

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA NACIONAL  
DE MÉXICO**

**TESIS: “DAÑO NEUROVISUAL EN ESCLEROSIS MULTIPLE: REVISION Y  
PROPUESTAS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES”**

**TESISTA: DRA PAULA MORELOS HERRERA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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. AURA A. ERAZO VALLES**  
**SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**DR. LUIS PORFIRIO OROZCO GÓMEZ**  
**PROFESOR TITULAR**

**DRA. SILVIA MOGUEL ANCHEITA**  
**ASESOR DE TESIS**

**DRA PAULA MORELOS HERERA**  
**AUTOR**

**“DAÑO NEUROVISUAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE: REVISIÓN Y  
PROPUESTAS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES”**

**“NEUROVISUAL DAMAGE IN MULTIPLE SCLEROSIS: A REVIEW AND  
DIRECTIONS FOR FUTURE RESEARCH”**

MORELOS-HERRERA PAULA (AUTOR)

MOGUEL-ANCHEITA SILVIA \*\*

QUIÑONES-AGUILAR SANDRA\*\*\*

AUTOR: MÉDICO RESIDENTE DE OFTALMOLOGÍA, CENTRO MÉDICO  
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE.

\*\* JEFE DE DEPARTAMENTO DE ESTRABISMO. MTRO EN NEUROCIENCIAS.  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE. ISSSTE.

\*\*\* MÉDICO NEURÓLOGO ENCARGADO DEL GRUPO DE ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE. CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE.

DIRECCIÓN DEL AUTOR: San Francisco 1626-605, colonia Del Valle, 03100 México,  
D.F. Tel: 55753200. E-mail: morelos\_paula@hotmail.com

**RESUMEN**

La revisión neurooftalmológica en pacientes con esclerosis múltiple es de gran importancia ya que al ser una patología autoinmune que afecta el sistema nervioso central de manera difusa puede dañar la vía visual en toda su trayectoria. El propósito de este trabajo es hacer una revisión de los signos de daño neurovisual tempranos que se pueden encontrar en estos pacientes, así como los estudios indicados para valorar de manera integral la vía visual, y finalmente identificar áreas de oportunidad para futuras investigaciones.  
PALABRAS CLAVE: Estrabismo, discromatopsia, nistagmo, esclerosis múltiple, movimientos sacádicos, campos visuales, sensibilidad al contraste.

**ABSTRACT**

The neuroophthalmic exam in patients with multiple sclerosis is of great importance; being an autoimmune disease that damages the central nervous system diffusely, the visual system can be damaged in all of its levels. The purpose of this review is to determine early signs of neurovisual damage, establish the diagnostic tests to evaluate neurovisual function, and finally, to identify areas for future research. **KEY WORDS:** Strabismus, dyschromatopsia, nystagmus, multiple sclerosis, saccadic eye movements, visual fields, contrast sensitivity.

## INTRODUCCIÓN.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) caracterizado por una triada de inflamación, desmielinización y gliosis. (1) El daño neuroaxonal se debe a un mecanismo molecular complejo que involucra histotoxicidad celular y humoral, disminución del soporte neurotrófico, alteraciones metabólicas e intracelulares. Se ha dado mayor importancia al papel de los linfocitos T en la fisiopatología de la EM, sin embargo recientemente se ha encontrado evidencia molecular que apoya que los linfocitos B y sus citocinas juegan un papel relevante; la producción intratecal de inmunoglobulinas con un patrón electroforético oligoclonal son claves en el diagnóstico de la EM. (2) Además se considera que la EM pueda ser ocasionada por una interacción compleja entre los genes y el medio ambiente. Hasta la fecha, los factores más asociados han sido los genes de los antígenos mayores de histocompatibilidad, principalmente (HLA) DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602, lo que apoya la hipótesis de la etiología autoinmune. Algunos estudios epidemiológicos demuestran que las infecciones de vías respiratorias superiores se asocian con recaídas, por lo que se cree que diferentes tipos de patógenos pueden estimular una respuesta autoinmune a la mielina del SNC en individuos genéticamente susceptibles por la similitud entre los agentes infecciosos y ciertos componentes de la mielina, o por la liberación de proteínas al destruirse los tejidos, lo cual culmina en una enfermedad inflamatoria desmielinizante. (3)

Las lesiones típicas de la EM consisten en placas que varían en tamaño de 1 a 2 mm a varios centímetros. Las lesiones agudas se caracterizan por envainamiento perivenular con células mononucleares, principalmente linfocitos T y macrófagos, que también infiltran la sustancia blanca. Hay autoanticuerpos específicos para mielina que provocan la desmielinización y estimulan los macrófagos y la microglia, que fagocitan los detritus

celulares. A medida que evolucionan las lesiones, proliferan los astrocitos ocasionando gliosis. Los oligodendrocitos sobrevivientes pueden remielinizar parcialmente los axones desnudos. En algunos casos se pueden dañar los axones ocasionando daño neurológico irreversible.

A nivel mundial se estima una incidencia de 1.1 millones de pacientes, que es el doble en mujeres. La edad de inicio es de 20 a 40 años, se presenta de manera más tardía en hombres. Los rangos de presentación han sido reportados entre los 2 años de edad hasta la 8° década de vida. La prevalencia más alta de esclerosis múltiple (250 por cada 100,000 habitantes) es en el norte de Escocia, y rangos similares se encuentran en el norte de Europa, el norte de los Estados Unidos y Canadá. Por el contrario, la prevalencia es baja en Japón (2 por cada 100,000 habitantes), y en otros países asiáticos. En general, la prevalencia incrementa a medida que se aumenta la distancia al ecuador. (1)

La frecuencia de presentación de EM se ha multiplicado en las dos últimas décadas en la población mexicana, hasta alcanzar aproximadamente 20 mil personas afectadas. Actualmente, 15 de cada 100 mil mexicanos padecen esclerosis múltiple, mientras que hace 20 años el cálculo era de 1 por cada 100 mil habitantes. El Segundo Censo de Población y Vivienda 2005, realizado por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), reporta una población total de 103 millones 263 mil 388 personas, lo cual permite calcular que repartidas en todo el territorio mexicano existirían aproximadamente 20 mil personas con EM. Esta cifra de 15 por cada 100 mil habitantes se comporta a niveles constantes en todo México, sin que se registren diferencias significativas por clima o condición económica. (4)

El inicio de la sintomatología en la EM puede ser abrupto o insidioso. Los síntomas iniciales pueden ser: parestesias o hipoestusias 37%, neuritis óptica 36%, diplopia 15%, ataxia 11%, vértigo 6%, fallas vesicales 4%, demencia 2%, parálisis facial 1%, epilepsia 1%. (1)

## SINTOMATOLOGÍA OCULAR

El sistema aferente se puede ver afectado por la presencia de neuritis óptica, por lo que es importante realizar un examen oftalmológico completo donde se incluya el examen de agudeza visual, capacidad visual, campo visual, examen monocular, movimientos, test de

visión de colores, reflejos pupilares, estudio de fondo de ojo y características del nervio óptico.

La neuritis óptica suele ser la manifestación clínica inicial en pacientes jóvenes de 20 a 50 años, manifestándose con disminución de la visión en un periodo de 7 a 10 días, que puede acompañarse de dolor hasta en el 92% de los pacientes. Otras presentaciones no típicas de la neuritis óptica, puede no corresponder con el desarrollo posterior de EM, como son: la presencia de hemorragias retinianas, exudados retinianos, ausencia de dolor, papiledema y alteraciones en la percepción de luz, en estos casos generalmente se demuestra una resonancia magnética normal por lo que es importante descartar otras patologías como enfermedad lúpica, enfermedad de Lyme, sarcoidosis, sífilis, neuropatía óptica de Leber.

La vía visual sensitiva se puede afectar en cualquiera de sus partes, incluyendo quiasma, tractos, radiaciones y corteza estriada. La campimetría puede demostrar diferentes patrones de daño dependiendo de la localización de la lesión desmielinizante.

Se pueden observar también manifestaciones inflamatorias a nivel ocular como uveítis anterior (típicamente granulomatosa), posterior, pars planitis y periflebitis. La inflamación perivascular que ocurre en el SNC también puede manifestarse en la retina y puede servir como un marcador de enfermedad activa.

Las estructuras para el control de la mirada se coordinan en corteza superior y tallo cerebral, participando para la mirada horizontal el núcleo vestibular medial, el núcleo hipogloso adyacente y el cerebelo, y el núcleo vestibular superior medio para la mirada vertical que interconecta con otras estructuras del tallo. Los tractos paramediales del puente también contienen neuronas que son importantes para la integración oculomotora.

Es frecuente encontrar en pacientes con EM nistagmo de diferente manifestación. El nistagmo patológico de la mirada excéntrica indica falla en los integradores neurales finos (probablemente flóculo y amígdalas cerebelares). El nistagmo pendular es especialmente común en la EM por alteraciones en los integradores neurales, usualmente son por alteración en la retroalimentación y puede producirse por el incremento en el tiempo de la conducción de fibras desmielinizadas. Existe una forma poco común de nistagmo pendular en la EM, provocado por convergencia.

Los movimientos sacádicos son desórdenes en las neuronas de pausa, localizadas en el rafé pontino entre el núcleo del abducens, las cuales inhiben y coordinan de esta manera los movimientos sacádicos en la formación retícula paramedia del puente y el mesencéfalo.

Dentro de la exploración de los movimientos sacádicos podemos observar flutter ocular en pacientes con EM, caracterizado por un movimiento horizontal de vaivén sin latencia intersacádica, también se puede observar opsoclonus, que es similar pero con manifestación horizontal y vertical, y el flutter microsacádico con componente binocular .

También podemos observar oftalmoplejias internucleares caracterizadas por daño en el fascículo longitudinal medial (FLM) que provoca limitación del ojo en aducción durante el movimiento conjugado horizontal.

Se han reportado síndromes de uno y medio, desviación oblicua (skew deviation), supresión anómala del reflejo vestíbulo ocular, movimientos de seguimiento alterados, movimientos sacádicos verticales alterados. (5)

## EXÁMENES PARA VALORAR LA VÍA VISUAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Uno de los exámenes utilizados para valorar la función visual de manera más fina que la simple valoración de agudeza visual es la del examen de sensibilidad al contraste. El contraste es la dimensión física que se refiere a la transición luz-obscuridad del borde de un objeto, que delinea su dimensión. La sensibilidad al contraste es la cuantificación de la cantidad de contraste que necesita una persona para percibir un objeto y su alteración se relaciona con dificultad para la realización de actividades visuoespaciales. Su medición es útil en situaciones en las que hay que valorar pérdida visual no identificable con la medición de agudeza visual. Actualmente la cartilla de Pelli-Robson es la más utilizada para este propósito. (6) Sisto et al realizaron un estudio con 22 pacientes portadores de EM con agudeza visual de 20/20 y oftalmológicamente asintomáticos, en el que encontraron que 77.1% de ellos tuvieron alteración de sensibilidad al contraste. (7)

Otro parámetro valioso es la percepción de color. Los primeros pasos involucran la absorción de energía lumínica por fotopigmentos localizados en los segmentos de los conos



y bastones en la retina. Las células horizontales, interneuronas localizadas en la capa plexiforme externa de la retina, hacen conexiones sinápticas con los fotorreceptores y las células bipolares. Las células bipolares llevan señales de los fotorreceptores a las células ganglionares y amacrinas. Son el primer punto de separación de señales a la vía parvocelular (PC), magnocelular (MC) y koniocelular (KC). En el cuerpo geniculado lateral las células ganglionares son diferenciadas a través de su estructura de 12 capas, 4 capas de células PC y 2 de MC. Cada una de las capas tiene una subcapa de células koniocelulares. Posteriormente en la corteza visual primaria en zona V1 los destinos de las vías PC, MC y KC están separadas a través de sus seis capas en las cuales las células PC se proyectan a las capas IVcI, las MC a IVcI, y las KC a las capas I y III. A este nivel las señales de estas vías se mezclan. El daño a áreas corticales occipitales ha sugerido un centro del color en el cerebro humano cuya lesión provocaría ceguera al color (acromatopsia cerebral), aunque otras características visuales como la percepción de movimiento y agudeza visual estén conservadas. (8) Van Diemen et al reportan una incidencia de alteración de percepción al color de 31.8% en pacientes con esclerosis múltiple. (9)

Otro estudio de utilidad en la valoración de la vía visual es la campimetría automatizada. El campo visual se puede describir como una isla de visión rodeada por un mar de oscuridad. No es un plano bidimensional sino una estructura tridimensional semejante a un cono de visión. El lado externo del campo visual se extiende aproximadamente 50° superiormente, 60° nasalmente, 70° inferiormente y 90° temporalmente. La agudeza visual es máxima en el vértice del cono (es decir, en la fóvea) y después disminuye progresivamente hacia la periferia. La mancha ciega está localizada temporalmente entre 10 y 20° y corresponde al nervio óptico. (10) La campimetría estática, que consiste en utilizar un estímulo luminoso en un fondo blanco, se ha convertido en una herramienta eficiente ya que es automatizada y mediante diferentes programas estadísticos permite comparar las respuestas del paciente respecto a un grupo de personas normales. (11) Se ha reportado que 73.1% de pacientes con esclerosis múltiple sin antecedente de neuritis óptica tienen alteraciones campimétricas. (12)

La tomografía de coherencia óptica (OCT) se empezó a utilizar en 1991. Es un estudio en el que se pueden obtener imágenes tridimensionales de alta resolución de la retina, de 5 a 7 micras. Esta imagen se genera de un rayo de luz que escanea la retina, y posteriormente se

miden los ecos de esa luz. La primera vez que se usó OCT en pacientes con EM fue en 1999. Se realizó OCT en 14 pacientes con EM con antecedente de neuritis óptica y se comparó con un grupo control. Se encontró que los pacientes con EM tuvieron una capa de fibras nerviosas (CFN) 46% más delgada que el grupo control. La CFN del ojo contralateral, no afectado por neuritis óptica, fue 26% más delgada en los pacientes con EM que en el grupo control. (13) Los hallazgos de alteraciones en CFN en EM dan pie a varias interrogantes, por ejemplo, si la reducción en la CFN se puede encontrar en todos los pacientes con EM, incluso en etapas tempranas de la enfermedad, y si hay diferencias en la CFN entre los diferentes subtipos de EM. En un estudio realizado por Burkholder et al para comparar la CFN peripapilar y macular y su correlación con la función visual, se encontró que la CFN a nivel peripapilar fue 10 micras más delgada que en el grupo control (9.6%) y el volumen macular, 0.20 mm<sup>3</sup> menor (2.9% menos). Esta relación fue igual para ojos con y sin antecedente de neuritis óptica. La función visual tuvo una relación inversamente proporcional con el volumen macular. (14) Serbecic et al realizaron un estudio con el objetivo de comparar el grosor de la CFN entre pacientes con EM remitente intermitente y secundariamente progresiva encontrando hallazgos muy heterogéneos, desde normal hasta muy disminuida en ambos grupos. Se encontró una correlación del grosor de la CFN con la agudeza visual: a mayor reducción de la CFN, peor agudeza. (15)

## CONCLUSIONES

En vista de que las manifestaciones más frecuentes y evidentes para el diagnóstico de EM son las neurológicas, especialmente hemiplejía, parálisis motoras, rigidez, las manifestaciones oculares pueden pasar desapercibidas cuando no se asocian a alteraciones visuales severas como en una neuritis óptica o parálisis oculomotora. Sin embargo vemos que hay manifestaciones de alteraciones oftalmológicas que se pueden detectar en estadios tempranos de la enfermedad con diferentes tipos de pruebas, reportadas en la literatura internacional; además de signos neurooftalmológicos finos que nos indican daño cerebral como alteración de movimientos sacádicos y de seguimiento, y oftalmoplejías internucleares.

Sería interesante realizar un estudio en pacientes mexicanos con EM para determinar qué hallazgos podemos encontrar en estadios tempranos de la enfermedad, y definir el papel de

estos estudios en el diagnóstico oportuno de daño neurovisual; además de realizar una exploración neurooftalmológica en estos pacientes para buscar intencionadamente signos de daño neurovisual que pudieran pasar desapercibidos en etapas iniciales.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Hauser SL, Goodin DS. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Disease. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill; 2005. p. 2461
2. Vyshkina T, Kalman T. Autoantibodies and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Lab Invest* 2008; 88(8): 796-807
3. Kira J. Etiology of Multiple Sclerosis. En: Munsat TL, ed. *Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*. New York: Demos; 2007. p. 1-2
- 4.- Violante-Villanueva Arturo. Día Internacional contra la Esclerosis Múltiple. 2008. Boletín de prensa 003-08. Esclerosis Múltiple México A.C. <http://emmex-ac.blogspot.com> [10. 02. 2011]
- 5.- Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:111-121.
- 6.- Owsley C. Contrast Sensitivity. *Ophthalmol Clin N Am* 2003; 16: 171 -177
- 7.- Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical Visual Involvement in Multiple Sclerosis: A Study by MRI, VEPs, Frequency-Doubling Perimetry, Standard Perimetry, and Contrast Sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1264 - 1268
- 8.- Adams AJ, Verdon WA, Spivey BE. Color Vision. En: William T, Edward AJ. *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*. Philadelphia:Williams and Wilkins; 2007. 1-15.
- 9.- Van Diemen HA, Lanting P, Koetsier JC, Strijers RL, Van Walbeek HK, Polman CH. Evaluation of the visual system in multiple sclerosis: a comparative study of diagnostic tests. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94(3): 191-195
- 10.- Kanski, J. *Oftalmología Clínica*. Madrid: Elsevier; 2006. p. 212 – 216
- 11.- Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology*. New York: Mosby; 2008 . p. 1128 - 1131
- 12.- Chorazy M, Drozdowski W, Sherkawey N, Mariak Z. Asymptomatic visual field disturbances in multiple sclerosis patients without a history of optic neuritis. *Neurol Neurochirur Pol* 2007; 42(3)223-228
13. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(12): 664 – 675

14. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A et al. Macular Volume Determined by Optical Coherence Tomography as a Measure of Neuronal Loss in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(11): 1366-1372

15. Serbecic N, Aboul – Ehnein F, Beutelspacher S, Graf M, Kircher K, Geitzenauer W, Brannath W. Heterogeneous Pattern of Retinal Nerve Fiber Layer in Multiple Sclerosis. High Resolution Optical Coherence Tomography: Potential Limitations. *Plos One* 2010; 5(11):13877