacientes en

el grupo de interferon, también tuvieron menos lesiones nuevas y menor reforzamiento en las mismas en la IRM (28).

El estudio ETOMS (Early Treatment of Multiple Sclerosis) evaluó el uso temprano de Rebif (interferón  $\beta$ -1a, 22  $\mu$ g subcutáneamente una vez a la semana). Este estudio mostró un beneficio al disminuir el número de pacientes que progresaron a EM clínicamente definida, aunque los hallazgos no fueron tan robustos como en el estudio CHAMPS. De los pacientes que recibieron Interferon  $\beta$ -1a de 22  $\mu$ g el 34% desarrollaron EM clínicamente definida contra el 45% de los que recibieron placebo ( $p=0.047$ ), una disminución del 24% (29).

Esta discordancia entre los dos estudios puede ser explicada por las diferencias entre las cohortes de pacientes. Cuarenta por ciento de los pacientes en el estudio ETOMS tuvieron enfermedad polisintomática, y hubo una mayor carga de lesiones en la IRM. Además, el interferón de 22 microgramos fue dado a una dosis más baja que el de 30 microgramos. El beneficio potencial del interferón IM en pacientes monosintomáticos en riesgo alto ha sido mostrado en el CHAMPIONS (fase de extensión del estudio CHAMPS). A los 5 años de seguimiento, hubo una disminución del 35% en la conversión a EM clínicamente definida en el grupo recibiendo interferón IM desde el inicio del estudio cuando se comparó con el grupo de placebo que se cruzó al tratamiento con interferón IM al inicio de la fase de extensión. Dado que el objetivo primario del estudio CHAMPS fue la conversión a EM clínicamente definida después de un evento monosintomático y debido a que los pacientes no se mantuvieron por un tiempo mayor en sus grupos asignados después del desarrollo de EM clínicamente definida, no es de sorprender que no fuera observado un efecto sobre la discapacidad.

El estudio de Brex y cols. igualmente demostró la importancia potencial del inicio de tratamiento inmunomodulador en la presentación de un síndrome clínico aislado y una IRM normal. En un seguimiento de 71 pacientes durante 14 años, el 88% de ellos con una IRM inicial anormal desarrollaron EM, mientras que solamente el 19% de los pacientes con una IRM inicial normal evolucionaron a EM. Resulta interesante que la estratificación radiográfica de la severidad por el número de lesiones en la IRM cerebral inicial no predicen las diferentes tasas de riesgo para EM clínicamente definida, aunque el incremento en el volumen de las lesiones vistas en la IRM inicial en los primeros cinco años correlaciona con el grado de discapacidad a largo término por esta enfermedad (30).

Los pacientes con un episodio desmielinizante inicial como NO pueden beneficiarse del inicio temprano de tratamiento con interferón  $\beta$ -1a. Si el paciente elige no iniciar el tratamiento debe seguirse estrechamente con exámenes neurológicos y estudios de IRM frecuentes, quizá al menos cada 6 a 12 meses por algunos años. Una vez que el paciente progresa a EM clínicamente definida, el tratamiento debe ser considerado otra vez. Para el tratamiento inmunomodulador en la EM remitente-recurrente se han aprobado el interferón  $\beta$ -1-a 6 mill UI IM: el interferón  $\beta$ -1a 12 millones UI SC, el interferón  $\beta$ -1b 8 mill SC y el acetato de glatiramero (12).

### **Otras manifestaciones aferentes neuro-oftalmológicas de la Esclerosis Múltiple**

Como se comentó previamente, cualquier parte de la vía aferente visual desde el nervio óptico a la corteza estriada puede ser afectada en la EM. Cualquier defecto de campo puede ocurrir. Dependiendo de donde se localice la lesión desmielinizante; pueden ser afectados el quiasma, tracto óptico, radiaciones ópticas, y la corteza estriada. Los defectos pueden ser cuadrantanópticos, hemianópticos, completos o incompletos, congruentes o incongruentes (6). Los defectos de campo homónimos sintomáticos atribuidos a enfermedad retroquiasmática son infrecuentes en la EM, debido a que sólo grandes lesiones post-quiasmáticas causaran estos defectos campimétricos, además de que usualmente se caracterizan por una rápida recuperación. Esto se debe a tres factores anatómicos a considerar: primero la proporción de fibras nerviosas dañadas, segundo, la tendencia que la inflamación sea centrada alrededor a las vénulas y no a los tractos de fibras y tercero, el edema que resulta en el parénquima cerebral se extiende más allá del área de daño y no se concentra sólo en el sitio de lesión (31).

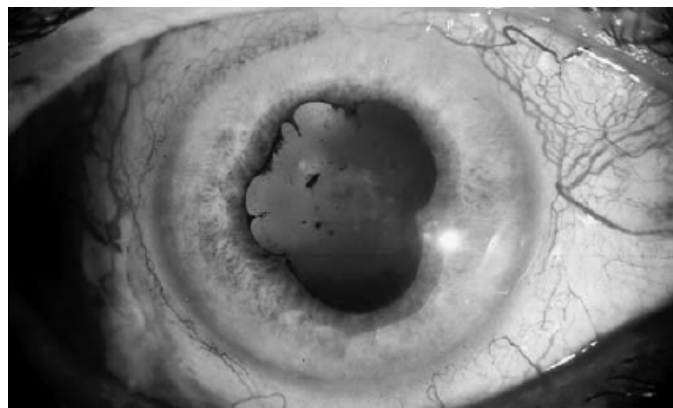
En la EM los defectos de campo visual asintomáticos o no reconocidos pueden ocurrir más comúnmente que los defectos de campo sintomáticos (5). En el ONTT, el 13.2% de los pacientes tuvieron evidencia de un defecto de campo quiasmático o retroquiasmático cuando se evaluaron en forma seriada en nueve visitas al término de un año. El 5.1% de los pacientes tuvieron defectos bitemporales mientras que 8.9% mostraron defectos de campo homónimos (32). Debe destacarse que el 75.7% de los pacientes que desarrollaron un defecto de campo retroquiasmático tuvieron una IRM inicial anormal, comparados con el 46% sin estos defectos ( $\chi^2= 10.73$ ,  $df=1$ ,  $p<.002$ ). Otro dato a mencionar es que la mayoría de los pacientes con defectos de campo visual debido a NO aguda después de un año de seguimiento retornaron a la normalidad



además de que se desarrollaron nuevos y diferentes modelos de defectos al término del primer año de seguimiento.

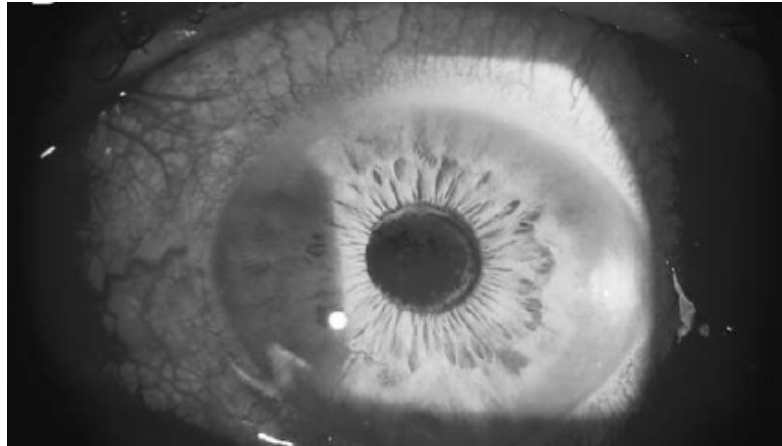
### **Anormalidades oculares**

Puede ocurrir inflamación ocular en pacientes con EM. Esta inflamación incluye uveítis, pars planitis y periflebitis. La uveítis en pacientes con EM es diez veces más común que en la población general (6). La uveítis puede ser posterior, anterior o ambas. (Figuras 11-12) Además, la evidencia patológica de uveítis puede encontrarse en los ojos de pacientes quienes nunca notaron que tuvieran la evidencia clínica de inflamación intraocular durante su vida. La uveítis anterior es menos común que la posterior. La mayoría de los casos son de la variedad granulomatosa y ocurren tanto en adolescentes como en adultos con la enfermedad, en algunos casos ocurre antes de que los síntomas y signos clínicos de la enfermedad desmielinizante sean evidentes (6). Debido a que la uveítis anterior sintomática es rara en EM, se deben excluir otras etiologías inflamatorias de uveítis anterior como sarcoidosis, enfermedad de Lyme, sífilis, tuberculosis, trastornos reumatológicos y la enfermedad de Behcet.



**Figura 11. El iris es irregular con sinequias posteriores por una uveítis anterior.**

La pars planitis es una condición de etiología desconocida caracterizada por inflamación intraocular con depósito de células y detritus en el vítreo, exudado y formación de un acúmulo a través de la pars plana, y varios grados de periflebitis. Aunque esta es típicamente asintomática, puede resultar en pérdida de visión causada por la formación de catarata o membranas epirretinales o edema macular.



**Figura 12. Marcada inyección conjuntival en un paciente que tiene uveítis.**

La periflebitis retinal se define como el revestimiento oftalmoscópicamente visible alrededor de una o mas venas retinianas en una retina por otra parte normal, y se ha demostrado su relación con la EM. En un estudio histológico se visualizó que la vaina estaba constituida por linfocitos y células plasmáticas en la retina (32). La prevalencia de periflebitis en la EM se ha estimado en 10-36%. Los cambios usualmente son asintomáticos y típicamente no causan complicaciones como la hemorragia retiniana. Se pueden ver formas más severas de periflebitis retiniana en otras condiciones tales como la enfermedad de Eales, sarcoidosis, uveítis idiopática, toxoplasmosis y sífilis. La presencia de periflebitis en pacientes con EM puede dar una clave para la patogénesis de la enfermedad desmielinizante. Adams y cols. han sugerido que los acúmulos perivasculares en el sistema nervioso central (SNC) es le prelude para la formación de la placa. Esta ruptura en la barrera hemato-encefálica permite que células inflamatorias auto-reactivas ingresen al SNC e inicien la cascada inflamatoria que ocurre en la EM (12).

La inflamación perivascular que ocurre en el SNC también ocurre en la retina, y puede servir como un marcador sustituto de la actividad de la enfermedad como lo confirma el estudio de Engel quien encontró una prevalencia mayor de flebitis perirretiniana en un 15% de 135 pacientes hospitalizados por EM en comparación con el 5% de 168 enfermos con EM examinados en un centro de rehabilitación, sugiriendo una correlación entre la actividad neurológica de la enfermedad y esta entidad en pacientes con EM (32,33).

## **Sistema visual eferente:**

### **Patofisiología oculo-motora en Esclerosis Múltiple**

La mayoría de las lesiones del SNC en la EM no se asocian con hallazgos clínicos identificables. Esto quizá relacionado a una alta predilección del tejido dañado dentro de zonas no elocuentes de la sustancia blanca cerebral, incluyendo las zonas periventriculares, los centros semiovais y la corona radiada. En contraste, existen sitios elocuentes donde el proceso patológico en la EM resulta en síndromes estereotipados y fácilmente reconocibles como la oftalmoplejia internuclear (34), encontrando además disfunción nuclear, supranuclear, y fascicular. Estas anomalías pueden resultar en signos anormales sin síntomas, o síntomas significativos incluyendo diplopia y oscilopsia, los cuales son discapacitantes (12).

#### **Oftalmoplejia internuclear**

La oftalmoplejia internuclear (OIN) es el sello característico de la EM. De hecho, la causa más común de una OIN es la EM. Resulta de una placa desmielinizante en el fascículo longitudinal medial (FLM) dentro del tegmento dorsomedial pontino o mesencefálico adyacente al cuarto ventrículo o al acueducto cerebral respectivamente. El FLM es una vía de interneuronas que conecta el núcleo del nervio abducens al subnúcleo contralateral del recto medial para coordinar la mirada horizontal. Una lesión al FLM resultará en un déficit ipsilateral en la aducción que puede ser completo o parcial (Figura 13). Puede haber también nistagmus de abducción en el ojo contralateral (12). A pesar de la debilidad en la aducción, la convergencia generalmente está intacta, consistente con la integridad de las vías de la vergencia. Si la lesión es lo suficientemente rostral para involucrar los circuitos de la vergencia o las neuronas motoras del recto medial por sí mismas comprometerá entonces la convergencia, produciendo potencialmente divergencia de los ojos y oftalmoplejia internuclear bilateral (Sx de WEBINO: wall-eyed, bilateral internuclear oftalmoplejia) (5). Una OIN sutil o parcial puede mostrarse como un movimiento más lento y un rango conservado en las sacadas de aducción, o puede ser evocada con la cinta para nistagmo optocinético (12). El movimiento discrepante para el nistagmo de abducción es una respuesta adaptativa resultado de la debilidad del recto medial contralateral y un nistagmo

disociado evocado por la mirada (35). La OIN puede también asociarse con abducción lenta en el mismo ojo afectado, lo cual es el resultado de una respuesta adaptativa en algunos pacientes (36). En el contexto de la debilidad en la abducción, un pequeño grado de lentitud en la abducción podría ser esperado debido a la pérdida en la contribución de la inervación inhibitoria cuando el recto medial está actuando como un antagonista (p.ej. defecto de relajación) (37).



*Figura 3. Oftalmoplejia internuclear izquierda en una paciente con EM. La paciente exhibe un déficit de aducción en el ojo izquierdo en la mirada a la derecha.*

Las vías mielinizadas de la sustancia blanca involucradas en la regulación del seguimiento vertical, la vía vestibular vertical, los movimientos oculares por mediación otolítica y la alineación vertical están contenidos dentro del FLM. Muchos pacientes con OIN bilateral mostraran consecuentemente modelos característicos de desorganización en los movimientos verticales de los ojos tales como una afección para la mirada vertical, un reflejo vertical vestibulo-ocular inadecuado y respuestas optocinética y de persecución anormales (38).

Una OIN bilateral resultará en anomalías de la mirada vertical con nistagmus. La OIN también puede asociarse con una “desviación sesgada” en la mirada debido a que las vías vestibulares viajan a través del FLM. El ojo más alto es típicamente el del lado de la lesión del FLM. Algunos pacientes con OIN pueden no tener síntomas, mientras que otros con los movimientos oculares laterales como resultado de la pérdida en la fusión binocular pueden originar confusión visual, diplopia, oscilopsia transitoria, fatiga en la lectura y pérdida en la estereopsia. Ocasionalmente pacientes con OIN bilateral pueden aparentar estar “viendo a la pared” debido a la exotropía asociada. Este hallazgo es también conocido como síndrome de WEBINO (12).

Las OIN sutiles pueden ser fácilmente pasadas por alto, aún por el neuro-oftalmólogo, como lo demostró Frohman y cols. debido al supuesto que el examen neurológico a la cabecera del enfermo puede no ser suficientemente sensible para detectar muchos casos sutiles. La utilización de la oculografía infrarroja cuantitativa incrementó significativamente la sensibilidad en la detección de OIN sutil comparada con el examen clínico (39, 40).

Frohman y cols. encontraron que la IRM en fase de densidad de protones fue más sensible que la IRM ponderada en T2 y el FLAIR para detectar lesiones del FLM en pacientes con EM, al encontrar lesiones en el tegmento dorsomedial del puente casi en el 93% y en el mesencéfalo en el 66% de los pacientes comparado con el 88 y 48% respectivamente en la secuencia T2 y FLAIR (41).

Debe mencionarse que existen causas inusuales de OIN, las cuales son responsables de más de la cuarta parte de los casos en una serie de Keane de 410 pacientes en el Centro Médico de la Universidad del Sur de California, ameritando por lo tanto una consideración tripartita en el diagnóstico diferencial al considerar como primera posibilidad la EM, el infarto cerebral y otras causas como tumores o infecciones (42).

### **Síndrome del uno y medio**

Se refiere a la parálisis de la mirada en una dirección y OIN al intentar ver contralateralmente. Este síndrome es producido por una lesión que daña la formación reticular paramediana del puente, núcleo del abducens (o ambos) junto con el FLM en el mismo lado. Una OIN ipsilateral y una lesión fascicular del nervio craneal VI puede producir parálisis tanto de la aducción y abducción en un ojo (parálisis de la mirada horizontal monocular) (5).

### **Desviación ocular oblicua y anomalías oculovestibulares**

La desviación ocular oblicua (en “tornillo”) es resultado de una mala alineación ocular vertical supranuclear con el ojo más alto comúnmente en el lado de la lesión en la parte media del puente o en el mesencéfalo y el ojo inferior en el lado de la lesión en los daños bulbares. Este cuadro es debido a una interrupción de las vías otolíticas que ascienden por el tallo cerebral. Puede ocurrir aisladamente o en conjunción con la

OIN, debido a que las vías otolíticas viajan a través del FLM en su trayecto hacia los núcleos de los nervios próximos al acueducto y cuarto ventrículo (5,12).

Para cambiar la mala alineación, el ojo más elevado es usualmente intorsionado, mientras el ojo inferior es llevado en exotropia, aunque no necesariamente en el mismo grado. Muchos pacientes tienen la cabeza inclinada al lado contrario al ojo más alto y pueden también percibir una desviación de la percepción visual vertical subjetiva. Tomado en conjunto, estos modelos son referidos como la reacción ocular inclinada (5). La desviación sesgada puede ser diferenciada de las paresias del tercero y cuarto nervios por la prueba del bastón doble de Maddox y otros síntomas asociados (12).

En ocasiones, los pacientes con EM se presentarán con vértigo posicional. La causa más común (y su nistagmo correspondiente) en EM es el vértigo posicional paroxístico benigno. Las placas desmielinizantes dentro del octavo nervio craneal a su ingreso en la unión ponto-bulbar y en el tegmento bulbar pueden también producir vértigo que puede imitar una vestibulopatía periférica aguda (43).

#### **Supresión anormal del reflejo vestibulo-ocular y alteración en la mirada de seguimiento lento.**

La mirada de seguimiento lento puede mediar la modulación visual del reflejo vestibulo-ocular (RVO). Cuando un objeto estacionario es visto, la visión refuerza la velocidad de los movimientos así que ellos acoplan la velocidad del movimiento de la cabeza en la dirección opuesta. Durante la fijación de un objetivo que se mueve con la cabeza, la visión suprime el RVO y los ojos permanecen estacionarios en la órbita, estabilizando la imagen objetivo en la fovea. Cuando hay una alteración, el modelo característico es con sacadas repentinas que son necesarias para mantener la fijación del objetivo en movimiento con la cabeza porque el reflejo normalmente conduce los ojos en la dirección opuesta del movimiento de la cabeza. El valor diagnóstico y de localización de la supresión del reflejo vestibulo-ocular en el examen de las anormalidades del movimiento ocular ha sido destacado por Sharpe y cols. (44) quienes encontraron alterada la supresión del RVO en 15 de 20 pacientes con EM. La supresión anormal del RVO típicamente es paralela con anormalidades en el seguimiento de localización suave.

## **Anormalidades de las sacadas verticales**

Cuando las lesiones desmielinizantes ocurren en el mesencéfalo dorsal, puede presentarse un síndrome de Parinaud, el cual se caracteriza por disminución en las sacadas verticales, nistagmo de retracción en la convergencia al intentar las sacadas verticales (evocado frecuentemente de mejor forma cuando se realiza la infraversión con la cinta para el nistagmo optocinético), y disociación a la luz cercana. Otros modelos pueden incluir desviación oblicua, inestabilidad para la fijación, espasmo de convergencia o parálisis de divergencia, pupilas irregulares (corectopia), parálisis del pseudoabducens (un movimiento de abducción más lento durante las sacadas horizontales quizá relacionado a un exceso de convergencia), preferencia de la mirada en infraversión (signo en puesta de sol), nistagmo y anomalías del seguimiento suave vertical y del RVO (5).

## **Lesiones nucleares y fasciculares**

Las lesiones desmielinizantes en el tallo cerebral pueden resultar en déficits oculomotores parciales o completos.

Una lesión nuclear aislada del oculomotor (tercer nervio) puede resultar en una paresia parcial del oculomotor con o sin afectación pupilar. Cuando la ptosis ocurre en una lesión nuclear del tercer nervio, es entonces bilateral, debido a que el núcleo central caudal del complejo oculomotor inerva en forma bilateral a los músculos elevadores. También se pueden presentar lesiones en la porción fascicular (división superior o inferior) del nervio en el mesencéfalo por la EM, tal como lo describe Ksiazek y cols. al describir una paresia del tercer nervio en su división superior resultando en ptosis y un déficit para la elevación sin afectación pupilar (45).

La ptosis debido a lesión del tallo cerebral puede ser uni o bilateral. Cuando es causada por disfunción oculomotora, las lesiones fasciculares dan origen a ptosis unilateral, mientras que lesiones nucleares producen ptosis bilateral debido a la afectación del subnúcleo caudal central del tercer nervio craneal. Este núcleo es impar y contiene células que se proyectan hacia ambos músculos elevadores del párpado (5).

La afectación del nervio oculomotor o del troclear en EM es inusual y podría probablemente resultar en otros déficits neurológicos, esto debido a que el curso fascicular del nervio troclear tiene mielina limitada provista por los oligodendrocitos (12). Lesiones nucleares trocleares producen una parálisis del nervio troclear aislada que

puede ser parcial o completa. La paresia ocurrirá contralateral a la lesión, debido a que el fascículo se decusa en el tallo cerebral. Vanooteghem y cols. reportaron una parálisis del oblicuo superior izquierdo combinada con una OIN derecha encontrando la lesión en el lado derecho del mesencéfalo involucrando el núcleo del nervio troclear y al FLM corroborando esto con IRM cerebral (46).

Las lesiones nucleares del nervio abducens son las paresias de nervios motores oculares más comunes, de hecho, esta paresia ocular puede ser la manifestación inicial de la EM, con o sin otros signos neurológicos. La afección del nervio abducens produce solamente paresia del recto lateral ipsilateral en la mirada horizontal hacia el lado de la lesión que puede ser parcial o completa. En una serie de adultos entre los 20 a 50 años, la EM fue la segunda causa más común de parálisis no traumática del sexto nervio debajo de lesiones ocupativas del SNC (5,12,47). En la serie de Keane de 125 casos, la EM fue la principal causa en los casos de paresia bilateral del sexto nervio craneal (48). La paresia en la mirada horizontal es causada por la lesión combinada de las neuronas del nervio abducens y las interneuronas que lo conectan al subnúcleo del recto medial contralateral. Esta parálisis a la mirada horizontal ocasiona alteración del seguimiento visual suave y de los movimientos oculares sacádicos y vestibulares (12). Se han descrito paresias en la mirada horizontal bilaterales secundarias a lesión en la formación reticular paramediana pontina que constituye el centro de la mirada en esta estructura, resultando en la ausencia de cualquier movimiento horizontal de los ojos (49).

### **Nistagmo**

La clasificación del nistagmo es quizá mejor analizada al considerar las características de los trastornos en las conexiones de la mirada por sí mismas en el tallo cerebral y el cerebelo, y las aferencias las cuales pueden llegar a estar en desequilibrio (por ejemplo, en el sistema vestibular).

Las estructuras críticas para las propiedades de la mirada –las cuales actúan como un integrador neural- están localizadas en el bulbo para la mirada horizontal (el núcleo vestibular medial y el núcleo adyacente prepositus del hipogloso) y en el mesencéfalo para la mirada vertical (el núcleo intersticial de Cajal) (50,51). El núcleo vestibular superior probablemente también influya en las propiedades de la mirada vertical a través de sus conexiones vía el FLM al núcleo intersticial de Cajal. Los tractos paramedianos en la línea media del puente también contienen neuronas que son importantes para la integración oculo-motora. Estos integradores en el tallo cerebral son



conectados al flóculo cerebeloso y paraflóculo (amígdalas), los cuales a su vez son las estructuras cerebelosas clave involucradas en la sintonización fina de los integradores del tallo cerebral para una óptima función.

El nistagmo patológico a la mirada excéntrica y el nistagmo evocado por la mirada se refieren a un nistagmo “en tirones” con un lento vagabundeo en una dirección y una sacada en el otro. Esto comúnmente indica una falla de los integradores neurales. No es de sorprender que el nistagmo evocado por la mirada sea común en la EM debido al gran número de lesiones del tallo cerebral (5).

El nistagmo pendular es un movimiento involuntario que compromete las oscilaciones sinusoidales del ojo. La trayectoria del nistagmo puede ser predominantemente horizontal, vertical, torsional o las combinaciones de estos. En algunos casos, los ojos pueden seguir un patrón complejo con diferentes amplitudes, o más raramente frecuencias de oscilación en los planos vertical y horizontal tal que los ojos siguen trayectorias complejas como si ellos fueran siguiendo el movimiento alrededor de un asa o de una figura “en ocho” (52). Es encontrado en patologías estructurales del tallo cerebral en pacientes con EM, infarto cerebral, tumores de la fosa posterior y como un componente del síndrome de mioclonus palatino. Los pacientes afectados se quejan comúnmente de visión borrosa, disminución en la agudeza visual y oscilopsia (ilusión visual de movimiento en el ambiente), y no se cuenta con un tratamiento disponible. Puede originarse de alteraciones en los integradores neurales, usualmente involucrando vías de retroalimentación críticas que interconectan las vías del tallo y el cerebelo (52, 53). Otra causa posible de nistagmo pendular resulta en parte del incremento en el tiempo de conducción de las fibras desmielinizadas, y un factor adicional puede ser la pérdida visual secundaria a asimetrías en casos de neuropatía óptica (54). Barton y cols. (55) reportaron una forma inusual de nistagmo pendular horizontal en pacientes con EM en el cual la convergencia evocaba un nistagmo pendular conjugado, sugiriendo que este hallazgo puede ser más común de lo actualmente apreciado, particularmente entre este tipo de pacientes.

Algunas drogas incluyendo la gabapentina (con acción GABA-érgica) y memantina (con bloqueo NMDA, modulación de los receptores AMPA y acción dopaminérgica) pueden aminorar la discapacidad visual del nistagmo pendular que es tan comúnmente observado en la EM (54-56). Estudios recientes sugieren que el nistagmo hacia abajo puede ser disminuido usando la 3,4-diaminopiridina o fampridina quizá debido a un incremento de la influencia inhibitoria del vestibulocerebelo sobre el núcleo vestibular (54,55). El clonazepam es algunas veces de utilidad al disminuir el

nistagmo hacia abajo. El nistagmo periódico alternante puede ser tratado efectivamente con baclofen. Ocasionalmente la carbamazepina o acetazolamida suprimen algunas formas de nistagmo paroxístico (5). Ver el resumen de las alteraciones oculomotoras en la EM. (Tabla 3).

Trastorno	Características	Localización	Tratamiento
Intrusiones sacádicas	Sacudidas de onda cuadrada Oscilaciones macro cuadradas Flutter ocular Opsoclonus Flutter microsacádico	Cerebelo Tallo cerebral Células de Pause?	Anticonvulsivos Baclofen
OIN	Aducción lenta Limitación en la aducción Nistagmo de abducción Nistagmo vertical (en algunos) Desviación sesgada (en algunos) Sacadas verticales preservadas Vergencia preservada en la mayoría	FLM	Esteroides en el cuadro agudo
WEBINO	Ojo "a la pared" con oftalmoplejia internuclear bilateral	Mesencéfalo rostral involucrando el FLM bilateral y las vías de la vergencia o las vías del III NC a los músculos rectos mediales.	
Dismetría sacádica	Dismetría Ipsipulsión Contrapulsión	Cerebelo Tallo cerebral	Esteroides en la etapa aguda
Supresión de RVO	No puede suprimir el RVO durante el seguimiento de la cabeza/ojo	Floculo cerebeloso	Ninguno
Sacadas de larga latencia	Inicio lento	Donde sea en los aparatos	Ninguno
Sacádicos lentos	Pulso reducido (velocidad) Completo o parcial	FRPP	Ninguno
Parálisis de NC	Completa o parcial Aislada En conjunción con otros hallazgos	VI > III > IV	Prismas
Paresia de la mirada (unilateral o bilateral)	Disminución en la velocidad y o amplitud de la mirada a la izquierda, derecha o ambas	FRPP	Esteroides en la etapa aguda
Síndrome del uno y medio	Parálisis de la mirada a un lado OIN en el otro Exotropia pontina parálitica	FRPP y/o núcleo del VI y FLM en el mismo lado	Esteroides en la etapa aguda
Falla monocular horizontal	Aducción y abducción ausente o disminuida	Fascículo del VI + FLM en el mismo lado	Esteroides en la etapa aguda
Anomalías del seguimiento	Baja ganancia o sacádico Alta ganancia	Vías del seguimiento Atención/concentración	Ninguno
Desviación sesgada	Mala alineación vertical Diplopi vertical Frecuentemente con OIN Cabeza inclinada al lado opuesto Desviación vertical subjetiva	En cualquier parte del sistema vestibular que pueda afectar los otolitos lineares (p, ej. Utriculo) Hiper en el lado de la lesión pontina en la mayoría. Hiper en el lado opuesto de la lesión bulbar en la mayoría	
Nistagmo	Provocado por la mirada Multidireccional Hacia arriba y hacia abajo Vestibular Desconjugado (con OIN) Rebote (cerebeloso) Tipos pendulares Oculto (con oftalmoscopia) Periódico alternante	Cerebelo Tallo cerebral Aparato vestibular ya sea central o periférico (como con VPPB)	Gabapentina Memantina Baclofen 3,4-diaminopiridina Fampridina Prismas Botox Maniobras de reposicionamiento de partículas para VPPB.

OIN= Oftalmoplejia internuclear; WEBINO: wall-eyed, bilateral internuclear oftalmoplejia; RVO= reflejo vestibule ocular; FRPP= formación reticular parapontina; NC= nervios craneales.

**Tabla 3: Manifestaciones oculo-motoras de la EM**

**Modificado de la referencia 5**

## **PROTOCOLO DE TESIS**

Considerando que las alteraciones neuro-oftalmológicas se han descrito con alta frecuencia en esclerosis múltiple, se planeó el presente estudio retrospectivo para evaluar en un grupo de pacientes de nuestro hospital con esta enfermedad, la frecuencia y características de las alteraciones neuro-oftalmológicas, que suponemos se presentan en más del 30% de los pacientes.

### **Método:**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo y abierto tomando como el universo de estudio el análisis de los expedientes clínicos de los pacientes con EM derechohabientes de esta institución que reciban o hayan recibido atención en el servicio de Neurología de este hospital durante el período de este estudio. Se decidió por conveniencia tomar a 50 sujetos para realizar el estudio. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Edad mayor a 14 años 6 meses Contar con el diagnóstico de EM con o sin síntomas y signos oftalmológicos, en caso de presentarlos se consignó si presentaban: pérdida visual uni o bilateral de instalación aguda, neuritis óptica, diplopia, oscilopsia, nistagmus, limitación de la movilidad ocular por afección del sistema oculomotor, acromatopsia y defecto pupilar aferente relativo. También se trató de correlacionar los resultados de los estudios de gabinete como campimetrías, potenciales evocados visuales y los de la IRM de nervio óptico y/o encéfalo. Los pacientes debían tener expediente clínico disponible y contar con al menos 3 consultas médicas por su padecimiento. Los criterios de exclusión fueron: no contar con expediente clínico y el no haberse comprobado el diagnóstico de esclerosis múltiple. Se eliminaron del análisis aquellos pacientes que no contaron con al menos tres revisiones clínicas durante su seguimiento y los que mostraron inconsistencias o resultados dudosos en los datos en el expediente clínico. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS ® (Statistical Package for Social Sciences) versión 13.0, EPI INFO versión 6.04 y Statistica versión 5. Los métodos estadísticos para el análisis fueron pruebas de independencia  $\chi^2$ , "t" de Student, coeficiente de correlación de Pearson. Para la descripción de los datos se usaron medidas de tendencia central y dispersión. El proyecto de investigación fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética Médica del hospital.



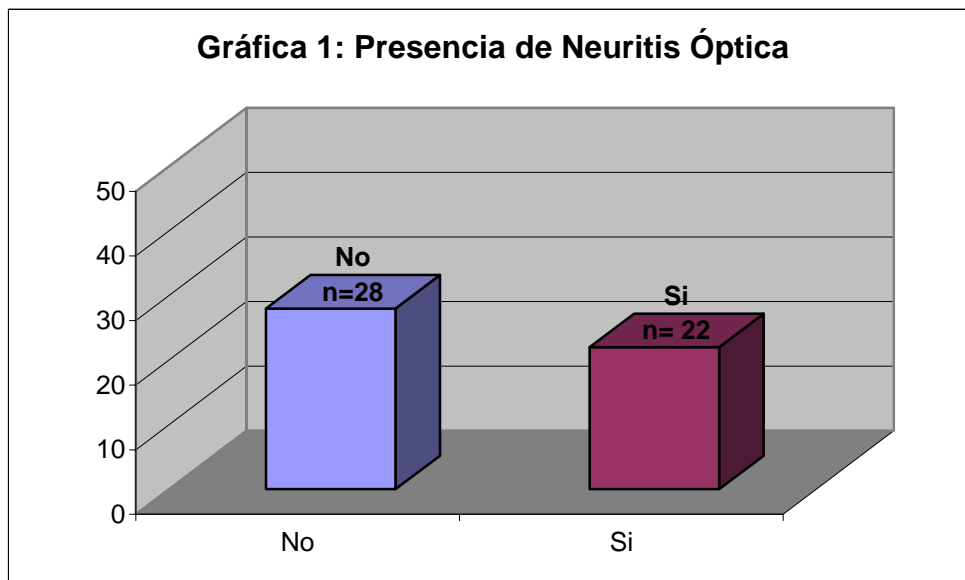
## Resultados:

Se revisaron en forma aleatoria 58 expedientes clínicos, de los cuales 3 fueron excluidos por no contar con al menos 3 revisiones clínicas, 4 por inconsistencias en el llenado de los expedientes y 1 por no contar con el diagnóstico de EM. De los 50 casos revisados la media de edad fue de  $40.2 \pm 10.2$  años y la mediana de 40.5, la moda fue de 42.0, siendo el mínimo de edad 18 y el máximo 60 años ( $p < 0.0001$ ).

La distribución por género fue de la siguiente manera:

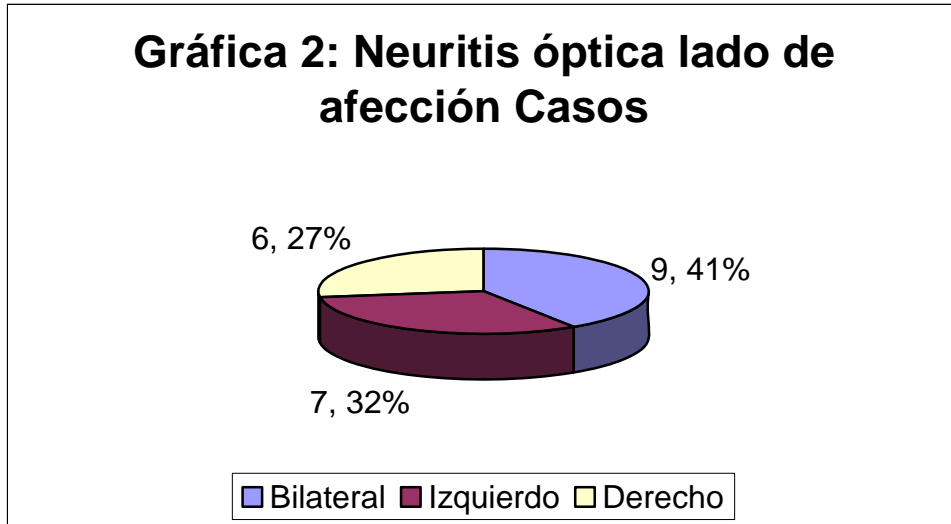
Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	12	24%
Femenino	38	76%
Total	50	100%

Se presentó **Neuritis óptica** (Gráfica 1) en 22 casos (44%) siendo en 16 de ellos (73.9%) la manifestación inicial de la EM, principalmente en el grupo de pacientes entre los 30 y 40 años con un 40.5% del total.

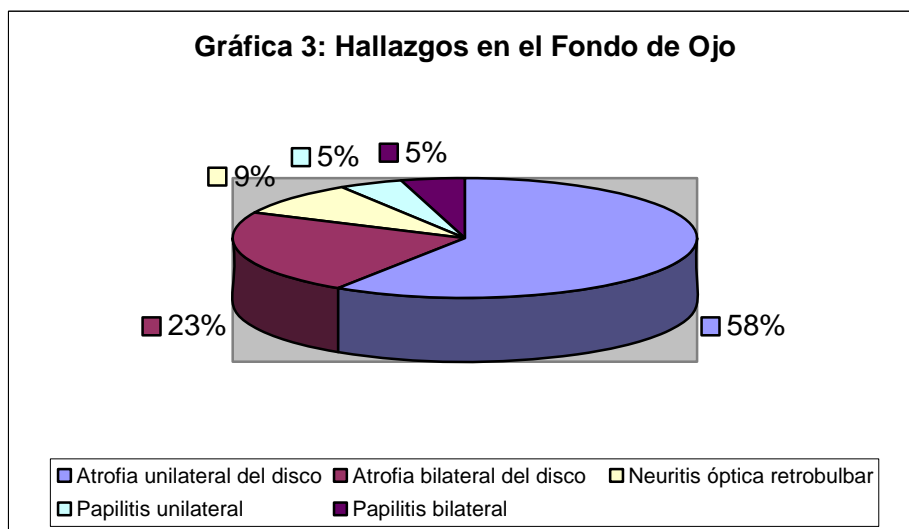


La afección fue bilateral en 9 casos (40.9%), del ojo izquierdo en 7 (31.8%), y en el derecho en 6 (27.3%) (Gráfica 2).

Al correlacionar la afección con la edad, se encontró que fue bilateral en el 44.4% de los pacientes mayores de 30 años pero menores de 40, siendo el total de casos en este grupo de edad el 40.9% del total (9 casos). Tanto los menores de 30 años como los mayores de 60 años no superaron el 13.6% del total.



Los hallazgos en el examen de fondo de ojo mostraron (Gráfica 3) atrofia unilateral del disco óptico en el 59.1% (13 casos), la atrofia bilateral se encontró en el 22.7%, se reportó normal (neuritis óptica retrobulbar) en el 9.1%, con papilitis unilateral en el 4.5% y bilateral en 4.5%.



La neuritis óptica fue recurrente en 9 casos (40.9%).

La presencia de dolor ocular se consignó en el 63.6% de los pacientes con neuritis óptica:

	Frecuencia	Porcentaje
Si	14	63.6%
No	8	36.4%
Total	22	100%

De igual forma, sólo en 7 casos (31.8%) de los pacientes con neuritis se reportó la presencia de un defecto pupilar aferente relativo, siendo en 4 casos izquierdo y en 3 casos del lado derecho.

La presencia de *discromatopsia* sólo se reportó en 2 casos (9%).

La *agudeza visual* fue medida con el optotipo de Rossenbaum en la mayoría de los casos.

La agudeza visual inicial se consignó en 15 casos:

Ojo derecho			Ojo Izquierdo		
Agudeza visual	Frecuencia	Porcentaje	Agudeza visual	Frecuencia	Porcentaje
20/20	2	13.3%	20/20	4	26.7%
20/25 - 20/40	1	6.7%	20/25 - 20/40	1	6.7%
20/50 – 20/80	3	20%	20/50 – 20/80	3	20%
20/100	3	20%	20/100	3	20%
Cuenta dedos	2	13.3%	Cuenta dedos	2	13.3%
No percibían luz	2	13.3%	No percibían luz	2	13.3%
Total	15	100%	Total	15	100%

La última agudeza visual consignada en los expedientes de los pacientes mostró los siguientes hallazgos:

Tabla 7. Agudeza visual actual

Ojo derecho			Ojo Izquierdo		
Agudeza visual	Frecuencia	Porcentaje	Agudeza visual	Frecuencia	Porcentaje
20/20	3	30%	20/20	1	11.1%
20/25 - 20/40	2	20%	20/25	2	22.2%
20/50 – 20/80	2	20%	20/50	3	33.3%
20/400	1	10%	20/100	1	11.1%
No percibían luz	2	20%	20/400	2	22.2%
Total	10	100%	Total	9	100%

Los hallazgos de la *exploración campimétrica* inicial fueron los siguientes:

Tabla 8. Campos visuales iniciales

Ojo derecho			Ojo Izquierdo		
Defecto visual	Frecuencia	Porcentaje	Defecto visual	Frecuencia	Porcentaje
Cecocentral	1	14.3%	Cecocentral	1	11.1%
No reportado	1	14.3%	No reportado	2	22.2%
Arqueado	1	14.3%	Arqueado	1	11.1%
Aumento de la mancha ciega	1	14.3%	Aumento de la mancha ciega	2	22.2%
Cuadrantanopsia	2	28.6%	Cuadrantanopsia	2	22.2%
Normal	1	14.3%	Normal	1	11.1%
Total	7	100%	Total	9	100%

Los hallazgos de la campimetría más reciente fueron:

Tabla 9. Campos visuales actuales

Ojo derecho			Ojo Izquierdo		
Defecto visual	Frecuencia	Porcentaje	Defecto visual	Frecuencia	Porcentaje
Cecocentral	1	14.3%	Cecocentral	1	12.5%
No reportado	3	42.9%	No reportado	2	25%
Normal	3	42.9%	Aumento de la mancha ciega	1	12.5%
Total	7	100%	Normal	4	50%
			Total	8	100%



El *tratamiento* reportado de la NO fue el siguiente:

	Frecuencia	Porcentaje
Metilprednisolona IV	9	40.9%
Prednisona oral	6	27.3%
Ninguno	2	9.1%
No reportado	5	22.7%
Total	22	100%

La dosis empleada de metilprednisolona endovenosa en fue de 1 g diario durante 5 días. Sólo en 7 casos (31.8%) se continuó el tratamiento con prednisona oral, en el 68.1% (15 casos) no se reportó.

Los *potenciales evocados visuales* se realizaron en 20 pacientes (40%), sin importar si padecían neuritis óptica o no, reportando un retraso en la conducción central en el 60% (12 casos), fueron normales en 5 de ellos (25%) y sólo en 3 (15%) se reportó un retraso en la conducción pre-quiasmática.

El *nistagmo* fue consignado en 13 casos:

	Frecuencia	Porcentaje
Vertical	1	7.7%
Horizontal	11	84.6%
Rebote	1	7.7%
Total	13	100%

La *diplopia* se consignó en 14 casos (28% de los pacientes):

	Frecuencia	Porcentaje
Horizontal	12	85.7%
Vertical	1	7.1%
Extrema derecha	1	7.1%
Total	13	100%

Las *paresias de músculos oculomotores* consignadas en algún momento en la evolución del enfermo se presentaron en 13 casos (24%):

Tabla 13. Paresias de músculos oculomotores		
	Frecuencia	Porcentaje
Recto interno	1	8.3%
Recto externo	12	91.7
Total	13	100%

El lado más afectado respecto a la paresia fue el derecho con 8 casos (58.3%) y el izquierdo con 5 (41.7%).

La *Oftalmoplejia internuclear* sólo se reportó en 6 pacientes (12%) de los 50 casos incluidos en el estudio. Fue bilateral en 3 casos (50%), del lado derecho en 2 (33.3%) y del izquierdo en 1 (16.7%).

Se reportó *anisocoria* en 3 pacientes (6%).

## Discusión

En nuestro estudio se analizaron las manifestaciones neuro-oftalmológicas de la EM en cincuenta pacientes derechohabientes de esta institución, encontrando concordancia con lo descrito en la literatura internacional respecto a que la mayoría de los pacientes con EM de esta serie de casos fueron jóvenes, con una edad promedio de  $40.2 \pm 10.2$  años y una mediana de 40.5. Predominó el sexo femenino con 38 mujeres contra 12 hombres para una relación 3:1 (7). La neuritis óptica fue uno de los hallazgos más relevantes de la investigación presentándose en 22 de los casos evaluados (44%); en 16 pacientes (73.9%) la neuritis fue la manifestación inicial de la enfermedad. Sólo en el 63.6% de los pacientes con neuritis óptica se consignó la presencia de dolor ocular, síntoma que fue reportado en el 92% de los pacientes con NO en el *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) (8,9). Se ha descrito que los pacientes con neuritis óptica aguda unilateral invariablemente tienen un defecto pupilar aferente relativo en el ojo afectado (6), aunque la presencia de este signo sólo se reportó en 7 de los 22 casos (31.8%).

Se debe destacar que la afección del nervio óptico fue bilateral en el 40.9% de los pacientes con neuritis óptica, lo cual nos habla de que la presencia subclínica no es infrecuente en estos pacientes; Beck (6) reporta que el 48% de los casos con neuritis óptica muestran afección asintomática ocular. De hecho, la neuritis óptica fue recurrente en 9 casos (40.9%).

Las alteraciones del fondo de ojo fueron bilaterales en 9 pacientes, del ojo izquierdo en 7 y en el derecho 6. Los hallazgos del examen de fondo de ojo fueron atrofia unilateral del disco óptico en el 59.1% (13 casos), la atrofia bilateral se encontró en el 22.7%, fue reportado normal (neuritis óptica retrobulbar) en el 9.1%, con papilitis unilateral en el 4.5% y bilateral en un 4.5%. Esto contrasta con los resultados obtenidos en el ONTT donde se encontró un FO normal en el 65% de los casos (8), esto debido a la inclusión oportuna de los pacientes al mismo. En nuestro caso, por ser un centro de referencia, un número importante de los pacientes ya habían presentado el cuadro en los días o semanas previos.

La presencia de discromatopsia sólo se reportó en 2 casos (9%) a pesar de esta es una queja frecuente de los pacientes al percibir los colores menos vívidos. La sensibilidad al contraste, estudio que se encontró anormal en más del 99% de los pacientes del ONTT y que algunos investigadores consideran que es la mejor medición de la disfunción visual no se realizó en ninguno de los pacientes evaluados (6, 9,11).

Respecto a la *agudeza visual*, al comparar los resultados iniciales contra los finales o más recientes consignados en el expediente entre cada ojo afectado, se apreció

mejoría aunque no se encontró significancia estadística debido a que en las evaluaciones dicho parámetro no se describió en todos los pacientes, lo cual no permitió realizar una correlación. En el ONTT, la AV en el 54% de los pacientes varió de 20/25 a 20/200, y solamente el 10% tuvieron agudezas preservadas de 20/20 (8).

De igual forma, la exploración campimétrica mostró mejoría en cuanto a la reducción del defecto visual de acuerdo a lo esperado, aunque tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizar la correlación. Los defectos campimétricos más frecuentes en la evaluación inicial fue la cuadrantanopsia seguida por el defecto cecocentral, y en la última valoración en la mayoría fue normal. En el ONTT el examen de campos visuales en los ojos afectados mostró una pérdida visual en forma difusa en el 48.2% de los ojos, un escotoma central o cecocentral en el 8.3%, defectos altitudinales u otro tipo como defectos arciformes se encontraron en el 20.1%, y una variedad de otros defectos fueron presentes en el 23.4% de los ojos. (10).

El tratamiento reportado en los casos de neuritis óptica fue con metilprednisolona endovenosa en el 40.9% de los casos, a razón de 1 g diario durante 5 días. Sólo en 7 casos (31.8%) se continuó el tratamiento con prednisona oral.

En el ONTT se observó un beneficio a corto plazo en el desarrollo de EM clínicamente definida en los pacientes tratados con metilprednisolona intravenosa, 1 g al día por 3 días, seguido por prednisona en reducción (27). Debemos hacer hincapié en que los esteroides intravenosos apresuran la recuperación y proveen protección a corto término de eventos desmielinizantes adicionales pero no mejoran la agudeza visual (9).

La prednisona oral como único tratamiento se utilizó en el 27.3% de los casos. Debe recordarse que los pacientes que recibieron únicamente este tipo de tratamiento en el ONTT presentaron un incremento casi al doble en el riesgo de NO recurrente (12,25).

En el resto de los pacientes con neuritis óptica el 9.1% de los pacientes no se utilizó ningún tratamiento y en el 22.7% de los expedientes no se consignó el manejo empleado.

Aunque se ha reportado que el porcentaje de pacientes con reforzamiento del nervio óptico en la etapa aguda de la NO se puede aproximar al 90% (18,19), la IRM de nervio óptico sólo se realizó en 2 casos, reportando en ambos estudios contrastados hiperintensidad en dicha estructura.

La diplopia se presentó en 14 casos (28%) con el compromiso de la mirada horizontal en forma predominante.

En cuanto a la paresia de músculos oculomotores en este estudio se presentó en 12 casos; destacó la paresia del músculo recto externo como la afección más frecuente en el 91.7%, estos hallazgos concuerdan con los reportes ya referidos donde se postula a

la EM como la principal causa de paresia no traumática del sexto nervio craneal (5,12,47,48).

La Oftalmoplejia internuclear sólo se reportó en 6 de los 50 casos revisados, este es un hallazgo que es de extrañar debido a que la causa más común de una OIN es la EM (5,42). En este punto debemos considerar que probablemente la OIN sutil o parcial podría estarse pasando por alto durante la exploración neurológica de estos pacientes y quizá como lo sugiere Frohman y cols. se deberían de utilizar otras técnicas auxiliares en el examen de los pacientes con EM como el empleo de oculografía infrarroja cuantitativa para lograr una mayor detección de los casos de OIN sutil (39,40)

En esta revisión se trató de abordar el amplio panorama de las alteraciones que afectan el sistema visual aferente y el aparato oculomotor de los pacientes con esclerosis múltiple, enfatizando los modelos relevantes y el reconocimiento y tratamiento de los problemas que son de importancia en la práctica neurológica general. Las alteraciones tan comunes de la visión y de los movimientos oculares en la EM destacan la importancia de la comprensión de los principios citados en este trabajo.

Los resultados del presente estudio nos permiten darnos cuenta de nuestra actuación y desempeño en el manejo de los pacientes con manifestaciones neuro-oftalmológicas secundarias a la EM.

A pesar de las inconsistencias en los datos obtenidos de los expedientes clínicos, se cumplió uno de los objetivos que era conocer cuales eran las principales manifestaciones neuro-oftalmológicas en estos pacientes.

Claramente nos damos cuenta que debemos buscar métodos clínicos mejorados para la evaluación de estos pacientes. Por ejemplo, el examen de los movimientos oculares se ha vuelto aún más sensible al aplicar la fisiología para el desarrollo de nuevas pruebas.

En nuestra práctica diaria y con los recursos que contamos, por ejemplo, podemos utilizar técnicas de imagen de vanguardia como la IRM en densidad de protones en la evaluación de los pacientes con oftalmoplejia internuclear.

Además se debería de considerar la elaboración un protocolo de evaluación y manejo en todos los casos de neuritis óptica atendidos en nuestro servicio, donde se incluya una revisión neuro-oftalmológica completa que evalúe por ejemplo la presencia del defecto pupilar aferente, agudeza visual, la cromatopsia y sensibilidad al contraste, el fondo de ojo y la perimetría seriada.

Posteriormente sería conveniente retomar este estudio para evaluar el seguimiento de las manifestaciones neuro-oftalmológicas de estos pacientes tratando de resolver los objetivos que motivaron este estudio

**Conclusiones:**

1. Se encontraron alteraciones neuro-oftalmológicas en 32 pacientes de 50 revisados (64%).
2. La neuritis óptica es la alteración más frecuentemente encontrada (44%) de nuestros pacientes estudiados.
3. La oftalmoplejia internuclear se reportó en una cantidad más baja de la esperada
4. La descripción de los hallazgos neuro-oftalmológicos es incompleta
5. El conocimiento de los aspectos neuro-oftalmológicos debe mejorarse
6. Es necesaria una guía en los expedientes para evaluar rutinariamente el aspecto neuro-oftalmológico en nuestros pacientes con esclerosis múltiple
7. Sería conveniente que todos los pacientes con esclerosis múltiple, aunque no refieran síntomas visuales, sean evaluados por un neuro-oftalmólogo.

## **Bibliografía:**

- 1.- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
- 2.- Kurtzke JF. MS epidemiology worldwide: one view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161:23-33.
- 3.- Trap BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:1268-76.
- 4.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- 5.- Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:111-21.
- 6.- Newman NJ. Multiple sclerosis and related demyelinating diseases. En: Miller NR, Newman NJ, eds. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*, 4<sup>th</sup> edn. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995:4302-4332.
- 7.- Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, et al. Practice parameter: The role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. *Neurology* 2000;54:2039-44.
- 8.- Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-8.
- 9.- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992;326:581.
- 10.- Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Baseline visual field profile of optic neuritis: the experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1993;111:231-234.
- 11.- Balcer LJ, Baier ML, Pelak VS, et al. New low-contrast vision charts : reliability and tests characteristics in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2000;6:163-71.
- 12.- Jacobs DA, Galetta SL. Multiple sclerosis and the visual system. *Ophthalmol Clin N Am* 2004;17:265-273.
- 13.- Rizzo JF, Lessell S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy. Overlapping clinical profiles. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1668-72.
- 14.- Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Neurology* 1997;49:1404-13.

- 15.- Beck RW, Arrington J, Murtagh RF, Cleary PA, Kauffman DI. Brain magnetic resonance imaging in acute optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Study Group. *Arch Neurol* 1993;50:841-6.
- 16.- Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-9.
- 17.- Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a 5 year follow-up study. *Brain* 1993;116:135-46.
- 18.- Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 433–37.
- 19.- Jacobs L, Munschauer FE, Kaba SE. Clinical and magnetic resonance imaging in optic neuritis. *Neurology* 1991;41:15–19.
- 20.- Frohman EM, Goodin D, Calabresi P, et al. The utility of MRI in suspected MS. The Therapeutics and Technology Assessment Committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:602–11.
- 21.- Anninger WV, Lomeo MD, Dingle J, Epstein AD, Lubow M. West Nile virus-associated optic neuritis and chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 1183–85.
- 22.- Hood DC, Odel JG, Winn BJ. The multifocal visual evoked potential. *J Neuro Ophthalmol* 2003; 23: 279–89.
- 23.- Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, et al. Contrast letter acuity as a visual component for the multiple sclerosis functional composite. *Neurology* 2003; 61: 1367–73.
- 24.- Beck RW, Cleary PA, the Optic Neuritis Study Group. Optic Neuritis Treatment Trial: one-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993;111:773– 5.
- 25.- The Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1545– 52.
- 26.- The Optic Neuritis Study Group. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Am J Ophthalmol* 2004;137:77–83.
- 27.- Beck RW, Cleary RW, Trobe JD, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993;329:1764– 9.
- 28.- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon b-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:898–904.



- 29.- Comi G, Fillippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
- 30.- Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:156–64.
- 31.- Plant GT, Kermode AG, Turano G, et al. Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis: clinical features, visual evoked potentials, and magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42:68–76.
- 32.- Engell T. Neurological disease activity in multiple sclerosis patients with periphlebitis retinae. *Acta Neurol Scand* 1986;73:168–72.
- 33.- Tola MR, Granieri E, Casetta I, et al. Retinal periphlebitis in multiple sclerosis: a marker of disease activity?. *Eur Neurol* 1993;33:93–96.
- 34.- Leigh RJ, Wolinsky JS. Keeping an eye on MS. *Neurology* 2001;57:751–52.
- 35.- Baloh RW, Yee RD, Honrubia V. Internuclear ophthalmoplegia. I. Saccades and dissociated nystagmus. *Arch Neurol* 1978; 35: 484–89.
- 36.- Zee DS, Hain TC, Carl JR. Abduction nystagmus in internuclear ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 1987; 21: 383–88.
- 37.- Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Du Boulay G, Morris J. Abnormalities of horizontal gaze: clinical, oculographic, and magnetic resonance imaging findings, II: gaze palsy and internuclear ophthalmoplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1990;53: 200–207.
- 38.- Ranalli PJ, Sharpe JA. Vertical vestibulo-ocular reflex, smooth pursuit and eye-head tracking dysfunction in internuclear ophthalmoplegia. *Brain* 1988; 111: 1299–317.
- 39.- Frohman TC, Frohman EM, O’Suilleabhain P, et al. Accuracy of clinical detection of INO in MS: corroboration with quantitative infrared oculography. *Neurology* 2003;61:848–50.
- 40.- Frohman EM, Frohman TC, Zhang H, et al. Quantitative oculographic characterization of INO in MS: the versional dysconjugacy index Z-Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73: 51–55.
- 41.- Frohman EM, Zhang H, Kramer PD, et al. MRI characteristics of the MLF in MS patients with chronic internuclear ophthalmoparesis. *Neurology* 2001;57:762–8.
- 42.- Keane JR. Internuclear Ophthalmoplegia. Unusual Causes in 114 of 410 Patients. *Arch Neurol*. 2005;62:714-717.

- 43.- Frohman EM, Zhang H, Dewey R, Hawker K, Racke M, Frohman TC. Vertigo in multiple sclerosis: utility of diagnostic and particle repositioning maneuvers. *Neurology* 2000; 55: 1566–68.
- 44.- Sharpe JA, Goldberg J, Lo AW, et al. Visual-vestibular interaction in multiple sclerosis. *Neurology* 1981;31:427–33.
- 45.- Ksiazek SM, Repka MX, Maguire A, et al. Divisional oculomotor nerve paresis caused by intrinsic brainstem disease. *Ann Neurol* 1989;26:714–18.
- 46.- Vanooteghem P, Dehaene I, Van Zandycke M, Casselman J. Combined trochlear nerve palsy and internuclear ophthalmoplegia. *Arch Neurol* 1992; 49:108–09.
- 47.- Rush JA, Younge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 76–79.
- 48.- Keane JR. Bilateral sixth nerve palsy: analysis of 125 cases. *Arch Neurol* 1976; 33: 681–83.
- 49.- Joseph R, Pullicino P, Goldberg CD, et al. Bilateral pontine gaze palsy: nuclear magnetic resonance findings in presumed multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985;42:93-9.
- 50.- Bhidayasiri R, Plant GT, Leigh J. A hypothetical scheme for the brainstem control of vertical gaze. *Neurology* 2000; 54: 1985–93.
- 51.- Keane JR. The pretectal syndrome: 206 patients. *Neurology* 1990;40:684–90.
- 52.- Lopez LI, Bronstein AM, Greasty MA, et al. Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus. *Brain* 1996; 119: 465–72.
- 53.- Averbuch-Heller L, Zivotofsky AZ, Das VE, et al. Investigations of the pathogenesis of acquired pendular nystagmus. *Brain* 1995;118:369–78.
- 54.- Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 61:165–170.
- 55.- Kalla R, Glasauer S, Schautzer F, et al. 4-aminopyridine improves downbeat nystagmus, smooth pursuit, and VOR gain. *Neurology* 2004;62:1228–29.
- 56.- Ashe J, Hain TC, Zee DS, et al. Microsaccadic flutter. *Brain* 1991;114:461–72.