

MONOGRAFÍAS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Neurooftalmología, neurootología y comorbilidades en EM

MONOGRAFÍAS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Avalado por



Sociedad Española
de Neurología



NEUROOFTALMOLOGÍA, NEUROOTOLOGÍA
Y COMORBILIDADES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Las manifestaciones aquí recogidas no reflejan necesariamente la opinión sustentada por Bayer.

© *Copyright* 2013 de los autores. Monografía XV



grupoacciónmédica

Ríos Rosas, 50. 28003 Madrid

Telf.: 91 536 08 14 • Fax: 91 536 06 07 • Correo electrónico: publicaciones@accionmedica.com

Balcells, 21-25, bajos, oficina 1. 08024 Barcelona

SV: 61/05 - R - CM • ISSN: 1885-5520 • Depósito legal: M-1256-2013

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del *copyright*.

[Consejo Editorial]

Dr. José Carlos Álvarez Cermeño
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Txomin Arbizu Urdiain
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Dr. Rafael Arroyo González
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Dr. Bonaventura Casanova Estruch
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Dr. Óscar Fernández y Fernández
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Dr. Guillermo Izquierdo Ayuso
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. J. Antonio García Merino
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda (Madrid)

Dr. Xavier Montalbán Gairin
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEM-Cat)

Dr. José M.^a Prieto González
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad
Hospital de Basurto. Bilbao

[Sumario]

Neurooftalmología, neurootología y comorbilidades en esclerosis múltiple

La neurooftalmología en la esclerosis múltiple

*Autores: J.R. Ara Callizo, R. Alarcia Alejos, E. García-Martín,
J. Fernández, J. Martín Martínez*

Editores: R. Arroyo González, G. Izquierdo Ayuso 7

La otoneurología en la esclerosis múltiple

Autor: A. Soto Varela

Editores: J.M. Prieto González, X. Montalbán Gairin 35

La comorbilidad en la esclerosis múltiple

Autor: Ó. Fernández y Fernández

Editores: B. Casanova Estruch, A. Rodríguez-Antigüedad 59

[Índice]

{ La neurooftalmología en la esclerosis múltiple }

Autores: José Ramón Ara Callizo¹, Raquel Alarcia Alejos¹,
Elena García-Martín², Javier Fernández², Jesús Martín Martínez¹
Editores: Rafael Arroyo González³, Guillermo Izquierdo Ayuso⁴

¹ Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

² Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

³ Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁴ Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

1/ Introducción

2/ Exploración neurooftalmológica

3/ Afectación del sistema visual aferente

4/ Alteraciones del sistema oculomotor

5/ Algunas aportaciones de la neurooftalmología en la esclerosis múltiple: el papel de la tomografía de coherencia óptica

Bibliografía

Resumen

La patología neurooftalmológica se refiere a la afectación de la vía visual, ya sea a nivel de sus estructuras oftalmológicas o de las neurológicas. Se trata de una patología muy frecuente entre los pacientes con esclerosis múltiple (EM), tanto como manifestación inicial de esta enfermedad como a lo largo de la misma.

Podemos dividir esta patología en dos tipos: la que afecta a la vía visual aferente y la que implica al sistema visual eferente.

Dentro de la primera nos ocuparemos de las enfermedades oculares inflamatorias (uveítis), la neuritis óptica (NO) y las lesiones de las vías nerviosas retroquiasmáticas. Las uveítis son más frecuentes entre los pacientes con EM que en la población general, pero no se correlacionan con el curso clínico de la enfermedad ni con la gravedad de la misma. La NO es la causa más común de pérdida visual aguda unilateral en adultos jóvenes, especialmente en mujeres; suele tener unas características clínicas específicas y una relación muy significativa con la EM. Cuando la NO se presenta como primer evento desmielinizante, la probabilidad global de conversión a EM en el transcurso de los siguientes 15 años es del 50%. Esta probabilidad varía según la presencia o ausencia de otras lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética cerebral y, probablemente, según la presencia o ausencia de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas G en el líquido cefalorraquídeo. Este conocimiento permite iniciar precozmente un tratamiento modificador de la EM en los casos apropiados. En cuanto a las lesiones de las vías nerviosas retroquiasmáticas, es frecuente que pasen desapercibidas si no se hace una búsqueda sistemática, y cuando son sintomáticas suelen deberse a lesiones extensas.

Entre las lesiones que afectan al sistema oculomotor destacan las lesiones de los pares craneales oculomotores, la oftalmoplejia internuclear (OIN) y los trastornos de la fijación. A pesar de que en la EM son frecuentes las lesiones a nivel del tronco cerebral, la lesión aislada de nervios oculomotores es rara, implica más a menudo a los pares VI y III y suele producirse más al inicio que a lo largo de la enfermedad.

La OIN es muy prevalente entre los pacientes con EM y, a diferencia de la causada por patología vascular, es frecuente que sea bilateral.

Entre los trastornos de fijación, también muy prevalentes en la EM, se revisan el nistagmo, la dismetría en los movimientos sacádicos y las intrusiones sacádicas, patologías en las que pueden ensayarse diversos tratamientos cuando son sintomáticas.

Por último, se revisa la aportación que está realizando la tomografía de coherencia óptica en la evaluación y comprensión de la patogenia y las manifestaciones de la EM.

1/ Introducción

La patología neurooftalmológica se origina por afectación de cualquiera de las áreas oculares y neurológicas que tienen que ver con la función visual. Se trata de una patología frecuente en la esclerosis múltiple (EM), de tal forma que ha sido referida como síntoma de inicio en aproximadamente un 30% de los pacientes y hasta en un 70-100% de los casos a lo largo de la enfermedad⁽¹⁾.

La afectación neurooftalmológica más frecuente en la EM la podemos dividir de la siguiente forma:

Afectación de la vía visual aferente:

- Enfermedades inflamatorias oculares (uveítis)
- Neuritis óptica (NO)
- Lesión de las vías nerviosas retroquiasmáticas

Afectación del sistema oculomotor:

- Lesión de nervios oculomotores
- Oftalmoplejía internuclear (OIN)
- Trastornos de la fijación:
 - Nistagmo
 - Dismetría en los movimientos sacádicos
 - Intrusiones sacádicas

Previamente a la revisión de las diferentes modalidades de afectación neurooftalmológica repasaremos los puntos básicos de la exploración neurooftalmológica.

2/ Exploración neurooftalmológica

El diagnóstico de la patología neurooftalmológica se basa en una anamnesis correcta y una exploración dirigida, con un conocimiento suficiente de la anatomía y fisiología del sistema visual y sin olvidarnos de la evaluación neurológica general.

En la exploración específicamente neurooftalmológica se deben examinar de forma consecutiva la agudeza visual (AV), la visión de colores, el campo visual, el fondo de ojo, la función pupilar y la motilidad ocular extrínseca.

Agudeza visual

Valora la función visual central y debe realizarse con la mejor corrección de visión (lejana o cercana según la tabla optométrica que utilicemos). Se mide monocularmente en ambos ojos y, a continuación, binocularmente.

Para valorar la AV en visión de lejos se suele utilizar alguno de los métodos siguientes:

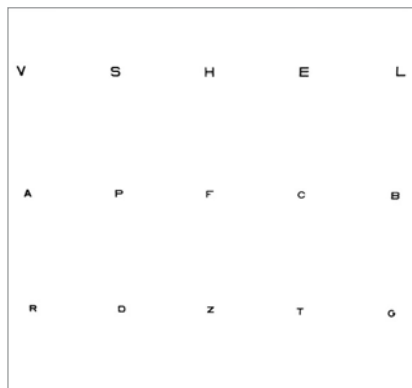


Figura 1. Escala de Snellen.

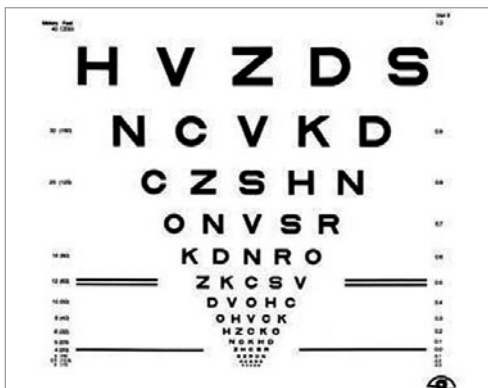


Figura 2. Optotipo logMAR de Bailey-Lovie.



Figura 3. Test de sensibilidad al contraste de Pelli-Robson.

- Escala de Snellen (Figura 1): utiliza 9 letras dispuestas en líneas con un tamaño decreciente. El resultado se expresa en una fracción cuyo numerador corresponde a la distancia a la que está situado el optotipo (normalmente 6 metros o 20 pies) y cuyo denominador equivale a la distancia a la que un sujeto normal lo vería. También se puede expresar de forma decimal, que se obtiene al efectuar la división de la fracción de Snellen (por ejemplo: $20 / 25 = 0,8$).

- Optotipo logMAR de Bailey-Lovie (Figura 2): se usa en pacientes con baja visión, ya que permite monitorizar de un modo más preciso pequeños cambios en la AV.

- Pruebas de sensibilidad al contraste: así como el optotipo de Snellen permite determinar

el mínimo tamaño de una figura de alto contraste que un sujeto puede reconocer, las pruebas de sensibilidad al contraste permiten medir además la detectabilidad de un objeto en función de su contraste. En el test de sensibilidad al contraste de Pelli-Robson (Figura 3) se utilizan letras de tamaño fijo pero con reducción progresiva de contraste. En el test de bajo contraste de Sloan se utilizan diferentes tarjetas con letras grises en fondo blanco que disminuyen de tamaño de arriba abajo, y cada una de las tarjetas tiene un grado decreciente de contraste.

- AV con estenopeico: se realiza en visión de lejos y sirve para valorar si la baja AV se debe a un defecto refractivo o no. Si la AV mejora con el estenopeico, hay un problema refractivo.

- En niños menores de 5 años pueden utilizarse optotipos de dibujos, como el de Pigassou.

Para valorar la AV de cerca, en las consultas de neurología suele emplearse la escala reducida de Snellen, que sitúa el optotipo a 40 cm de distancia de los ojos.

Visión de colores

Existen diversas pruebas que son utilizadas en la práctica clínica pero citaremos sólo las más frecuentemente empleadas:

- Test de Ishihara (Figura 4): consta de una serie de láminas que permiten un rápido cribado en la consulta y es, por ello, el más utilizado. Tiene el inconveniente de que únicamente detecta alteraciones en el eje rojo-verde. No permite distinguir defectos del eje azul-amarillo, que, por otra parte, son mucho menos frecuentes.
- Test de Farnsworth-Munsell 100 Hues (Figura 5): es el test más sensible y permite clasificar el tipo de defecto y su gravedad, pero requiere más tiempo para su aplicación y mayor aprendizaje por parte del examinador. Actualmente se puede hacer con un programa informático (Color Vision Recorder) que facilita su realización.

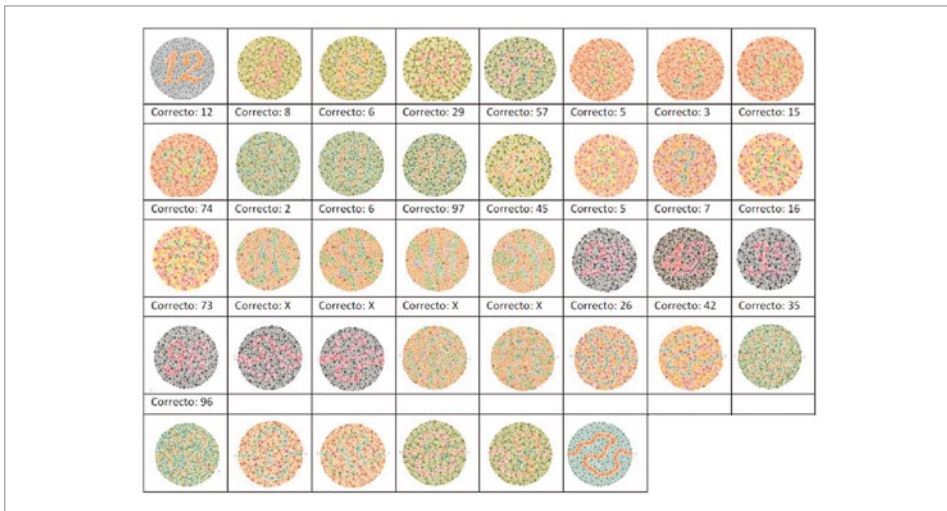


Figura 4. Test de Ishihara.

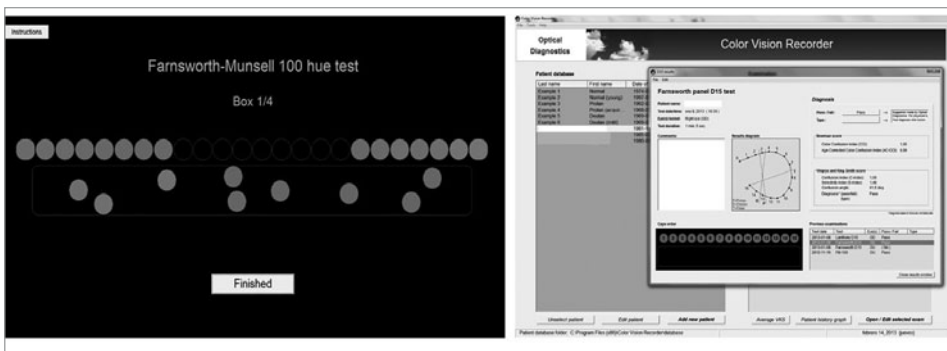


Figura 5. Test de Farnsworth-Munsell 100 Hues.

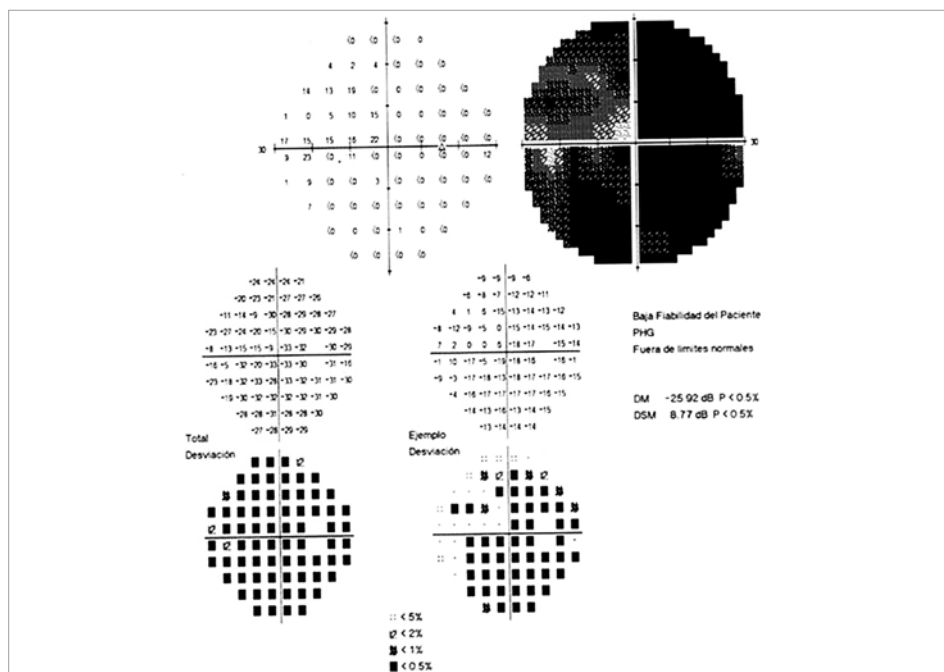


Figura 6. Perimetría automatizada o de umbral (paciente con neuritis óptica aguda).

Campo visual

Las alteraciones del campo visual pueden ser detectadas mediante diferentes técnicas:

- Campimetría por confrontación: situados frente al paciente aproximadamente a un metro de distancia, para explorar su ojo derecho, le indicamos que se tape el izquierdo y le pedimos que mire a nuestro ojo izquierdo. Cerramos nuestro ojo derecho y exploramos los cuatro cuadrantes del campo visual (superior, inferior, temporal y nasal) introduciendo un bolígrafo desde la zona más periférica del cuadrante explorado y comparamos cuándo empieza a verlo el paciente, y cuándo empezamos a verlo nosotros, que debe ser aproximadamente a la vez. Esta prueba permite detectar escotomas absolutos gruesos.
- Campimetría de Goldmann o cinética: se determinan las líneas de isosensibilidad mediante la emisión de estímulos lumínicos en movimiento de igual intensidad. Permite examinar todo el campo visual y es útil en pacientes poco colaboradores, pero la técnica no aporta datos cuantitativos y no es reproducible entre centros.
- Perimetría automatizada o de umbral (**Figura 6**): es la prueba más utilizada actualmente. Utiliza estímulos lumínicos de diferentes intensidades y localizaciones. Se trata de una técnica estandarizada y reproducible que proporciona datos numéricos de los defectos campimétricos. Presenta los inconvenientes de ser más complicada de realizar por el paciente y de requerir una cierta preparación.

Fondo de ojo

Técnicas de exploración:

- **Oftalmoscopia directa:** el oftalmoscopio directo proporciona una imagen ampliada de entre 14 y 16 aumentos. Los oftalmoscopios actuales están dotados de distintos tipos de iluminación, filtros de colores y cristales correctores para el enfoque: la apertura pequeña facilita la visión en pupilas sin dilatar; con el filtro verde se resaltan las estructuras vasculares y las fibras nerviosas; la apertura de hendidura permite comparar el calibre de los vasos. Presenta el inconveniente de que no permite la visualización en medios oculares no transparentes.

- **Oftalmoscopia indirecta:** es la técnica más utilizada por los oftalmólogos y permite la visualización estereoscópica de una imagen panorámica e invertida de la retina. Al igual que el oftalmoscopio directo, presenta varios filtros y formas de iluminación.

- **Biomicroscopia funduscópica:** consiste en un examen funduscópico con una lámpara de hendidura y una lente con o sin contacto. Permite ver cortes a distintos niveles en cualquier zona del segmento posterior y con una gran magnificación.

Con cualquiera de estas técnicas podemos visualizar las principales estructuras del segmento posterior:

- **Papila óptica (Figura 7):** siempre hay que valorar al menos los siguientes aspectos: la nitidez de los límites, el color (normalmente anaranjado), la excavación papilar, la morfología de los vasos, la presencia de hemorragias y exudados y la presencia de pulso venoso. La presencia de pulso venoso espontáneo indica que la presión intracraneal está por debajo de 200 mm H₂O; sin embargo, su ausencia no supone hipertensión intracraneal, puesto que en el 10-20% de los sujetos sanos no existe pulso venoso espontáneo.

- **Vasos:** es importante la valoración de su calibre y los cruces arteriovenosos.
- **Mácula:** interesa especialmente la valoración de su aspecto.

Función pupilar

Distinguiremos dos aspectos: el examen pupilar y las pruebas de colirios.

Exploración pupilar

Es importante realizar este examen antes de la utilización de colirios que puedan modificar su morfología y funcionalidad. Para esta exploración únicamente se necesita una linterna y un pupímetro, o bien una regla milimetrada en su defecto.

El examen incluirá:

- Valoración del tamaño pupilar en visión lejana y condiciones de iluminación

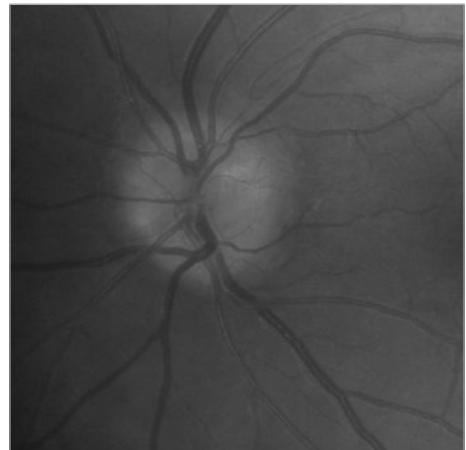


Figura 7. Examen de fondo de ojo (paciente con papilitis).

y oscuridad. En caso de anisocoria, se explora si ésta es mayor en un ambiente iluminado o en la oscuridad, y así podemos determinar la pupila patológica como aquella que se adapta peor a las condiciones de mayor o menor iluminación. Si la anisocoria es mayor en condiciones de oscuridad, probablemente se deba a una afectación simpática y, si es mayor en condiciones de luz, probablemente sea por afectación parasimpática.

- Reflejos pupilares fotomotores directo y consensual.
- Reflejo pupilar a la acomodación o convergencia.
- Exploración de un posible defecto pupilar aferente relativo, o pupila de Marcus Gunn (**Figura 8**). Se realiza en un ambiente de oscuridad utilizando una luz brillante y con el paciente mirando a un objeto distante. La luz se dirige hacia el iris desde abajo, moviéndola de un ojo al otro con un intervalo aproximado de 1 segundo, observando la respuesta pupilar del ojo iluminado. Si existe un defecto pupilar aferente relativo, habrá una amplitud disminuida de la constricción pupilar o incluso una dilatación en el ojo afecto, respecto a la respuesta del ojo sano. La presencia de este signo orienta habitualmente a neuropatía óptica o retinopatía extensa.

Pruebas de colirios

a) En la sospecha de afectación de la vía pupilar eferente simpática, se pueden utilizar:

- Test de la cocaína al 5-10%: la cocaína produce dilatación pupilar en el ojo sano pero no tanto en el afecto, ya que inhibe la recaptación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas.
- Test de la hidroxianfetamina: la instilación ocular de esta sustancia produce dilatación pupilar en el ojo sano. En el caso de lesión de la vía eferente simpática,

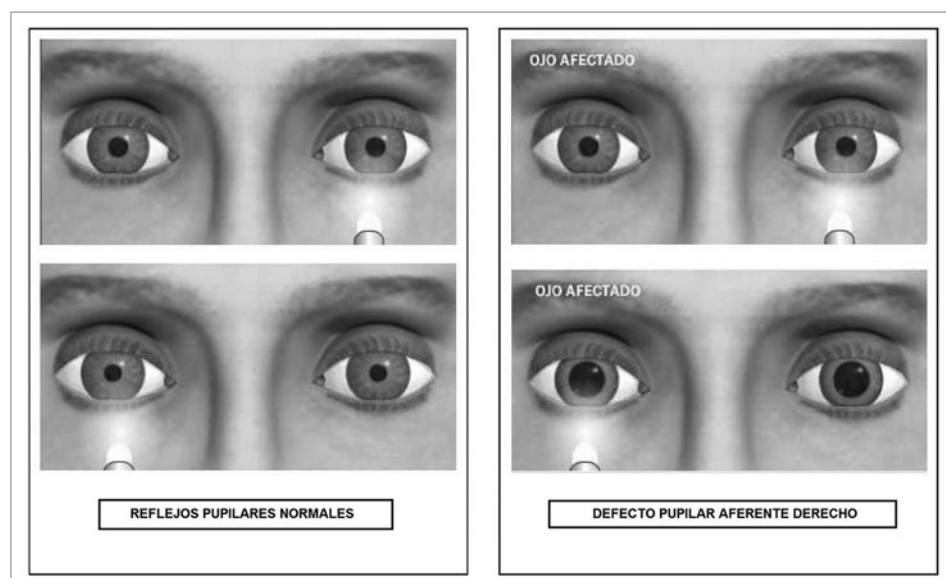


Figura 8. Paciente con defecto pupilar aferente relativo derecho.

produce dilatación si la lesión es preganglionar pero no si es posganglionar, lo que permite delimitar la localización de la lesión. Estas respuestas se deben a que la hidroxianfetamina potencia la liberación de noradrenalina en las terminaciones posganglionares.

- Test de la apraclonidina al 0,5%: la apraclonidina es un agonista directo de receptores α , y provoca midriasis en el ojo con síndrome de Horner (hipersensibilidad por denervación) y un efecto mínimo en el ojo normal, dando lugar a una inversión de la anisocoria.

b) Cuando sospechamos afectación de la vía pupilar eferente parasimpática, se pueden utilizar:

- Test de la pilocarpina al 0,125%: la pilocarpina es un agonista colinérgico de acción directa. Su instilación en el ojo normal a estas bajas concentraciones no produce apenas respuesta en el ojo normal, pero causa una miosis clínicamente significativa en lesiones de la vía pupilar eferente parasimpática por hipersensibilidad por denervación (por ejemplo, pupila de Adie).

- Test de la pilocarpina al 1%: cuando no hay respuesta a la concentración anterior, se utiliza pilocarpina al 1%. Si la pupila midriática no se contrae y la normal sí lo hace, hay que pensar en una pupila dilatada farmacológicamente o en un daño estructural del iris.

Motilidad ocular extrínseca

Habitualmente se realizan las siguientes exploraciones, encaminadas sobre todo al diagnóstico de las diplopías:

Observación en posición primaria de la mirada

Se valora si existe desviación ocular comparando un ojo con el otro: los ojos pueden estar en ortoforia (se mantiene el paralelismo ocular), endotropía (desviación hacia adentro), exotropía (desviación hacia fuera), hipertropía (desviación hacia arriba) o hipotropía (desviación hacia abajo).

También se valora la existencia de posiciones anormales de la cabeza, ya que pueden ser compensatorias de la pérdida del paralelismo ocular.

Cover test

Permite evaluar la presencia y magnitud de desviaciones oculares. Debe realizarse en visión lejana, en visión próxima y en todas las posiciones de la mirada. Consta de los siguientes pasos:

- *Cover test* simple: mientras el paciente mira a un objeto, ocluimos el ojo que parece que fija y observamos el ojo destapado: si hay un movimiento de refijación, ello indica que el ojo ocluido es el fijador y el ojo destapado el desviado. Si no hay movimiento (*cover* negativo), ello quiere decir que no existe desviación o que el ojo está desviado pero no es capaz de fijar.

- *Cover-uncover test*: si no se observan desviaciones al realizar el *cover test* simple, se realiza el *cover-uncover*, que consiste en ocluir un ojo y observar si éste realiza movimiento al destaparlo. Si existe movimiento, ello indica que el ojo se desvió al ocluirlo y, por tanto, que existe una foria.
- *Cover* alterno: es la oclusión alternativa de uno y otro ojo, impidiendo la visión binocular. Muestra la totalidad de la desviación motora.

Exploración de las ducciones, versiones y vergencias

Las ducciones son los movimientos de cada ojo por separado, mientras que las versiones son movimientos conjugados de los ojos en una misma dirección y sentido; se exploran en cada una de las posiciones cardinales de la mirada, y es conveniente evaluar los movimientos de seguimiento y los sacádicos, ya que pueden estar diferentemente afectados. Las vergencias son los movimientos conjugados disyuntivos, acercándose (convergencia) o separándose (divergencia).

Test del cristal rojo

Se coloca delante del ojo derecho del paciente un filtro rojo para facilitar la identificación de las imágenes vistas por cada ojo. Mediante la luz de una linterna o un punto de luz proyectado a 6 metros, se explora, en las distintas posiciones de la mirada, cómo ve el paciente las luces, roja con el ojo derecho y blanca con el izquierdo, y la separación entre las mismas.

Test de Bielschowsky

Se utiliza en las parálisis o paresias del IV par craneal, para averiguar cuál es el músculo parético. Al inclinar la cabeza sobre el hombro del lado afectado, la desviación vertical aumenta, por la paresia del músculo oblicuo superior de ese lado.

Pantalla de Hess-Lancaster

Es una prueba subjetiva y requiere la colaboración del paciente. Se utilizan unas gafas rojo-verde, de manera que, al presentarle un estímulo luminoso rojo, sólo va a percibirlo con el ojo del cristal rojo (generalmente el derecho) y, al presentarle un estímulo verde, lo verá sólo con el ojo del cristal verde, lo que romperá el proceso de fusión y hará que la desviación se manifieste completamente.

Test de Worth

Es una prueba (Figura 9) que nos aporta datos similares a los de la pantalla de Hess-Lancaster sobre fusión y visión binocular, pero resulta más fácil y rápida de realizar en la clínica habitual. Se colocan unas lentes con filtro rojo en el ojo derecho y verde en el ojo izquierdo, y se presentan 4 luces de colores rojo, verde y blanco, tanto en visión lejana como cercana. Su alteración indica que el paciente es incapaz de fusionar las imágenes y, por lo tanto, “ve con un solo ojo a la vez”.

3 / Afectación del sistema visual aferente

Enfermedades inflamatorias oculares (uveítis)

La uveítis consiste en la inflamación del tracto uveal (iris, cuerpos ciliares, coroides) o de las estructuras oculares adyacentes (cuerpo vítreo, esclerótica, retina, nervio óptico). De acuerdo con el grupo internacional de estudio de la uveítis, ésta puede clasificarse, desde un punto de vista anatómico, en uveítis anterior (iritis, iridociclitis, ciclitis anterior), uveítis intermedia (ciclitis posterior, *pars planitis*, hialitis), uveítis posterior (retinitis, coriorretinitis, coroiditis, papilitis) y panuveítis⁽²⁾.

Se sabe que los pacientes con EM tienen mayor riesgo de desarrollar uveítis, con una prevalencia aproximada de entre el 0,6% y el 1,7%^(3,4), y aunque se trata de una frecuencia baja se supone hasta 17 veces más frecuente que en la población general⁽⁵⁾.

Topográficamente puede tratarse tanto de formas posteriores como intermedias y anteriores, sin un claro predominio en este sentido^(5,7).

Los pacientes afectados son habitualmente mujeres jóvenes, con inicio sintomático en cualquier fase de la EM, con cierto predominio bilateral y sin correlación con el curso clínico ni con la gravedad de la EM^(5,6).

El pronóstico visual suele ser favorable, pero suelen ser necesarios los tratamientos con corticoides, midriáticos, inmunosupresores y cirugía⁽⁶⁾. En la actualidad, es creciente el uso de agentes biológicos (anticuerpos monoclonales, interferones [IFN] y otros) para el tratamiento de las uveítis. A este respecto, debe tenerse en cuenta que, así como

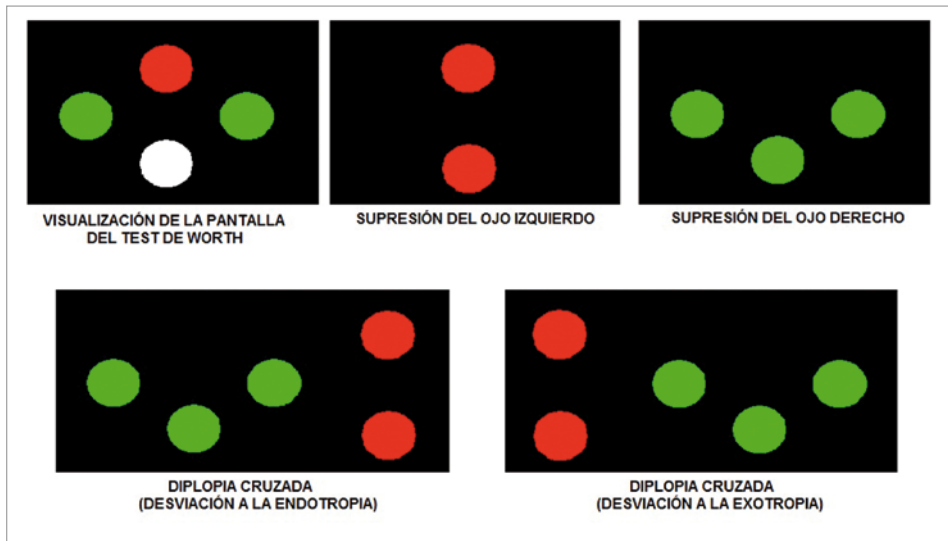


Figura 9. Test de Worth.

algunos de ellos podrían ser beneficiosos en la EM (por ejemplo, el rituximab o el daclizumab), otros, como aquellos que actúan neutralizando la función biológica del factor de necrosis tumoral (infiximab, adalimumab), se han relacionado con enfermedades desmielinizantes, por lo que su uso debería evitarse en estos casos^(8,9).

Neuritis óptica

Introducción

La NO es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del nervio óptico que da lugar a una disminución de la AV generalmente monocular.

Se pueden distinguir cuatro subtipos⁽¹⁰⁾:

- Neuritis retrobulbar: inflamación del nervio óptico por detrás del globo ocular
- Papilitis: inflamación a nivel del disco óptico
- Perineuritis: inflamación de la vaina del nervio óptico respetando el nervio mismo
- Neurorretinitis: se produce un edema concomitante del nervio óptico y de la mácula

De estos cuatro subtipos, los dos primeros, la neuritis retrobulbar y la papilitis, son los que se asocian con EM, y a ellos nos referiremos en esta revisión cuando hablemos de NO. La perineuritis y la neurorretinitis se asocian más frecuentemente con infecciones como la sífilis o procesos inflamatorios como la sarcoidosis.

Epidemiología

La NO es la causa más común de pérdida visual aguda unilateral en adultos jóvenes, especialmente en las mujeres. La incidencia de NO entre poblaciones de alto riesgo para EM es de alrededor de 3 por 100.000 habitantes y año, siendo en otras áreas de alrededor de 1 por 100.000⁽¹¹⁾. En Estados Unidos se han descrito cifras de 5,1 por 100.000 personas-año y una prevalencia de 115 por 100.000 habitantes⁽¹²⁾.

Clínica

La NO suele ser unilateral, aunque también puede afectar a ambos ojos, especialmente en los niños. Se presenta habitualmente con disminución de la AV unilateral de instauración subaguda, alteración en la percepción de los colores, especialmente el rojo, y dolor periocular.

La alteración visual suele empeorar en los primeros días hasta las 2 primeras semanas de evolución y presentar algún grado de mejoría en los primeros 30 días. La AV en el ojo afectado puede variar de 20/20, o mejor visión, a no percibir la luz. Se consigue un grado importante de recuperación a las 4-6 semanas del inicio de los síntomas, pero puede continuar mejorando progresivamente durante el primer año, consiguiéndose una AV de al menos 20/20 en más de 2/3 de los pacientes. El 90% tiene 20/40 o mejor visión al año. Es muy poco frecuente la secuela en la AV por debajo de 20/200 (aproximadamente se da en un 3% de los casos)⁽¹³⁾. No obstante, incluso en pacientes que recuperan una

visión de 20/20, son comunes algunos problemas, como el incremento temporal de los problemas visuales con la elevación de la temperatura corporal (fenómeno de Uhthoff), la percepción alterada del movimiento y de la profundidad, y la disminución de la sensibilidad al contraste.

La mayoría de los pacientes muestran discromatopsia, a menudo no proporcionada con la disminución de la AV. Suele tratarse de defectos mixtos en los colores rojo-verde y azul-amarillo, con predominio de uno de ellos (más frecuentemente de los colores azul-amarillo en la fase aguda, y de los colores rojo-verde a los 6 meses)⁽¹⁴⁾. Una buena forma de examinar las anomalías en la visión de los colores en la consulta consiste en evaluar la saturación de los mismos. En un primer momento, se le pide al paciente que se fije, con el ojo de visión normal, en un objeto rojo y, a continuación, que lo compare con lo que ve con el ojo afecto, de forma que se pueda comprobar la menor intensidad (saturación) con que se aprecia el color con el ojo afecto.

El dolor periocular que se incrementa con los movimientos oculares es muy frecuente y fue descrito en el 92% de los casos en el ensayo para el tratamiento de la NO⁽¹⁵⁾. Suele comenzar junto con la disminución de la AV y recuperarse de forma simultánea.

En relación con las recidivas, en el ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial)⁽¹³⁾ la probabilidad de las mismas al cabo de más de 10 años fue del 24% para los pacientes que no habían convertido a EM, y del 48% para aquellos con EM. Esta probabilidad fue mayor en el grupo tratado con prednisona oral que en el tratado con metilprednisolona intravenosa (i.v.) o con placebo. Sin embargo, no hubo diferencias en la función visual entre los tres grupos al cabo de estos años.

Diagnóstico

En la exploración clínica de los pacientes con NO, además de la confirmación y cuantificación de la sintomatología, obtendremos otros datos que ayudarán al diagnóstico:

- Defecto pupilar aferente relativo: se explora en una habitación oscura utilizando una luz brillante y pidiendo al paciente que mire a un objeto alejado para evitar la acomodación. La luz es dirigida de forma alternante a cada uno de los ojos empleando el mismo tiempo. En condiciones normales, un mismo estímulo debe producir la misma respuesta fotomotora directa. En el caso de la NO, se aprecia una menor respuesta directa a la luz en el ojo afecto. La ausencia de este hallazgo puede indicar una alteración concomitante del otro nervio óptico.
- Alteraciones del campo visual: habitualmente se trata de un escotoma central, pero también pueden darse otros tipos de defectos del campo visual, como defectos difusos, arqueados e incluso altitudinales, estos últimos –sobre todo los altitudinales inferiores– más propios de la neuropatía óptica isquémica anterior. Los defectos del campo visual suelen también tener buena evolución, con un 73% de casos normalizados a los 10 años en el ONTT⁽¹³⁾.
- En el examen de fondo de ojo, la papila se aprecia normal en 2/3 de los casos⁽¹⁵⁾, ya que se trata de neuritis retrobulbares. En el resto de los casos, se trata de papilitis con hiperemia y edema de papila, que, por otra parte, se observan con mayor frecuencia en los niños.

Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, hay diversas pruebas complementarias que pueden aportar datos tanto para el diagnóstico –principalmente en los casos atípicos– como para el pronóstico en relación sobre todo con el riesgo de conversión a EM:

Resonancia magnética cerebral y orbitaria

- Confirmación diagnóstica de la NO. En el estudio orbitario con gadolinio y técnicas de supresión grasa se puede observar engrosamiento y realce con gadolinio del nervio óptico afecto en el 95% de los casos. La extensión longitudinal de la afectación del nervio se correlaciona con el déficit visual y con su pronóstico de recuperación.
- Relación con la EM. La relación de la NO con la EM es reconocida desde hace años. Así, se considera que la NO puede aparecer a lo largo de la evolución de la EM en al menos un 50% de los casos y como forma de comienzo en el 20% de los mismos.

Ante una NO como proceso inicial de afectación del sistema nervioso central (SNC) hay diversos hechos clínicos y datos de pruebas complementarias que nos pueden ayudar a determinar el riesgo de conversión a EM y la necesidad de indicar un tratamiento que pueda diferirlo.

De acuerdo con los datos del ONTT, el riesgo de conversión a EM fue del 30% a los 5 años de seguimiento, del 38% a los 10 años y del 50% a los 15 años⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Sin embargo, el riesgo de conversión se relacionó fuertemente con la presencia de lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética (RM) realizada basalmente: en el seguimiento a 5 años la conversión a EM fue del 16% entre los que no tenían lesiones desmielinizantes en la RM cerebral, y del 51% entre aquellos que tenían 3 o más lesiones en la RM. En el seguimiento a 10 años, las cifras fueron del 22% para los que no tenían lesiones y del 56% para aquellos con 1 o más lesiones en la RM. En los controles a los 15 años, el 25% de los que no presentaron lesiones inicialmente en la RM cerebral desarrollaron EM, frente al 72% de aquéllos con 1 o más lesiones. Otros autores han encontrado resultados parecidos tanto en relación con la NO únicamente⁽¹⁹⁾ como en relación con el síndrome desmielinizante aislado (SDA) en general^(20,21).

Desde un punto de vista clínico, en los mismos trabajos del ONTT también se observó que en aquellos pacientes sin lesiones desmielinizantes en la RM cerebral inicial hubo diversas características que se asociaron con una baja probabilidad de desarrollar EM. Estas características fueron el ser varón, y algunos datos clínicos atípicos de la NO, como la ausencia de percepción a la luz en el ojo afecto, la ausencia de dolor periorbital, y la presencia de edema de papila, hemorragias peripapilares o exudados retinianos en el examen de fondo de ojo.

Estudio del líquido cefalorraquídeo

Aunque la RM es considerada el mejor método para pronosticar la posible conversión a EM en los pacientes con NO de inicio, con frecuencia se discute también la utilidad del análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) como factor pronóstico. Recientemente, Skov *et al.*⁽²²⁾ han realizado un metaanálisis de 10 estudios prospectivos para evaluar el valor predictivo de la presencia de bandas oligoclonales (BOC) de inmunoglobulinas (Ig) G en el LCR de pacientes con NO monocular, y concluyen que, a pesar de la heterogeneidad

de los estudios, en lo que respecta a la metodología de las técnicas utilizadas y también de los pacientes incluidos, el metaanálisis proporciona evidencia de que las BOC pueden tener un alto valor predictivo para el desarrollo de EM, con una sensibilidad media del 88,5%, una especificidad media del 57%, OR medias de 34,2 y un área bajo la curva de 0,82 (excelente). No obstante, el problema radica en si estos resultados son independientes de los hallazgos en la RM, ya que parece ser que el valor pronóstico de las BOC puede desaparecer cuando se ajusta con los hallazgos de la RM^(23,24), si bien hay estudios referidos al SDA en general en los que las BOC de IgG mantienen un valor pronóstico independiente⁽²⁵⁾. La determinación de BOC de IgM puede incrementar este valor predictivo⁽²⁶⁾.

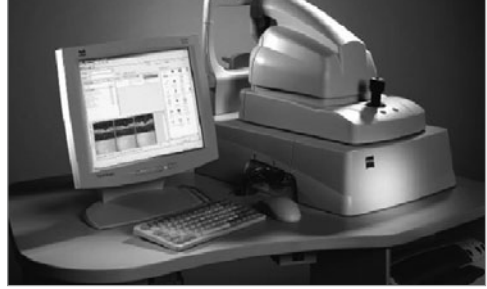


Figura 10. Instrumento de tomografía de coherencia óptica.

Potenciales evocados visuales

El hallazgo típico es un incremento en la latencia de la onda P100 de la respuesta evocada visual, como resultado de la desmielinización del nervio. Su realización puede ayudar en los casos atípicos y en los que se sospecha que no hay un sustrato estructural en la sintomatología referida, así como para detectar lesiones subclínicas.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (TCO) es una técnica de diagnóstico por imagen que proporciona imágenes y medidas del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y del volumen macular (**Figura 10**). El adelgazamiento de la CFNR refleja pérdida de axones de las células ganglionares de la retina, se ha observado en los ojos que han sufrido una NO a partir de los 3-6 meses de haberla padecido y es especialmente severo en el caso de neuromielitis óptica (NMO)⁽²⁷⁾. Esta pérdida axonal se correlaciona con la disfunción visual. Sin embargo, la TCO es poco informativa en los primeros 2-3 meses de la NO debido al proceso inflamatorio local (**Figura 11**).

Determinación de anticuerpos antiaquaporina-4

Su introducción como biomarcador del espectro de enfermedades relacionadas con la NMO puede modificar el manejo a corto y largo plazo de la NO, ya que el tratamiento con altas dosis i.v. de metilprednisolona instaurado en las primeras 48 horas puede reducir la pérdida irreversible de la CFNR⁽²⁸⁾ en estos casos. El establecimiento del diagnóstico permitiría además iniciar precozmente el tratamiento modificador de la enfermedad para disminuir la probabilidad de recaídas.

La determinación de anticuerpos antiaquaporina-4 tiene una especificidad que va del 91% al 100%, y una sensibilidad del 57% al 91%, dependiendo de los diversos métodos utilizados⁽²⁹⁾.

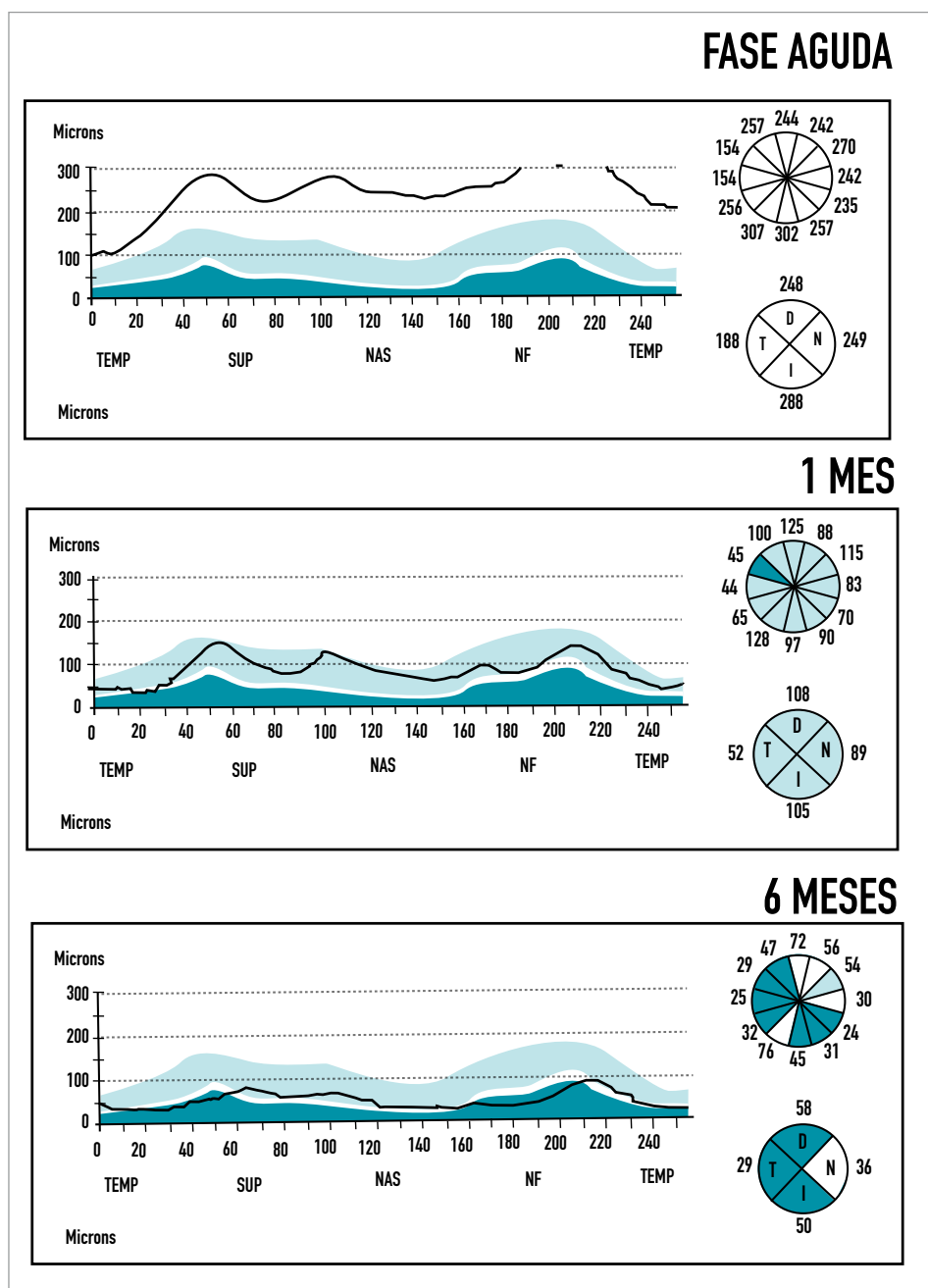


Tabla 1. Datos típicos y atípicos de neuritis óptica

Datos típicos	Datos atípicos
• Adulto menor de 50 años • Pérdida visual aguda o subaguda • Progresión en días hasta 2 semanas • Pérdida visual unilateral • Dolor periocular • Signos de EM • Papila normal o difuminada • Mejoría espontánea después de 2-3 semanas • No empeoramiento tras corticoides	• Edad > 50 años • Pérdida visual brusca • Progresión > 2 semanas • Pérdida visual bilateral • No dolor/Dolor persistente > 2 semanas • Signos de otras enfermedades (no EM) • Edema de papila severo/Hemorragias peripapilares • Sin recuperación > 4 semanas del inicio • Empeoramiento al suspender corticoides • Historia familiar • Historia de neoplasia

Diagnóstico diferencial

Ante una sospecha de NO, hay diversas características clínicas (Tabla 1) que nos deben hacer sospechar otras causas de neuropatía óptica, ya que existen diversas entidades inflamatorias y no inflamatorias que pueden originar afectación del nervio óptico (Tabla 2). Por otra parte, hay otras causas oftalmológicas –como la escleritis posterior, y diversas maculopatías y retinopatías– que pueden simular una NO y causar pérdida visual subaguda.

Algunos de los datos clínicos y complementarios diferenciales que nos pueden ayudar a realizar un correcto diagnóstico entre las entidades más frecuentes en el adulto se muestran en la Tabla 3.

En el caso de la NO ligada a la NMO, se debería especialmente sospechar esta enfermedad cuando se trata de una NO bilateral y grave, o asociada con edema de papila o con lesiones del quiasma o con un escotoma altitudinal, y también, como hemos apuntado anteriormente, cuando la pérdida del espesor de la CFNR medida por la TCO sea especialmente severa y no haya constancia de que el paciente padece EM.

Tabla 2. Causas de neuropatía óptica

Inflamatoria
• Desmielinizante idiopática aislada • Esclerosis múltiple • Neuromielitis óptica • Neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica • Encefalomiелitis diseminada aguda • Enfermedad autoinmune sistémica • Parainfecciosa • Posvacunal • Paraneoplásica • Sarcoidosis
Infecciosa
• Virus: hepatitis, herpes, enterovirus • Sífilis, tuberculosis • Enfermedad de Lyme
Tóxico-metabólica
• Tabaco/Alcohol • Metanol • Medicamentos: anticuerpos monoclonales, sildenafil, amiodarona, etambutol • Déficit vitamínico, especialmente del grupo B
Isquémica
• Neuropatía óptica isquémica anterior • Neuropatía óptica isquémica posterior
Compresiva
• Neoplasias • Otras: aneurisma, abscesos, oftalmopatía distiroidea
Genética
• Neuropatía óptica hereditaria de Leber • Atrofia óptica autosómica dominante de tipo Kjer
Radioterapia

Tabla 3. Características de las neuropatías ópticas más frecuentes

	Neuritis óptica	Neuropatía óptica isquémica no arterítica
Edad	20-50 años	> 50 años
Comienzo	De horas a días	Brusco
Dolor ocular	Presente en > 90% de los pacientes	Presente en < 10%
Fondo de ojo	Normal: 70% de los pacientes Papilitis: 30%	Papilitis (neuropatía óptica isquémica anterior)
RM	Inflamación del nervio óptico Posibles lesiones desmielinizantes cerebrales	Normal
Pronóstico	> 2/3 recuperan a 20/20 o más, en 1 año	Mejoría discreta en el 40%, en meses
	Neuropatía óptica isquémica arterítica	Neuropatía óptica hereditaria de Leber
Edad	> 70 años	25-40 años
Comienzo	Brusco	De semanas a meses Ambos ojos secuencialmente
Dolor ocular	Cefalea	No
Fondo de ojo	Puede ser normal (neuropatía óptica isquémica posterior)	Papila pálida o hiperémica Telangiectasias
RM	Puede haber realce del nervio con gadolinio	Nervio óptico normal
Pronóstico	Malo si hay pérdida de visión	Mejoría discreta en el 30-40%

Tratamiento

Podemos distinguir 2 tipos de actuaciones:

1. Dirigidas a mejorar el curso natural de la NO
2. Dirigidas a reducir las probabilidades de conversión a EM

Dirigidas a mejorar el curso natural de la NO

En los trabajos derivados del ONTT, al iniciar los tratamientos en los primeros 8 días del inicio sintomático, se observó que el grupo de pacientes tratado con metilprednisolona (1 g/día) 3 días, seguido de prednisona oral (1 mg/kg/día) durante 11 días, recuperaba más rápidamente la función visual que con prednisolona oral (1 mg/kg/día) durante 14 días o placebo durante el mismo número de días, aunque el resultado final al año era similar en los tres grupos.

El tratamiento únicamente con prednisona oral no sólo fue ineficaz, sino que además incrementó el riesgo de recidivas de NO.

De igual forma, dada la buena evolución general de las NO y la posibilidad, aunque escasa, de efectos secundarios por el tratamiento, como alteraciones del sueño, trastornos del humor, molestias gástricas, hiperglucemia y empeoramiento de la hipertensión arterial, los autores recomiendan utilizar la pauta de tratamiento

Tabla 4. Tratamientos para reducir la probabilidad de conversión a esclerosis múltiple

Estudio	Población	Tratamientos	EM a 2 años (%)
ETOMS (2001)	308 SDA y RM sugestiva	• IFN-β-1a 22 μg s.c./sem. • Placebo	• IFN-β-1a (34%) • Placebo (45%)
CHAMPS (2001)	383 SDA y > 1 lesión en RM	• IFN-β-1a 30 μg i.m./sem. • Placebo	• IFN-β-1a (21%) • Placebo (39%)
BENEFIT (2006)	468 SDA y >1 lesión en RM	• IFN-β-1b 250 μg s.c./2 días • Placebo	• IFN-β-1b (28%) • Placebo (45%)
PRECISE (2009)	481 SDA y >1 lesión en RM	• AG 20 mg s.c./día • Placebo	• AG (25%) • Placebo (43%)
REFLEX (2012)	517 SDA y >1 lesión en RM	• IFN-β-1a 44 mg s.c., 3/sem. • IFN-β-1a 44 mg s.c./sem. • Placebo	• IFN-β-1a (3/sem.) (20,6%) • IFN-β-1a (1/sem.) (21,6%) • Placebo (37,5%)

AG: acetato de glatirámico; IFN- β : interferón β ; RM: resonancia magnética; SDA: síndrome desmielinizante aislado; sem.: semana

con metilprednisolona i.v. seguido de prednisona oral únicamente cuando la visión en los primeros 8 días de evolución sea menor de 20/40⁽³⁰⁾. Recomendaciones similares, o con altas dosis orales de metilprednisolona, son preconizadas por otros autores⁽³¹⁾.

El uso de otro tipo de tratamientos, específicamente el recambio plasmático, la inmunoadsorción y las Ig i.v., no está claramente establecido y suele plantearse en casos refractarios a los corticoides⁽³¹⁾.

Para reducir las probabilidades de conversión a EM

De acuerdo con los datos iniciales del ONTT⁽³²⁾, los pacientes que fueron tratados con metilprednisolona i.v. seguido de prednisolona oral tuvieron una reducción en el riesgo de conversión a EM en los siguientes 2 años, comparativamente con aquellos que recibieron placebo o prednisona oral únicamente. Se desarrolló EM clínicamente definida en el 7,5% del grupo de metilprednisolona i.v., en el 14,7% del grupo de prednisolona oral y en el 16,7% del grupo placebo. Sin embargo, estas diferencias no se mantuvieron en evaluaciones posteriores, a los 5 y 15 años^(16,18).

A lo largo de estos años, varios ensayos clínicos con IFN- β y acetato de glatirámico (AG) han demostrado la eficacia de estos fármacos para reducir la probabilidad de conversión a EM del SDA (por ejemplo, la NO) cuando presenta características de RM que sugieren un alto riesgo de desarrollarla (Tabla 4).

En nuestro país está autorizada la utilización para esta indicación del IFN- β -1a intramuscular (i.m.), del IFN- β -1a subcutáneo (s.c.), del IFN- β -1b s.c. y del AG s.c.

Neuritis óptica en la edad pediátrica

La afectación en los niños merece un comentario específico, dadas las características especiales que adopta en este grupo de edad.

Suele precederse de un cuadro infeccioso o febril y manifestarse con papilitis. La afectación tiende a ser bilateral y con mayor gravedad inicial, aunque el pronóstico visual es excelente en la mayor parte de los casos. Puede ocurrir como un SDA o en asociación con una disfunción neurológica más amplia, tal como la encefalomielitis diseminada aguda.

Su presentación como síndrome desmielinizante inicial en la EM pediátrica se da con frecuencias parecidas a las del adulto (10-22%). La probabilidad de conversión a EM se ha cifrado en alrededor del 10% a los 10 años y del 20% a los 20 años, aunque hay estudios más recientes con tasas de hasta un 36% de conversión a los 2,4 años de seguimiento. Se han descrito diversos factores que se asocian con una mayor probabilidad de conversión a EM: presencia concomitante de afectación neurológica a otro nivel del SNC, constatación en la RM cerebral de lesiones desmielinizantes extrínsecas a los nervios ópticos, NO recidivante, mayor edad al inicio y presencia de BOC en el LCR.

El tratamiento es muy parecido al del adulto, utilizándose habitualmente metilprednisolona i.v. durante 3-5 días a dosis de 4-30 mg/kg/día (máximo: 1 g), seguido por una pauta descendente con prednisolona oral más prolongada que en el caso del adulto, unas 3-6 semanas, ya que parece que de esta forma se producen menos recidivas. También, como en los adultos, los casos refractarios pueden ser subsidiarios de tratamiento con recambio plasmático e Ig i.v.⁽³¹⁾.

Recomendaciones para el manejo de la neuritis óptica

Ante un paciente con sospecha de NO, se debe confirmar el diagnóstico con la colaboración del oftalmólogo y realizar una RM cerebral para evaluar el riesgo de conversión a EM.

La recomendación de examen de LCR está menos establecida en los casos típicos, pero en caso de realizarla debe practicarse antes de iniciar tratamiento corticoideo.

Si la AV es menor de 20/40, se valorará en cada caso la relación riesgo/beneficio, ya que con el tratamiento únicamente se consigue una aceleración de la mejoría pero sin diferencias significativas en el resultado final. Si se decide el tratamiento, se iniciará precozmente, con altas dosis de metilprednisolona i.v. según la pauta descrita en el ONTT, o bien en dosis de 500-1.000 mg/día oral o i.v. durante 5 días.

En caso de que la RM cerebral muestre 2 o más lesiones desmielinizantes típicas, se debe plantear tratamiento inmunomodulador con IFN- β o AG.

En caso de NO atípica, se deben tener en cuenta las otras posibilidades diagnósticas referidas en el diagnóstico diferencial.

Lesión de las vías nerviosas retroquiasmáticas

En la EM se pueden producir lesiones a cualquier nivel de la sustancia blanca del SNC, y por tanto puede haber afectación del quiasma, de las cintillas ópticas, de las radiaciones ópticas y también del córtex estriado. En los estudios autopsicos es frecuente encontrar afectación de las vías visuales retroquiasmáticas, sobre todo a nivel de las radiaciones ópticas.

Desde un punto de vista clínico, se considera que la presencia de defectos visuales campimétricos homónimos se presenta en alrededor del 1% de los pacientes con EM⁽³³⁾; sin embargo, su frecuencia podría ser mayor, ya que no siempre son sintomáticos. De hecho, en revisiones seriadas llevadas a cabo durante 1 año en los pacientes del ONTT⁽³⁴⁾, casi el 9% tenían déficits campimétricos homónimos, además de otro 5% que mostró déficits bitemporales.

Algunas de las características llamativas en las lesiones sintomáticas de las vías visuales retroquiasmáticas son que suele tratarse de grandes lesiones detectables incluso mediante TAC, que los estudios con potenciales evocados visuales tienen baja sensibilidad para detectar este tipo de lesiones y que habitualmente los déficits visuales tienen una buena evolución.

4 / Alteraciones del sistema oculomotor

Lesión de los nervios oculomotores

La afectación de las vías que intervienen en el control de los movimientos oculares puede manifestarse como diplopía, oscilopsia, sensación de visión borrosa e incluso puede ser definida por el paciente como una sensación de “mareo”, y se debe generalmente a lesiones a nivel del tronco cerebral y del cerebelo.

En la EM se han descrito prácticamente todos los tipos de alteraciones en los movimientos oculares, entre ellos los secundarios a lesiones aisladas de los nervios oculomotores.

A pesar de la frecuencia con la que se afecta el tronco cerebral en la EM, la lesión aislada de nervios craneales es muy rara. En una revisión reciente, los autores comunicaron una frecuencia de afectación de los nervios craneales del 10,4%, y de esta cifra únicamente el 16% correspondía a nervios oculomotores, específicamente el VI y el III⁽³⁵⁾. También ha sido referida de forma ocasional la lesión del IV par craneal. La afectación de los nervios oculomotores es más frecuente como signo de inicio que durante las recaídas, por lo que, dada la edad media en la que suele manifestarse la EM, debemos tener en cuenta esta posibilidad, a pesar de su rareza, en el estudio etiológico de pacientes que debutan con una lesión aislada de pares craneales oculomotores, especialmente por debajo de los 50 años de edad.

Oftalmoplejia internuclear

La OIN se debe a la afectación de las neuronas internucleares que, a través del fascículo longitudinal medial (cintilla longitudinal posterior), conectan el núcleo del VI par craneal con el subnúcleo del músculo recto interno del complejo nuclear del III par craneal contralateral.

El cuadro clínico se caracteriza por un déficit de la aducción del ojo ipsilateral y un nistagmo en abducción del ojo contralateral, manteniéndose habitualmente la aducción en los movimientos de convergencia, ya que en este caso los impulsos enviados a las motoneuronas de los subnúcleos de los músculos rectos internos proceden de y llegan por vías diferentes. La localización de la lesión del fascículo longitudinal medial corresponde al mismo lado que el ojo con debilidad en la aducción.

Las etiologías más frecuente de la OIN son la patología vascular isquémica y la EM⁽³⁶⁾. A diferencia de la primera, en el caso de la EM, es más frecuente la OIN bilateral y en pacientes jóvenes.

El diagnóstico es fácil en los casos con afectación severa, pero puede ser difícil cuando en casos menos graves únicamente se manifiesta por una disminución de la velocidad de aducción, la cual se puede poner de manifiesto mediante oculografía de infrarrojos cuantitativa.

Se considera que la prevalencia de la OIN en los pacientes con EM es del 25%, pero, teniendo en cuenta las dificultades de diagnóstico referidas en los casos menos severos, probablemente estas cifras infraestimen la realidad.

Con menor frecuencia se pueden observar en pacientes con EM cuadros clínicos más ampliados, como el síndrome “del uno y medio” y el síndrome de WEBINO (*wall eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia*).

El síndrome del uno y medio se caracteriza por la parálisis de movimientos horizontales (aducción y abducción) en uno de los ojos y parálisis para la aducción del ojo contralateral manteniendo los de abducción; la convergencia queda habitualmente respetada. La lesión en este caso afectaría a la formación reticular pontina paramediana y/o al núcleo del VI par craneal, con afectación simultánea del fascículo longitudinal medial ipsilateral.

El síndrome de WEBINO se caracteriza por exotropía bilateral en posición primaria de la mirada y OIN bilateral. La convergencia está afectada. La lesión se situaría a nivel mesencefálico, aunque también hay descripciones de este síndrome con lesiones a nivel pontino⁽³⁷⁾.

Trastornos de la fijación

Nistagmo

El nistagmo puede definirse como una oscilación de los ojos rítmica y periódica. Estas oscilaciones pueden ser de igual amplitud y velocidad (nistagmo pendular) o bien constar de una fase lenta inicial, seguida de una fase rápida correctora (nistagmo en resorte). Dentro de este último grupo se incluyen diversas modalidades, como el nistagmo que bate hacia abajo, el nistagmo que bate hacia arriba, el nistagmo alternante periódico y el nistagmo horizontal en posición primaria, entre otros.

Estas dos grandes clases de nistagmo (pendular y en resorte) son frecuentes en los pacientes con EM, ya que su fisiopatología se basa en alteraciones de los integradores neurales que estabilizan la mirada localizados en el tronco cerebral y el cerebelo, lugares donde no pocas veces asientan lesiones desmielinizantes en el curso de la enfermedad.

Clínicamente, cuando el nistagmo es sintomático, puede manifestarse por dificultad visual y oscilopsia.

Diversos fármacos pueden mejorar el nistagmo⁽³⁸⁾. En el nistagmo pendular adquirido se han encontrado mejorías con gabapentina (hasta 2.400 mg al día divididos en tres dosis) y con memantina (20-40 mg al día divididos en dos o tres dosis), pero hay que tener especial precaución con esta última, ya que se han descrito empeoramientos sintomáticos en pacientes con EM⁽³⁹⁾. En el nistagmo que bate hacia abajo se utiliza, en primer lugar, clonazepam (0,5 mg tres veces al día) y si no hay respuesta puede probarse con 3,4-diaminopiridina (10-20 mg cuatro veces al día) o 4-aminopiridina (10 mg tres veces al día); en los casos en que se utilice aminopiridina, debe excluirse la prolongación del intervalo QT. En el nistagmo que bate hacia arriba la indicación es de baclofeno (10 mg tres veces al día), aunque también puede ser eficaz la 4-aminopiridina. Por último, en el caso de un nistagmo alternante periódico, se recomienda utilizar baclofeno (10 mg tres veces al día).

Dismetría en los movimientos sacádicos

La dismetría en los movimientos sacádicos, referida a movimientos sacádicos de amplitud inapropiada, puede verse habitualmente en los pacientes con EM que presentan alteraciones en los movimientos oculares. Puede tratarse tanto de sacadas hipermétricas como hipométricas. Las sacadas hipermétricas serían consecuencia de lesiones a nivel de los núcleos fastigiales posteriores (o del techo), y las sacadas hipométricas se deberían a lesiones del vermis dorsal, ya que éstas son las estructuras cerebrales clave para la precisión de los movimientos sacádicos oculares⁽⁴⁰⁾.

Intrusiones sacádicas

Las más frecuentes son las sacudidas en onda cuadrada, movimientos oculares sacádicos de pequeña amplitud, conjugados, que mueven los ojos fuera del punto de fijación y en unos 200 ms retornan a la posición original. Pueden ocurrir en sujetos sanos, pero habitualmente se deben a lesiones en el cerebelo y el tronco cerebral. Se considera que habría una disfunción de las células de pausa, localizadas en el rafe pontino, entre los núcleos de los VI pares craneales⁽⁴¹⁾.

En caso de precisar tratamiento sintomático, se puede recomendar baclofeno, antiepilépticos e incluso memantina, esta última con las precauciones referidas anteriormente.

5 / Algunas aportaciones de la neurooftalmología en la esclerosis múltiple: el papel de la tomografía de coherencia óptica

La TCO es una técnica de diagnóstico por imagen que proporciona imágenes de cortes transversales de tejidos biológicos –entre ellos, la retina–, con una resolución de menos de 10 micras. Permite así evaluar *in vivo* –y realizar mediciones de un modo objetivo, preciso y reproducible– la CFNR, la cabeza del nervio óptico y la mácula.

Fue inicialmente descrita por Huang *et al.* en 1991, y utilizada por primera vez en pacientes que habían sufrido NO por Parisi *et al.* en 1999. Desde entonces se han producido rápidos avances con mejoras de resolución y velocidad de adquisición de las imágenes. Actualmente se utilizan TCO de dominio tiempo, y TCO de dominio Fourier o espectral, que son 50 veces más rápidas y con mejores resoluciones. En los últimos prototipos incluso se pueden separar las diferentes capas de la retina, aislando así la capa de fibras nerviosas de la retina y la capa de células ganglionares del resto de capas de la retina, lo que se prevé que será más reproducible y específico en la evaluación de patologías como la EM.

Las principales aportaciones de la TCO en la EM se pueden resumir en los siguientes puntos:

- En los pacientes que han sufrido un episodio de NO, la TCO puede detectar adelgazamiento de la CFNR, es decir, pérdida axonal de células ganglionares, que se produce principalmente entre los meses tercero y sexto de evolución. También se aprecia una disminución del volumen macular que implica pérdida de axones y de las propias células ganglionares^(40,42).
- Se ha demostrado una buena relación entre la función visual medida mediante tarjetas con letras de bajo contraste (Sloan) o test de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson), y el grosor de la CFNR⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Además, se ha determinado que existiría un espesor umbral de la CFNR de 75 micras, medido pasados al menos 6 meses después de una NO, por debajo del cual se producen cambios irreversibles, con una menor recuperación visual⁽⁴²⁾.
- La TCO permite detectar una pérdida axonal subclínica en pacientes con AV y campos visuales normales⁽⁴⁶⁾. Estos casos podrían detectarse también mediante tarjetas con letras de bajo contraste (Sloan) o de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson).
- En los ojos de pacientes con EM que no han sufrido NO también se detecta un adelgazamiento de la CFNR, aunque en menor grado que en los ojos de los que han padecido NO. Estos cambios, que son progresivos, probablemente reflejen un efecto general de la enfermedad sobre las neuronas y un componente de degeneración transináptica de lesiones en las vías visuales aferentes retrogeniculadas^(45,47). En este sentido, se ha planteado que el adelgazamiento progresivo de la CFNR, no debido a NO, puede ser análogo a los cambios detectados mediante RM y reflejar en parte la evolución de la enfermedad. Así, se han publicado varios trabajos que demuestran una relación entre el espesor de la CFNR y medidas de atrofia cerebral en la RM^(44,48).
- La relación inversa entre el espesor de la CFNR medido mediante la TCO y la discapacidad medida mediante el EDSS es más controvertida, aunque las mayores correlaciones se han obtenido en ojos de pacientes con EM que no habían sufrido NO⁽⁴⁵⁾.
- La TCO realizada tras un episodio de SDA no permite predecir el riesgo de conversión a EM⁽⁴²⁾.
- La TCO está ayudando a definir grupos de pacientes con EM que podrían tener peor evolución. Así, se ha descrito un fenotipo de pacientes de EM con probable neuropatía retiniana primaria, ya que mostraban un adelgazamiento predominante de la mácula sin correlación con el menor adelgazamiento de la CFNR. Estos pacientes presentaban además un adelgazamiento significativo de las capas nuclear interna y externa, y tenían unas puntuaciones significativamente incrementadas en la escala de severidad de la EM y síntomas oftálmicos atípicos⁽⁴⁹⁾. El mismo grupo ha descrito recientemente un

nuevo fenotipo que se caracteriza por un incremento del espesor de la capa nuclear interna en la TCO con o sin edema macular microcístico acompañante, y que parece asociarse con una mayor actividad inflamatoria de la EM posteriormente (tanto en lo relativo a los brotes como a nuevas lesiones en T2, nuevas lesiones que se realzan con gadolinio y progresión de la discapacidad)⁽⁵⁰⁾.

- En la NMO se describe un mayor adelgazamiento de la CFNR en los pacientes que han presentado NO; sin embargo, con los datos actuales, ello no permite diferenciar entre ambas enfermedades en los casos individuales; no obstante, este hallazgo obligaría a contemplar el diagnóstico de enfermedad de Devic si el paciente no padece EM⁽²⁷⁾.

Todos estos trabajos muestran el papel que está teniendo la TCO en la comprensión patogénica y fisiopatológica tanto de la NO como de la EM, así como en la delimitación clínica de ambos procesos. Actualmente se está introduciendo además como un marcador subrogado en la evaluación de nuevos tratamientos, y se confía en que sus posibilidades en la clínica y en la investigación se incrementarán con nuevos perfeccionamientos de la técnica. No obstante, se deben mantener ciertas precauciones ante la posibilidad de otras patologías oculares concomitantes a la EM (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma) y que también pueden alterar la arquitectura retiniana y dificultar la interpretación de los cambios en la CFNR y el volumen macular⁽⁴²⁾.

Bibliografía

- 1 Del Pino M, Olascoaga J, Arias M. Clínica de la esclerosis múltiple. En: Villoslada P (ed.). Esclerosis Múltiple. Barcelona: Marge Médica Books; 2010. p. 203-18.
- 2 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005; 140: 509-16.
- 3 Bioussé V, Trichet C, Bloch-Michel E, Roullet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. Neurology 1999; 52: 179-81.
- 4 Schmidt S, Wessels L, Augustin A, Klockgether T. Patients with multiple sclerosis and concomitant uveitis/periphlebitis retinae are not distinct from those without intraocular inflammation. J Neurol Sci 2001; 15: 49-53.
- 5 Le Scauff J, Sève P, Renoux C, Broussolle C, Confavreux C, Vukusic S. Uveitis associated with multiple sclerosis. Mult Scler 2008; 14: 415-7.
- 6 Llorenç V, Rey A, Mesquida M, Pelegrín L, Adán A. Uveitis asociadas a enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. Arch Soc Esp Oftalmol 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2012.04.027>.
- 7 Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis-associated uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2004; 12: 137-42.
- 8 Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat JP, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. J Rheumatol 2007; 34: 239-40.
- 9 Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor a therapy. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1255-8.

- 10 Osborne BJ, Vole NJ. Optic neuritis and risk of MS: Differential diagnosis and management. *Clev Clin J Med* 2009; 76: 181-90.
- 11 Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 2039-44.
- 12 Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995; 45: 244-50.
- 13 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.
- 14 Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2278-89.
- 15 Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of acute optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1673-8.
- 16 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.
- 17 Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, King D, Bhatti MT, et al. 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.
- 18 Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis. Final Optic Neuritis Treatment Trial follow-up. *Arch Neurol* 2008; 65: 727-32.
- 19 Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiet KA, Altmann DR, Plant GT, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 156-65.
- 20 Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968-72.
- 21 Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiet KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-17.
- 22 Skov AG, Skov T, Frederiksen JL. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis after optic neuritis: a literature survey. *Mult Scler J* 2011; 7: 404-10.
- 23 Gout O, Bouchareine A, Moulignier A, Deschamps R, Papeix C, Gorochov G, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid analysis at the time of a first demyelinating event. *Mult Scler J* 2011; 17: 164-72.
- 24 Rolak LA, Beck RW, Paty DW, Tourtellotte WW, Whitaker JN, Rudick RA. Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1996; 46: 368-72.
- 25 Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079-83.
- 26 Boscá I, Magraner MJ, Coret F, Alvarez-Cermeño JC, Simó-Castelló M, Villar LM, Casanova B. The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands. *J Neuroimmunol* 2010; 226: 143-6.
- 27 Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 2009; 73: 302-8.
- 28 Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, Hariya T, Omodaka K, Misu T, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1777-85.
- 29 Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. *Neurol Res Int* 2012; 2012: 460825.

- 30 Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Eng J Med* 1992; 326: 581-8.
- 31 Pula JH, MacDonald CJ. Current options for the treatment of optic neuritis. *Clinical Ophthalmology* 2012; 6: 1211-23.
- 32 Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, 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.
- 33 Hawkins K, Behrens M. Homonymous hemianopia in multiple sclerosis with report of bilateral case. *Brit J Ophthal* 1975; 59: 334-7.
- 34 Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Visual field profile of optic neuritis. One-year follow-up in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 946-53.
- 35 Zadro I, Barun B, Habek M, Brinar VV. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 886-8.
- 36 Keane JR. Internuclear ophthalmoplegia. Unusual causes in 114 of 410 patients. *Arch Neurol* 2005; 62: 714-7.
- 37 Beh SC, Frohman EM. WEBINO and the return of The King's Speech. *J Neurol Sci* 2012; 315: 153-5.
- 38 Mehta AR, Kennard C. The pharmacological treatment of acquired nystagmus. *Pract Neurol* 2012; 12: 147-53.
- 39 Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Alegre M, Artieda J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009; 72: 1630-3.
- 40 Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 111-21.
- 41 Graves J, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1409-22.
- 42 Costello F. Evaluating the use of optical coherence tomography in optic neuritis. *Mult Scler Int* 2011; 2011: 148394.
- 43 Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324-32.
- 44 Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA Jr, Galetta KM, Ratchford JN, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 749-60.
- 45 Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 921-32.
- 46 Pueyo V, Ara JR, Almarcegui C, Martin J, Güerri N, García E, et al. Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmologica* 2010; 88: 748-52.
- 47 García-Martin E, Pueyo V, Ara JR, Almarcegui C, Martin J, Pablo L, et al. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J* 2011; 17: 830-7.
- 48 Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, et al. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013; 70: 34-43.
- 49 Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011; 134: 518-33.
- 50 Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 963-72.

[Índice]

{ La otoneurología en la esclerosis múltiple }

Autor: Andrés Soto Varela¹

Editores: José María Prieto González², Xavier Montalbán Gairin³

¹ Unidad de Otoneurología. Servicio de Otorrinolaringología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). Departamento de Dermatología y Otorrinolaringología. Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña)

² Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

³ Unitat de Neuroimmunologia Clínica. Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEM-Cat). Barcelona

1/ Introducción

2/ Síntomas otoneurológicos en pacientes con esclerosis múltiple

3/ Exploración instrumental otoneurológica en la esclerosis múltiple

4/ Tratamiento

5/ Consideración final

Bibliografía

Resumen

La presencia de síntomas otoneurológicos en la esclerosis múltiple (EM) es un hecho frecuente. Estos síntomas son en ocasiones muy similares a los producidos por lesiones de origen laberíntico, por lo que una parte sustancial de este capítulo se refiere a la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial con entidades como el vértigo posicional paroxístico benigno, la enfermedad de Menière o el vértigo migrañoso. Se realiza un repaso de los diferentes perfiles de los síntomas otoneurológicos en la EM, tanto de aquellos que suponen la presencia de vértigo y/o inestabilidad como de los síntomas auditivos.

Se presentan las técnicas exploratorias específicas de la otoneurología. Se exponen de una forma más sucinta las mejor conocidas por los neurólogos, por formar parte ya de la batería de pruebas habituales en el diagnóstico de los pacientes con EM (como los potenciales evocados auditivos), y se incide con mucho mayor detalle en las pruebas equilibrimétricas, mucho menos conocidas fuera del ámbito de las unidades de otoneurología. Se explican los diferentes tipos de nistagmos espontáneos que pueden aparecer en la EM, y que es posible registrar, cuantificar y analizar con métodos de nistagmografía (electronistagmografía y videonistagmografía). Se detallan las características de la posturografía dinámica como prueba útil para analizar el estado funcional del equilibrio del paciente y evaluar el riesgo de caídas, permitiendo una monitorización a lo largo de la evolución de la enfermedad. Y, especialmente, se presentan los todavía poco conocidos potenciales evocados miogénicos vestibulares (cervicales y, especialmente, oculares) como test muy útil para establecer el diagnóstico de EM.

A continuación, se realiza un repaso de las posibilidades terapéuticas específicas para los síntomas otoneurológicos, especialmente para el tratamiento del nistagmo espontáneo. Y se resalta la utilidad de la rehabilitación vestibular, con diferentes sistemas técnicos, para la mejora del equilibrio y la reducción del riesgo de caídas en estos pacientes.

Por último, se finaliza con una reflexión acerca de la necesidad de tener siempre en cuenta la EM en el diagnóstico diferencial de pacientes con patología audiovestibular. Del mismo modo, la aparición de síntomas otoneurológicos en un paciente diagnosticado de EM no debe ser achacada de forma automática a esta enfermedad, sino que es preciso descartar causas diferentes de dichos síntomas, que puedan tener un tratamiento específico.

1 / Introducción

Cuando un paciente acude a nuestra consulta refiriendo que padece vértigo, mareo o inestabilidad, la primera cuestión que nos planteamos es el origen de la sintomatología. Mucho antes de intentar establecer un diagnóstico preciso, tratamos de discernir si estamos ante un vértigo originado en el oído interno (“periférico”) o bien causado por una alteración del sistema nervioso (“central”). Aun con matices, los problemas periféricos suelen corresponderse con patología benigna (cuyo tratamiento corresponde al otorrinolaringólogo), mientras que los centrales (causados por entidades potencialmente más severas) entran dentro del campo de la neurología. Existen una serie de indicios en la anamnesis y en la exploración clínica que nos permiten discernir, con un alto grado de fiabilidad, el origen periférico o central del cuadro, indicios referidos fundamentalmente a las características de la sintomatología y, de una forma especial, a las propiedades del posible nistagmo observado. Estas diferencias –desde luego académicas y en la mayoría de las ocasiones también prácticas– están sistematizadas en la **Tabla 1**.

Por ejemplo, no todos los nistagmos verticales son centrales. Siendo el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) un prototipo de vértigo de origen laberíntico, cuando el conducto semicircular afectado es el superior, se observa en muchas ocasiones un nistagmo vertical puro hacia abajo en las pruebas posicionales de provocación. De un modo similar, en algunas ocasiones las inestabilidades persistentes, que de entrada nos deben hacer pensar en un problema neurológico, pueden tener un origen laberíntico (por ejemplo, en una vestibulotoxicidad tras la administración de antibióticos aminoglucósidos sistémicos).

Algo similar sucede con la hipoacusia y los acúfenos. Aunque la mayoría de ellos están originados en el oído, su presencia en algunas enfermedades neurológicas obliga

Tabla 1. Diferencias en la anamnesis y en la exploración del nistagmo espontáneo, entre vértigo e inestabilidad de origen laberíntico vs. central

		Origen laberíntico	Origen central
Debut del síntoma		Brusco	Progresivo
Duración		Breve	Prolongada
Recuperación		Rápida	Lenta
Síntomas vegetativos		Severos	Moderados o ausentes
Sensación de movimiento		Importante	Leve
Desequilibrio		Leve	Severo
Síntomas auditivos		Frecuentes	Raros
Síntomas neurológicos		Ausentes	Frecuentes
Nistagmo	Forma	Horizontorrotatorio	Variable
	Dirección	Constante	Variable
	Fijación de la mirada	Disminuye	No disminuye

en muchas ocasiones a realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo. Los datos exploratorios y la audiometría tonal liminar permiten diferenciar sin excesiva dificultad aquellos síntomas auditivos originados en el oído externo y/o medio (que ocasionan una hipoacusia de transmisión) de los provocados por enfermedades del oído interno, del nervio auditivo y/o de las vías auditivas centrales (detectándose, en estos casos, una hipoacusia de percepción). Sin embargo, la discriminación entre un origen coclear y una causa central no siempre es sencilla, precisándose en ocasiones la realización de pruebas por imagen o de estudios electrofisiológicos complejos (potenciales evocados auditivos de latencia media o corticales) para establecer un diagnóstico. De hecho, se ha comunicado que entre un 4% y un 10% de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) presentan hipoacusia neurosensorial^(1,2).

Estas dificultades diagnósticas están especialmente presentes en los pacientes con EM, fundamentalmente por dos motivos:

- Los síntomas otoneurológicos que aparecen en pacientes con EM y que se deben a su enfermedad son muchas veces indistinguibles de los ocasionados por problemas laberínticos (sean éstos cocleares o vestibulares). Si el diagnóstico de EM era conocido previamente a la aparición de los síntomas, no es difícil responsabilizar a la enfermedad de los mismos; pero, cuando son éstos los síntomas de debut, no es raro que se llegue al diagnóstico definitivo tras haber establecido previamente otros diagnósticos erróneos (enfermedad de Menière o VPPB, por ejemplo) y experimentado el fracaso de algún tratamiento.

- El hecho de que un paciente padezca EM no excluye la posibilidad de que pueda sufrir también una alteración laberíntica. Algunas entidades (como el VPPB) presentan una alta prevalencia en la población general, con lo cual no es rara su aparición en pacientes con EM. A diferencia del punto anterior (el diagnóstico de la enfermedad desmielinizante se puede retrasar por el aspecto “periférico” de la sintomatología), en otros casos puede suceder lo contrario: la resolución de un VPPB con maniobras de reposición canalicular se retrasa en ciertos pacientes, al haber atribuido sus síntomas a la EM, sin haber sido capaces de detectar el verdadero origen de los síntomas.

Por todo lo anteriormente expuesto, centraremos este capítulo en realizar una revisión de los síntomas otoneurológicos que pueden presentar los pacientes con EM, planteando en cada uno de ellos el diagnóstico diferencial que debe establecerse con entidades de origen laberíntico y con una sintomatología similar. Presentaremos a continuación las diferentes pruebas que se pueden realizar para tratar de objetivar, registrar y cuantificar estos síntomas, ayudando al diagnóstico diferencial antes planteado. Y revisaremos, por último, el enfoque terapéutico desde el campo del otoneurólogo, mostrando aquellos tratamientos que pueden ayudar y complementar al específico de la EM.

2 / Síntomas otoneurológicos en pacientes con esclerosis múltiple

A continuación, procederemos a exponer los diferentes perfiles con los cuales los síntomas otoneurológicos pueden manifestarse en los pacientes con EM.

Vértigo

La sensación de vértigo es relativamente frecuente en los pacientes diagnosticados de EM. Según algunos autores⁽³⁾, está presente en porcentajes que rondan el 70%. Con una cierta frecuencia, es el primer síntoma de la enfermedad y lo que lleva, por tanto, a establecer el diagnóstico⁽³⁾. El vértigo, entendido como una falsa sensación de movimiento (del entorno con respecto al paciente o bien del paciente con respecto al entorno) puede aparecer en estos pacientes con varios perfiles clínicos, cada uno de los cuales obliga a establecer el diagnóstico diferencial con entidades distintas.

Vértigo posicional

Se ha comunicado la presencia clínica de vértigo posicional en pacientes con EM, parece ser que en relación fundamentalmente con la presencia de placas escleróticas en el pedúnculo cerebeloso superior⁽⁴⁾. En estos casos, el paciente refiere sufrir crisis breves de vértigo (habitualmente, de una duración menor de un minuto), que se desencadenan con cambios de posición de la cabeza. El diagnóstico diferencial se plantea entonces con el VPPB, la entidad de origen laberíntico que con más frecuencia ocasiona vértigo⁽⁵⁾, con una prevalencia de 10,7-64 por 100.000 habitantes⁽⁶⁾ y una prevalencia a lo largo de la vida de un 2,4% en la población general⁽⁷⁾. El VPPB está ocasionado por el desplazamiento de un grupo de otoconias desde la mácula del utrículo a uno de los conductos semicirculares (con más frecuencia, el posterior). El diagnóstico es estrictamente clínico, mediante la realización de las pruebas posicionales de provocación:

- Test de Dix y Hallpike, para el VPPB de los conductos semicirculares posterior y superior (**Figura 1**).
- Test de McClure o rotación cefálica, para el VPPB del conducto semicircular horizontal (**Figura 2**).
- Test de hiperextensión cefálica, para el VPPB del conducto semicircular superior (**Figura 3**).

La observación del nistagmo característico nos permite establecer el diagnóstico. En la **Tabla 2** están reflejadas las características del nistagmo provocado por la afectación de cada uno de los conductos.

El tratamiento del VPPB consiste en la reconducción de las otoconias hacia el utrículo, mediante alguna de las diferentes maniobras de reposición canalicular, que difieren en función del conducto semicircular afectado:

- Para el VPPB del conducto semicircular posterior: maniobras de Epley (**Figura 4**), de Semont (**Figura 5**) o alguna de sus derivadas.
- Para el VPPB del conducto semicircular horizontal: maniobras de Lempert (**Figura 6**), de decúbito lateral forzado, etc.
- Para el VPPB del conducto semicircular superior: maniobras de Epley, de Semont o de Yacovino (**Figura 7**).

Con estas maniobras, se consigue la resolución del cuadro en un porcentaje alto de enfermos (que supera el 90%). Las recurrencias son relativamente frecuentes, afectando aproximadamente a un 25% de los pacientes; suceden mayoritariamente en los primeros 18 meses tras el diagnóstico inicial. Su tratamiento se basa también en las

maniobras de reposición canalicular, aunque las probabilidades de éxito son algo menores en estos casos.

Son dos los hechos que nos deben hacer sospechar la posibilidad del un origen central de la sintomatología en un paciente con un vértigo posicional:

- La presencia de algún dato atípico en el nistagmo observado en las pruebas de provocación: dirección cambiante al repetir la exploración, duración excesiva (más allá de un minuto), nistagmo de dirección inexplicable por la afectación de algún conducto... En la **Figura 8** puede observarse el registro videonistagmográfico de un paciente con vértigo posicional por EM. Se trata de un nistagmo vertical hacia abajo (*downbeating*) puro (sin

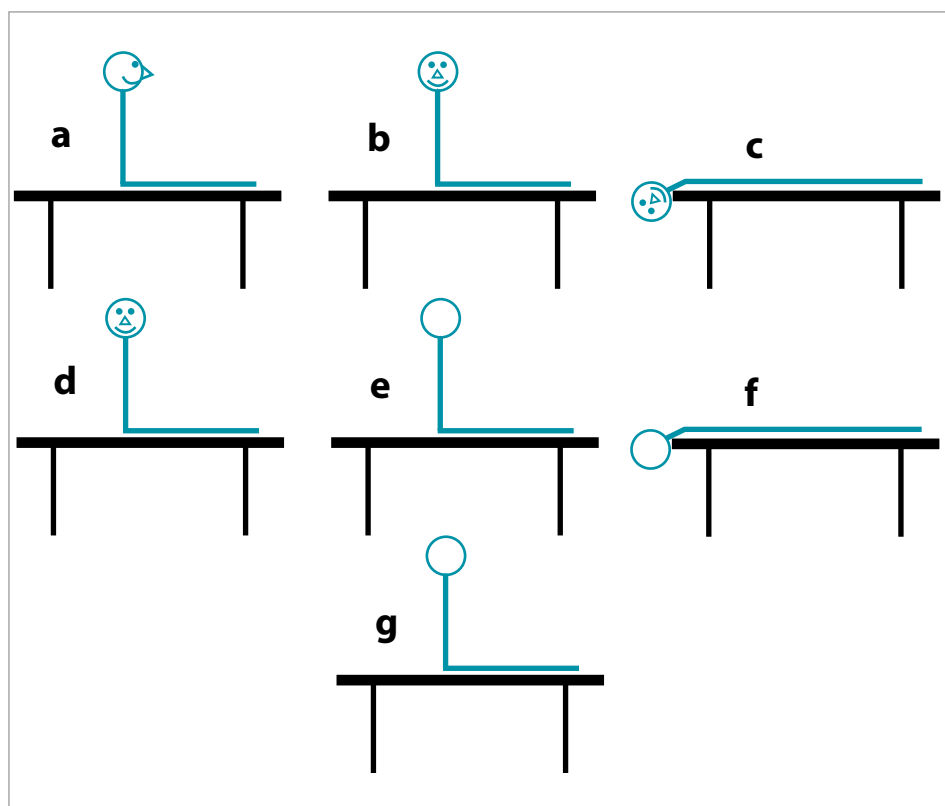


Figura 1. Test de Dix y Hallpike. **a)** Paciente sentado en una camilla, con la cabeza mirando al frente. **b)** Giramos la cabeza aproximadamente 45° hacia uno de los dos lados (en este caso, hacia la derecha). **c)** Manteniendo esta posición de la cabeza con respecto al tronco, lo acostamos bruscamente, de tal modo que la cabeza quede aproximadamente 20° por debajo de la horizontal; observamos las características del nistagmo (si aparece) y mantenemos esta posición durante, al menos, 30 segundos. **d)** Incorporamos al paciente bruscamente. **e)** Giramos la cabeza hacia la izquierda, de tal modo que quede rotada aproximadamente 45° hacia ese lado. **f)** Acostamos bruscamente al paciente con la cabeza girada a la izquierda, de modo que quede aproximadamente 20° por debajo de la horizontal; de nuevo, observamos el nistagmo, si aparece, y mantenemos esta posición durante, al menos, 30 segundos. **g)** Por último, incorporamos bruscamente al paciente.

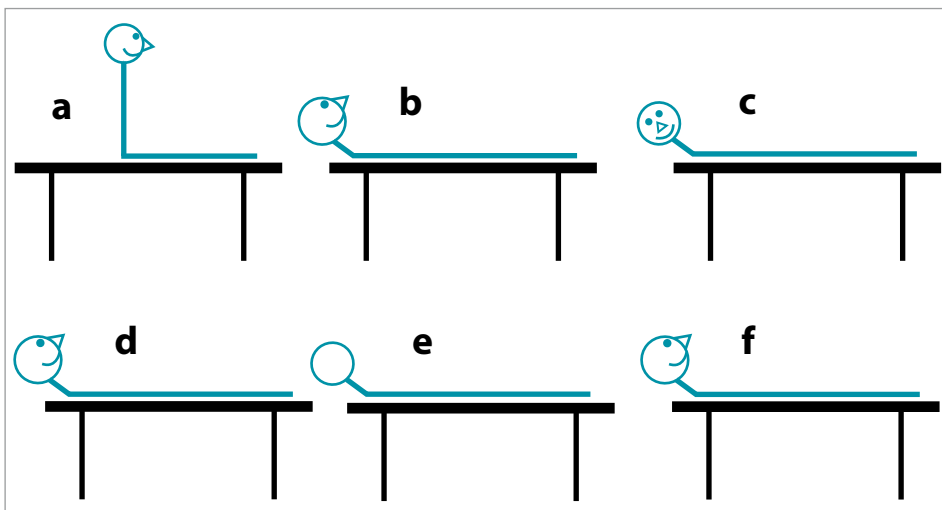


Figura 2. Test de McClure o de rotación cefálica. **a)** Paciente sentado en una camilla, con la cabeza mirando al frente. **b)** Acostamos al paciente en decúbito supino, pero con la cabeza elevada aproximadamente 20° sobre la horizontal. **c)** Manteniendo esta elevación de la cabeza, la giramos 90° hacia uno de los lados (en este caso, el derecho); observamos el nistagmo (si aparece) y mantenemos esta posición durante, al menos, 30 segundos. **d)** Giramos la cabeza 90° a la izquierda, de tal manera que quede en decúbito supino (manteniendo siempre la inclinación de 20° sobre la horizontal). **e)** Giramos la cabeza 90° hacia la izquierda; observamos el nistagmo (si aparece) y mantenemos esta posición durante, al menos, 30 segundos. **f)** Giramos la cabeza 90° hacia la derecha, hasta dejarla en decúbito supino.

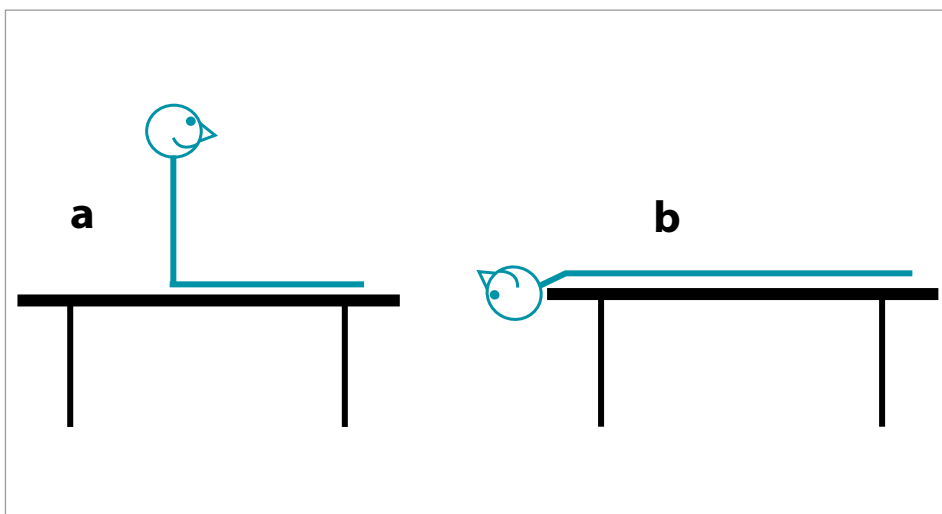


Figura 3. Test de hiperextensión cefálica. **a)** Paciente sentado en una camilla, mirando al frente. **b)** De forma lenta, lo acostamos en decúbito supino, con hiperextensión máxima del cuello; observamos el nistagmo (si aparece) y mantenemos esta posición durante, al menos, 30 segundos.

Tabla 2. Características del nistagmo en el VPPB, en función del oído y del conducto afectado

		VPPB del oído derecho	VPPB del oído izquierdo
Conducto semicircular posterior		Rotatorio <i>antihorario</i> y vertical hacia <i>arriba</i>	Rotatorio <i>horario</i> y vertical hacia <i>arriba</i>
Conducto semicircular superior		Rotatorio <i>horario</i> y vertical hacia <i>abajo</i>	Rotatorio <i>antihorario</i> y vertical hacia <i>abajo</i>
Conducto semicircular horizontal	Conductolitiasis	<i>Horizontal puro geotrópico bilateral</i> (a la derecha, con la cabeza girada a la derecha; a la izquierda, con la cabeza girada a la izquierda). Más intenso, el nistagmo hacia la derecha	<i>Horizontal puro geotrópico bilateral</i> (a la derecha, con la cabeza girada a la derecha; a la izquierda, con la cabeza girada a la izquierda). Más intenso, el nistagmo hacia la izquierda
	Cupulolitiasis	<i>Horizontal puro ageotrópico bilateral</i> (a la izquierda, con la cabeza girada a la derecha; a la derecha, con la cabeza girada a la izquierda). Más intenso, el nistagmo hacia la derecha	<i>Horizontal puro ageotrópico bilateral</i> (a la izquierda, con la cabeza girada a la derecha; a la derecha, con la cabeza girada a la izquierda). Más intenso, el nistagmo hacia la izquierda

Ageotrópico: nistagmo horizontal puro que se aleja del suelo (bate hacia el oído que está más alto en el momento de la exploración); geotrópico: nistagmo horizontal puro que bate hacia el suelo (hacia el oído que está más bajo en el momento de la exploración); VPPB: vértigo posicional paroxístico benigno

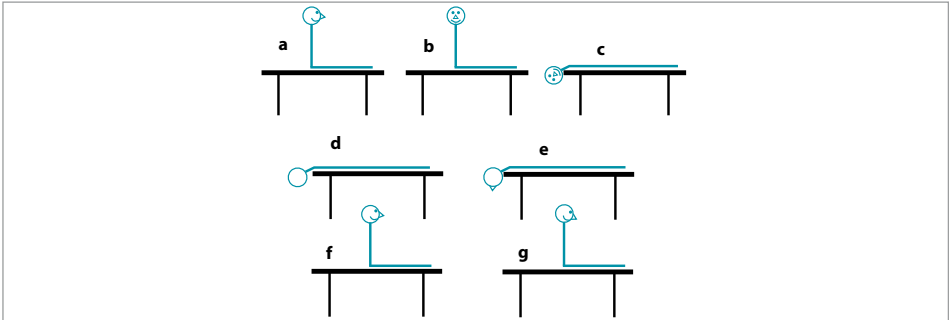


Figura 4. Maniobra de Epley del lado derecho. **a)** Paciente sentado en una camilla, con la cabeza mirando al frente. **b)** Giramos la cabeza aproximadamente 45° hacia la derecha. **c)** Manteniendo esta posición de la cabeza con respecto al tronco, lo acostamos bruscamente, de tal modo que la cabeza quede aproximadamente 20° por debajo de la horizontal; mantenemos esta posición hasta que desaparezca el nistagmo o, al menos, durante 30 segundos. **d)** Giramos la cabeza 90° hacia la izquierda, de tal modo que quede rotada 45° a la izquierda, con respecto al decúbito supino; mantenemos esta posición hasta que cese el nistagmo (si aparece) o, al menos, durante 30 segundos. **e)** Giramos la cabeza y el tronco, en bloque, otros 90° a la izquierda, de tal modo que la cabeza quede rotada 135° a la izquierda con respecto al decúbito supino; mantenemos esta posición hasta que cese el nistagmo (si aparece) o durante, al menos, 30 segundos. **f)** Incorporamos al paciente hasta la posición inicial (con la cabeza mirando al frente). **g)** Con el paciente sentado, flexionamos la cabeza aproximadamente 20°.

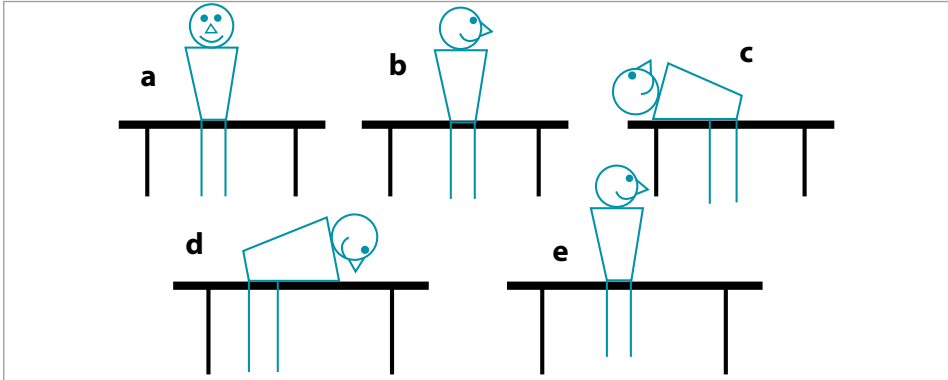


Figura 5. Maniobra de Semont del lado derecho. **a)** Paciente sentado en el centro de la camilla, con las piernas colgando. **b)** Giramos la cabeza 45° hacia el lado izquierdo. **c)** Sin modificar la posición de la cabeza con respecto al tronco, acostamos bruscamente al paciente sobre el lado derecho; mantenemos esta posición 4 minutos. **d)** Sin modificar la posición de la cabeza con respecto al tronco, giramos bruscamente al paciente 180°, de modo que quede acostado sobre el lado izquierdo; mantenemos esta posición otros 4 minutos. **e)** Incorporamos lentamente al paciente.

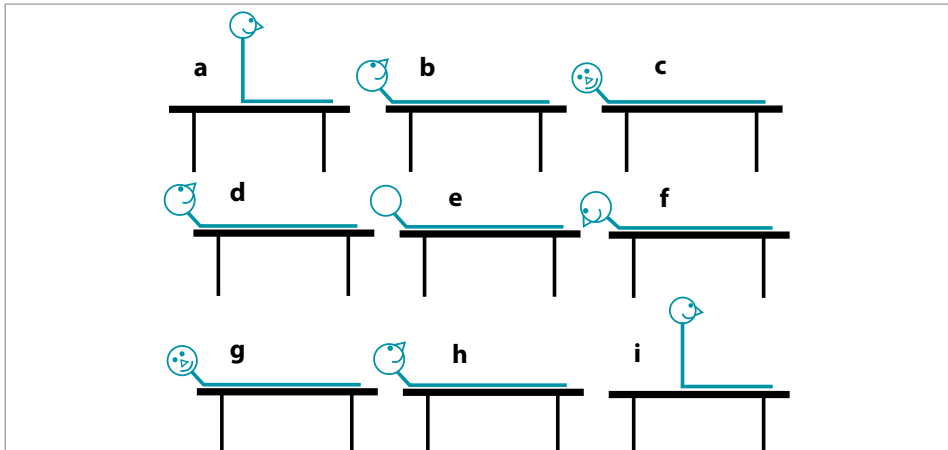


Figura 6. Maniobra de Lempert del lado derecho. **a)** Paciente sentado en una camilla, con la cabeza mirando al frente. **b)** Acostamos al paciente en decúbito supino, pero con la cabeza elevada aproximadamente 20° sobre la horizontal. **c)** Manteniendo esta elevación de la cabeza, la giramos 90° hacia el lado derecho; no modificamos esta posición hasta que cese el nistagmo o hasta que transcurran, al menos, 30 segundos. **d)** Giramos la cabeza 90° a la izquierda, de tal manera que quede en decúbito supino (manteniendo siempre la inclinación de 20° sobre la horizontal). **e)** Giramos la cabeza y el tronco 90° hacia la izquierda; no modificamos esta posición hasta que cese el nistagmo o transcurran, al menos, 30 segundos. **f)** Giramos la cabeza y el tronco otros 90° hacia la izquierda, hasta dejarla en decúbito prono; no modificamos esta posición hasta que cese el nistagmo o transcurran, al menos, 30 segundos. **g)** Giramos de nuevo la cabeza y el tronco 90° hacia la izquierda, hasta que quede en decúbito lateral derecho. **h)** Giramos una vez más la cabeza y el tronco 90° hacia la izquierda, hasta que quede en decúbito supino. **i)** Incorporamos al paciente hasta la posición inicial.

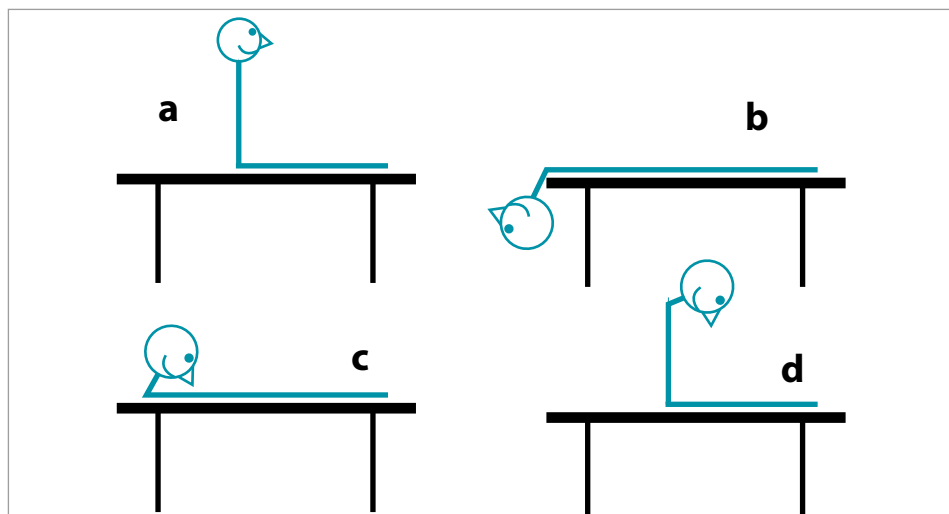


Figura 7. Maniobra de Yacovino. **a)** Paciente sentado en una camilla, mirando al frente. **b)** De forma lenta, lo acostamos en decúbito supino, con hiperextensión máxima del cuello; mantenemos esta posición hasta que cese el nistagmo o, al menos, 30 segundos. **c)** Mientras el paciente sigue acostado, realizamos de forma lenta una flexión máxima del cuello; mantenemos esta posición durante, al menos, 30 segundos. **d)** Incorporamos lentamente al paciente, manteniendo la flexión máxima del cuello; no se modifica la posición en, al menos, 30 segundos.

componente rotatorio) y de larga duración, que desaparece cuando se incorpora el paciente (pero sin invertirse, que sería lo esperable en un VPPB).

- La mala respuesta a las maniobras terapéuticas. No todos los VPPB se resuelven de forma sencilla con maniobras, pero, cuando tras la repetición reiterada de las mismas no se consigue la desaparición de la sintomatología, es obligado descartar una causa central del vértigo posicional.

Quizás el caso que más se presta a confusión es el VPPB del conducto semicircular superior. Es el que menos frecuentemente se afecta de los tres conductos, y las características del nistagmo que se observa en estos casos (vertical hacia abajo, a veces con un componente rotatorio poco evidente) pueden hacer sospechar inicialmente la posibilidad de hallarnos ante un vértigo posicional central. Existen algunos pacientes, como el ya mostrado en la **Figura 8**, en los cuales las características clínicas del nistagmo no permiten diferenciar las dos situaciones (VPPB del conducto semicircular superior *vs.* vértigo posicional central). Es más, hasta hace pocos años, el hecho de detectar en un test de Dix y Hallpike un nistagmo vertical hacia abajo era indicación automática para la realización de una prueba por imagen. En la actualidad, en estas circunstancias, sólo cuando la respuesta a las maniobras de reposición canalicular no es satisfactoria deberíamos solicitar estudios que nos permitiesen descartar un origen central de la clínica.

En cualquier caso, el hecho de padecer una EM no excluye la posibilidad de sufrir simultáneamente un VPPB, dada la elevada prevalencia de este último. Por ello, ante una clínica sugestiva de vértigo posicional en un paciente con EM, no debe obviarse nunca la

realización de pruebas posicionales de provocación y, si éstas son positivas, de las correspondientes maniobras de reconducción canalicular.

Vértigo espontáneo recurrente con hipoacusia

Algunos pacientes con EM presentan episodios repetidos de vértigo franco, de duración variable (entre varios minutos y algunas horas), sin factores desencadenantes evidentes. Se acompañan estos episodios de síntomas auditivos uni- o bilaterales (hipoacusia, acúfenos y/o sensación de taponamiento auditivo) precediendo o superponiéndose a la sensación de vértigo. La anamnesis es, *a priori*, indistinguible de la de la enfermedad de Menière, provocada ésta por un incremento de presión de la endolinfa en el oído interno. El diagnóstico diferencial entre una y otra habitualmente no es sencillo y se llega al mismo por alguno de los siguientes motivos:

- La hipoacusia de la enfermedad de Menière sigue habitualmente un patrón muy característico, con una caída inicial en las frecuencias graves (que puede ser de transmisión en los primeros momentos de la enfermedad, transformándose a continuación en una hipoacusia perceptiva). Con la repetición de las crisis, se convierte en una hipoacusia neurosensorial que afecta a todas las frecuencias, siendo muy característica la fluctuación auditiva entre las crisis (a veces, incluso con recuperación completa transitoria). En los

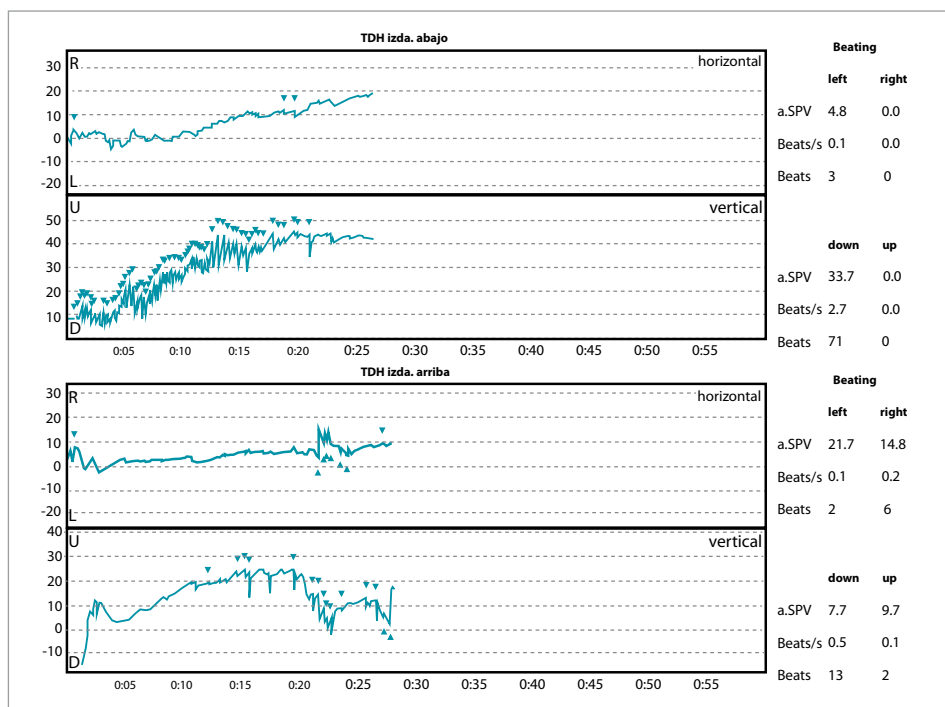


Figura 8. Nistagmo posicional (vertical hacia abajo, sin componente rotatorio), en la posición izquierda del test de Dix y Hallpike, en un paciente con esclerosis múltiple. Registro propio.

pacientes con EM, es frecuente que la hipoacusia presente un patrón diferente (caída en las frecuencias agudas, normalidad audiométrica en presencia de síntomas auditivos, caída en las frecuencias graves y agudas con conservación de las medias...), lo cual nos puede hacer sospechar que no se trate realmente de una enfermedad de Menière.

- En sentido estricto, el diagnóstico de enfermedad de Menière –siguiendo los criterios de la Academia Americana de Otorrinolaringología– exige (literalmente) la “exclusión de otras causas” de la sintomatología. Esta exclusión debería suponer la realización de una prueba por imagen encefálica, mediante la cual podríamos detectar si se trata, por ejemplo, de una EM. En cualquier caso, la realización de una resonancia magnética (RM) encefálica es inexcusable en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Menière y mala respuesta al tratamiento farmacológico (especialmente, antes de optar por un tratamiento potencialmente destructivo de la función laberíntica, como la instilación de gentamicina transtimpánica o un abordaje quirúrgico).

Vértigo espontáneo recurrente sin hipocusia

En ocasiones, las crisis recurrentes de vértigo que pueden aparecer en pacientes con EM no se acompañan de síntomas auditivos. El diagnóstico diferencial debe establecerse en estos casos con formas incompletas de enfermedad de Menière o con la migraña vestibular. El diagnóstico de migraña vestibular se ha definido en base a cuatro criterios⁽⁸⁾:

- a) Síntomas vestibulares episódicos de intensidad moderada.
- b) Historia previa o actual de migraña, de acuerdo con los criterios de la International Headache Society (IHS)-II.
- c) Uno de los síntomas migrañosos siguientes debe aparecer durante al menos dos ataques de vértigo: cefalea migrañosa, fotofobia, fonofobia, síntomas visuales u otras auras.
- d) Se deben descartar otras posibles causas mediante pruebas complementarias adecuadas.

Los síntomas vestibulares incluyen el vértigo rotatorio u otra ilusión de movimiento propia o de objetos, que puede ser espontánea o posicional. El diagnóstico de la migraña vestibular no requiere la asociación consistente entre vértigo y cefalea. De hecho, esta asociación sistemática sólo se produce en un 5-10% de los pacientes que cumplen criterios de migraña vestibular. Típicamente, el debut de las cefaleas migrañosas suele preceder en varios años a las crisis de vértigo.

De nuevo, es posible la coexistencia de EM y migraña vestibular, pero la no mejoría de un paciente diagnosticado de migraña vestibular con los tratamientos habitualmente empleados (flunarizina, topiramato...) nos debe obligar a descartar, mediante la realización de una prueba por imagen encefálica, la presencia de alguna otra alteración central.

Inestabilidad

En ocasiones, los pacientes con EM no refieren presentar vértigo, sino sensación de inestabilidad o desequilibrio. Ésta puede ser continua o, más frecuentemente, episódica y recurrente. La inestabilidad está presente al debut de la enfermedad en casi el 30% de

los pacientes y, durante las recaídas, la refieren tres cuartas partes de los enfermos⁽⁹⁾. De forma habitual, está en relación con la aparición de algunos de los patrones de nistagmo espontáneo que son relativamente frecuentes en los pacientes con EM y que se detallarán más adelante.

En cuanto al diagnóstico diferencial del síntoma de inestabilidad en estos pacientes, debe tenerse en cuenta que, aunque algunos problemas laberínticos pueden manifestarse con inestabilidad como síntoma único (por ejemplo, una vestibulotoxicidad medicamentosa), no es lo habitual. Es por ello por lo que en estos casos, cuando el desequilibrio es el síntoma de debut, suele realizarse una exploración neurológica detallada (con RM encefálica incluida) que conduce al diagnóstico de EM si ésta existe.

Es más importante tener en cuenta la situación opuesta: paciente ya diagnosticado de EM que debuta con episodios de inestabilidad. Aunque el síntoma pueda ser explicado por esta enfermedad, es conveniente realizar siempre una exploración completa del sistema vestibular, a fin de descartar posibles lesiones laberínticas superpuestas que puedan tener un tratamiento específico.

Hipoacusia

Se ha comunicado la presencia de hipoacusia neurosensorial en pacientes con EM. Como el vértigo, es un síntoma esperable, ya que la presencia de placas de desmielinización en algún punto de la vía auditiva ocasiona lógicamente alteraciones en la transmisión de la información sonora hacia la corteza cerebral. De hecho, se ha comunicado que entre el 4% y el 10% de los pacientes con EM presentan hipoacusia neurosensorial. La variabilidad clínica es grande^(1,10); puede ser:

- De comienzo súbito o de instauración progresiva
- Unilateral o bilateral
- En las bilaterales: simétrica o asimétrica

En ocasiones, los pacientes no son conscientes de su pérdida auditiva, que, sin embargo, sí se puede constatar en la audiometría tonal liminar.

3 / Exploración instrumental otoneurológica en la esclerosis múltiple

A continuación, procederemos a detallar las pruebas instrumentales de las que disponemos en el ámbito de la otoneurología para intentar objetivar, registrar y cuantificar los síntomas. Expondremos de una forma somera aquellas pruebas ya conocidas y que forman parte de la batería diagnóstica habitual aplicada a los pacientes con EM (audiometría tonal liminar, reflejos del músculo del estribo y potenciales evocados auditivos). Por el contrario, se tratarán con mayor detalle las pruebas equilibrimétricas, menos conocidas fuera del ámbito de las unidades de otoneurología y que, sin embargo, aportan información relevante para el diagnóstico y la evaluación del estado funcional de estos pacientes.

Audiometría tonal liminar

En los pacientes que presentan hipoacusia, ésta es siempre de características neurosensoriales. El patrón más frecuente parece ser en forma de bóveda⁽¹⁾ (con caída en las frecuencias graves y agudas, y conservación de las frecuencias medias); este patrón es muy infrecuente en las hipoacusias de origen coclear. En la **Figura 9** puede observarse un registro audiométrico de un paciente con EM; se trata en este caso de una hipoacusia neurosensorial unilateral moderada en las frecuencias agudas.

Reflejos del músculo del estribo

Una de las características exploratorias de la hipoacusia que nos pueden hacer pensar en un posible origen retrococlear y, por tanto, conducirnos en último término al diagnóstico de EM es la alteración o la ausencia de los reflejos del músculo del estribo. En condiciones normales, ante estímulos sonoros intensos, se produce una contracción del músculo del estribo; esta contracción fija la platina del estribo en la ventana oval, reduciendo su movilidad y la transmisión del sonido al oído interno. Este reflejo funciona como un mecanismo protector de la cóclea ante sonidos de elevada intensidad. Utilizando registros impedanciométricos, podemos registrar y medir estos reflejos.

En las hipoacusias neurosensoriales de origen coclear, los reflejos del músculo del estribo están presentes; de hecho, en ocasiones pueden incluso aparecer a umbrales menores que los en sujetos normales, dando lugar a un estrechamiento del campo sonoro (el

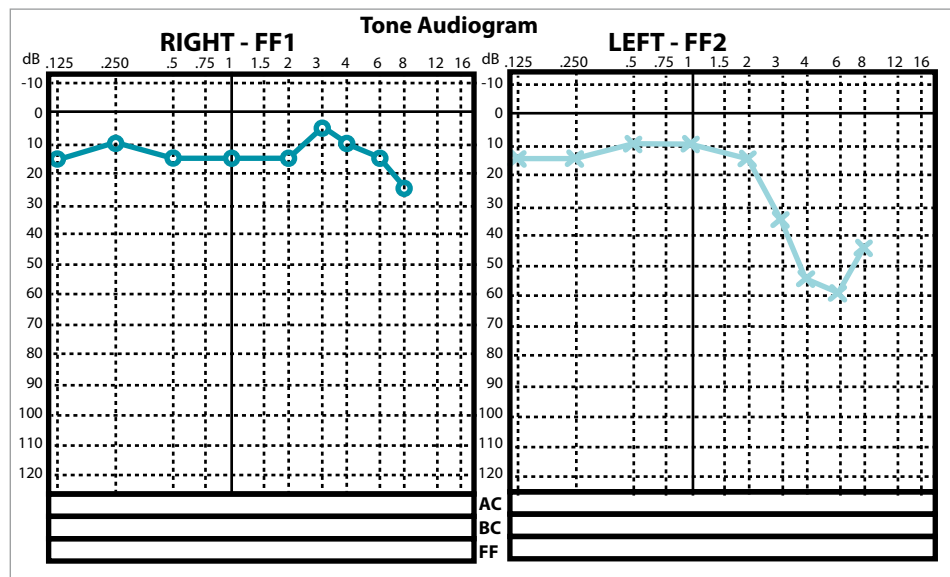


Figura 9. Audiometría tonal liminar en un paciente con esclerosis múltiple: hipoacusia neurosensorial asimétrica (moderada, en las frecuencias agudas, en el oído izquierdo). Registro propio.

paciente necesita una mayor intensidad sonora para comenzar a oír, pero el incremento de esta intensidad hace que los sonidos sean rápidamente molestos). Por el contrario, en las hipoacusias neurosensoriales de origen retrococlear (como la de la EM), estos reflejos están con frecuencia alterados o abolidos. Se han comunicado alteraciones de los reflejos en hasta un 69% de los pacientes con EM, y una ausencia bilateral de los mismos en un 20%⁽¹¹⁾.

Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral

La alteración en los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral se reconoce como un criterio diagnóstico de la EM; de hecho, entre un 30% y un 75% de los pacientes presentan potenciales anormales⁽¹²⁾. Las alteraciones son variables (alteración de la morfología de las ondas, aumento de las latencias o directamente ausencia de las ondas). Se ha comunicado que las alteraciones más frecuentes guardan relación con la morfología de las ondas III y V⁽¹³⁾.

Registro del nistagmo: videonistagmografía o electronistagmografía

El registro del nistagmo, cuando está presente, es de gran utilidad en el diagnóstico de pacientes con EM. Las técnicas informatizadas (electronistagmografía y videonistagmografía) permiten realizar un examen del nistagmo mucho más detallado que el que permite la simple observación clínica. En la actualidad, la videonistagmografía ha ido sustituyendo paulatinamente a la electronistagmografía, fundamentalmente por dos motivos:

- Su realización es mucho más cómoda y rápida.
- Hace posible no sólo el registro y análisis cuantitativo del nistagmo, sino también su grabación en imágenes.

La videonistagmografía permite, por tanto, el registro del nistagmo espontáneo en aquellos pacientes que lo presentan, así como la realización de pruebas que analizan el nistagmo provocado (fundamentalmente, tras la estimulación calórica).

Registro del nistagmo espontáneo

Cuando aparece, el nistagmo espontáneo puede presentarse con diferentes patrones, siempre con características clínicas que hacen sospechar centralidad. Se ha descrito la presencia de diferentes tipos de nistagmo espontáneo, siendo los más frecuentes los siguientes:

- Nistagmo vertical puro hacia abajo (*downbeat nystagmus*)⁽¹⁴⁾. Se produce a menudo como resultado de una lesión cerebelosa o cérvico-medular que interrumpe las proyecciones nerviosas del conducto semicircular posterior, provocando una desviación tónica hacia arriba de los ojos, con un movimiento rápido (nistágmico) de corrección hacia abajo.

- Nistagmo pendular adquirido⁽¹⁵⁾. Es con frecuencia la consecuencia de un daño en las interconexiones entre los integradores neurales cerebrales y los centros de estabilización de la mirada de las amígdalas cerebelosas⁽¹⁶⁾.

- Nistagmo evocado por la mirada⁽¹⁴⁾: tiene forma de onda bifásica, con un desplazamiento lento hacia la posición central, seguido de una sacada rápida para restablecer la mirada excéntrica.

Otros patrones, menos frecuentes, pueden mostrarnos:

- Nistagmo vertical hacia arriba (*upbeat nystagmus*)^(17,18), ocasionado por lesiones pontomedulares o pontomesencefálicas que interrumpen las vías nerviosas que proceden del conducto semicircular superior.

- Nistagmo de rebote: es un nistagmo transitorio bifásico, que ocurre cuando el ojo vuelve desde una posición de mirada excéntrica a la posición central; en este caso, la fase rápida bate en sentido contrario al de la posición inicial excéntrica.

- Nistagmo alternante periódico adquirido: tiene un punto nulo en el que desaparece; la dirección del nistagmo cambia cada 90-120 segundos, con un periodo de descanso de 5 a 10 segundos. Puede deberse a un daño en los centros cerebelosos que son responsables de los mecanismos de almacenamiento de velocidad y de la estabilidad del reflejo vestibuloocular⁽¹⁹⁾.

Pruebas calóricas

Las pruebas calóricas constituyen hasta el momento la prueba de referencia para el estudio de la función vestibular periférica. La aplicación de aire o agua consecutivamente fríos y calientes (30 y 44 °C) en los conductos auditivos externos de ambos oídos genera un movimiento de endolinfa en el conducto semicircular horizontal que produce una respuesta nistágmica (con fase rápida hacia el mismo oído al estimular con calor, y hacia el oído contrario al estimular con frío). El registro y la cuantificación de esas respuestas permite la comparación entre ambos oídos, a fin de establecer si hay diferencias en la respuesta entre ellos o no. Aunque explora de forma sólo parcial la función vestibular, es una prueba esencial en el estudio del paciente con vértigo de origen laberíntico.

En la EM, aun cuando la función laberíntica sea normal, pueden estar alteradas las pruebas calóricas. La respuesta nistágmica, en este caso, puede estar disminuida no por alteración en el oído, sino en las vías vestibulares centrales. De hecho, se han comunicado alteraciones en las pruebas calóricas hasta en un 60% de los pacientes con EM⁽²⁰⁾. El hallazgo más frecuente es una hiporreflexia unilateral, pudiendo fluctuar la respuesta al mismo tiempo que las fluctuaciones sintomáticas de la enfermedad⁽²¹⁾.

Posturografía dinámica

La posturografía dinámica computarizada permite evaluar de modo funcional el equilibrio de un individuo. La más extendida de sus pruebas, el test de organización sensorial, mide la capacidad de un sujeto para mantener estable su centro de gravedad en situaciones sensorialmente diferentes (ojos abiertos o cerrados, superficie de apoyo fija o móvil, y entorno visual fijo o móvil). Permite asimismo analizar cuál es la contribución de cada

uno de los sistemas sensoriales (somatosensorial, visual y vestibular) al mantenimiento del equilibrio, así como la capacidad del sujeto para tolerar informaciones visuales erróneas. En cualquier caso, la evaluación que hace es funcional (cómo emplea y con cuánta eficacia aprovecha un sujeto cada uno de los *inputs* sensoriales), pero no permite realizar diagnósticos topográficos. Así, por ejemplo, que un paciente utilice mal la información vestibular no implica de forma necesaria que tenga un problema laberíntico. De hecho, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan con frecuencia patrones posturográficos de mal uso de la información vestibular, con pruebas calóricas normales⁽²²⁾.

En la EM, el test de organización sensorial de la posturografía dinámica es una técnica útil para cuantificar y evaluar las alteraciones del equilibrio. La limitación fundamental es que precisa que el individuo sea capaz de mantenerse en pie, quieto y sin apoyos, lo cual no siempre es posible en estos pacientes⁽²³⁾. No existe un patrón posturográfico característico de la EM; la variabilidad de la afectación puede mostrar registros con un mal uso de las tres informaciones o sólo de una de ellas. De hecho, en la **Figura 10** presentamos el test de organización sensorial de una paciente con EM que muestra un equilibrio global alterado, un patrón de déficit vestibular y una mala capacidad para tolerar informaciones visuales erróneas. Ahora bien, al tratarse de una prueba funcional, cambia al modificarse la situación clínica; es por ello por lo que puede resultar útil para monitorizar el estado del equilibrio de los pacientes en diferentes momentos de la enfermedad.

La posturografía dinámica permite también la determinación de los límites de estabilidad del paciente. Cuando éstos están disminuidos (es decir, cuando el enfermo no es capaz de desplazar razonablemente su centro de gravedad en todo su contorno sin perder el equilibrio), el riesgo de caídas está sustancialmente elevado. Las caídas son frecuentes en los pacientes con EM⁽²⁴⁾, por lo que la posibilidad de detectar a sujetos con riesgo elevado de caídas podría permitir poner en marcha estrategias preventivas de las mismas. En la **Figura 11** pueden observarse los límites de estabilidad de la paciente de la **Figura 10**; aunque el control direccional es correcto, la velocidad de movimiento es muy baja y no consigue alcanzar los diferentes objetivos de desplazamiento.

Potenciales evocados miogénicos vestibulares

Los potenciales evocados miogénicos vestibulares (VEMP) cervicales (cVEMP, *cervical vestibular evoked myogenic potencial*) constituyen una nueva herramienta de exploración de la función vestibular, de introducción en la clínica relativamente reciente. Se trata del registro electromiográfico del potencial de latencia corta que se genera ante estímulos acústicos. Se registran a través de electrodos situados en la piel sobre el músculo esternocleidomastoideo homolateral, durante la contracción tónica del mismo. Están generados por un reflejo muscular que va a depender de la integridad funcional de la mácula sacular, del nervio vestibular inferior, de los núcleos vestibulares del tronco cerebral, de las vías vestibuloespinales y de la placa neuromuscular. Una lesión en cualquiera de estas estructuras va a dar como resultado una alteración de estos potenciales. Es un test complementario de la prueba calórica (la respuesta se vehiculiza a través del nervio vestibular inferior, a diferencia de la respuesta calórica, que depende del nervio vestibular

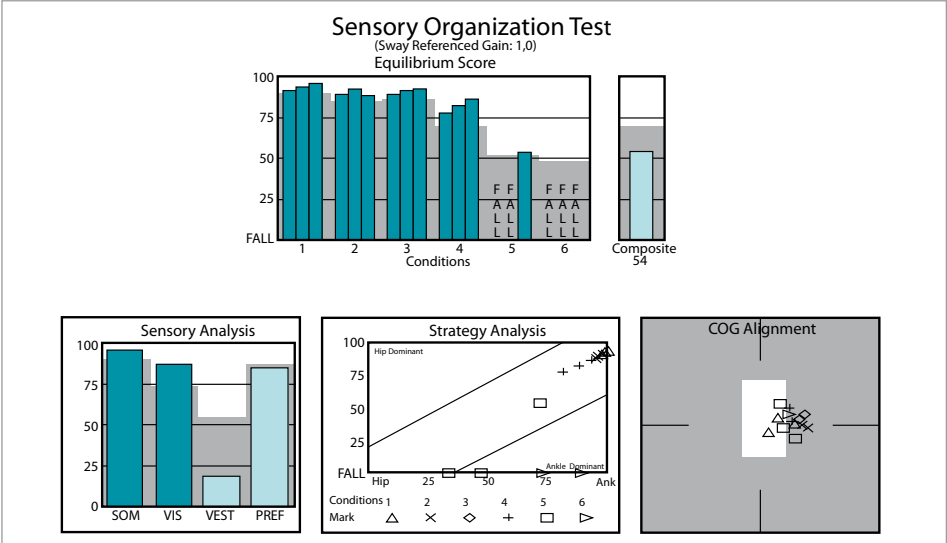


Figura 10. Test de organización sensorial (posturografía dinámica computarizada) en una paciente con esclerosis múltiple. Registro propio. Equilibrio normal en las cuatro primeras condiciones y caída en los registros de las condiciones 5 (ojos cerrados y plataforma móvil) y 6 (ojos abiertos, plataforma móvil y entorno visual móvil). En el análisis sensorial, se observa un déficit en el uso de la información vestibular. Se realizó un mal uso de las estrategias, al emplear estrategia de tobillo en condiciones con caída, cuando debería haberse intentado mantener el equilibrio usando estrategias de cadera.

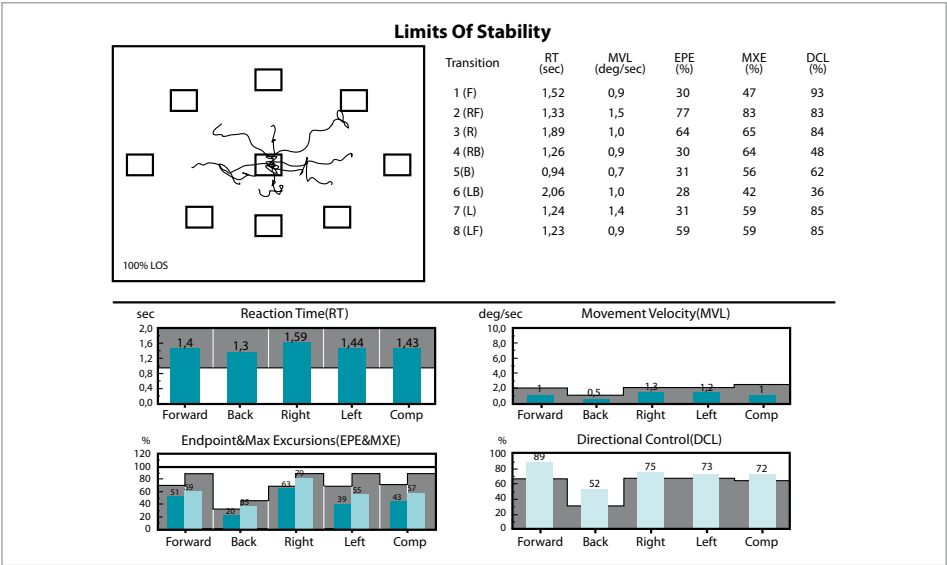


Figura 11. Límites de estabilidad posturográficos en una paciente con esclerosis múltiple. Registro propio. Incremento en el tiempo de reacción, enlentecimiento en la velocidad de desplazamiento e incapacidad para alcanzar el punto final de desplazamiento, en todas las direcciones; buen control de la dirección del movimiento.

superior). En patología vestibular periférica, se ha revelado como una prueba muy útil, por ejemplo, para dilucidar si una neuritis vestibular afecta al nervio vestibular inferior, al superior o a ambos.

El registro de los cVEMP consiste en un primer pico positivo (p13) detectado en el músculo esternocleidomastoideo homolateral, seguido de sucesivos picos negativos y positivos (n23, p34 y n44). Los componentes que parecen ser específicamente de dependencia vestibular son las ondas p13 y n23; las otras dos (p34 y n44), que no aparecen en todas las personas, parecen tener un origen coclear y carecen (hasta el momento) de utilidad clínica.

En los pacientes con EM, se ha comunicado una alteración de los cVEMP en más de la mitad de los pacientes, siendo lo más frecuente la presencia de asimetrías en la amplitud y/o en la latencia; no obstante, se ha descrito también un incremento bilateral de la latencia o incluso ausencia de los cVEMP⁽²³⁾. Otros autores señalan que los hallazgos más frecuentes son un incremento en la latencia de la onda p13⁽²⁵⁾ y una disminución en la amplitud p13-n23⁽²⁶⁾, lo que sugiere lesiones en el tracto vestibuloespinal. En la **Figura 12** presentamos los cVEMP de una paciente con EM; puede observarse una asimetría en la amplitud p13-n23, siendo menor en el lado derecho que en el izquierdo (con un 56% de diferencia).

Todavía es más reciente el uso clínico de los VEMP oculares (oVEMP). Se trata de la respuesta registrada en los músculos extraoculares contralaterales como respuesta a estímulos acústicos; se les considera una manifestación del reflejo vestibuloocular cruzado. Se cree que la vía nerviosa discurre a través del fascículo longitudinal medial, los núcleos y nervios oculomotores, y los músculos extraoculares. El registro se caracteriza por ondas bifásicas, con un pico negativo inicial (n1), seguido de un pico positivo (p1). Mientras que los cVEMP permitían la evaluación de la función sacular, los oVEMP tienen su origen en el utrículo.

Del mismo modo que en los cVEMP, se han descrito también alteraciones de los oVEMP en pacientes con EM⁽²⁷⁾. La más frecuente es una prolongación de las latencias de las ondas n1 y p1. Parece que están afectados los oVEMP en un porcentaje de pacientes mayor que los cVEMP. En concreto, se ha comunicado que los oVEMP están alterados en pacientes con EM que presentan oftalmoplejia internuclear, mientras que en estos enfermos los cVEMP son normales⁽²⁸⁾.

La conclusión podría ser que, aunque no es una prueba específica, los VEMP (especialmente, los oVEMP) proporcionan información útil en la evaluación de los pacientes con EM; además, parece existir cierta correlación entre el nivel de discapacidad generado por la enfermedad y la gravedad de las alteraciones detectadas en los VEMP⁽²⁷⁾.

4 / Tratamiento

La esencia del manejo terapéutico de los síntomas otoneurológicos en la EM es el tratamiento de base de la enfermedad, no siendo esto en absoluto el objetivo de este capítulo;

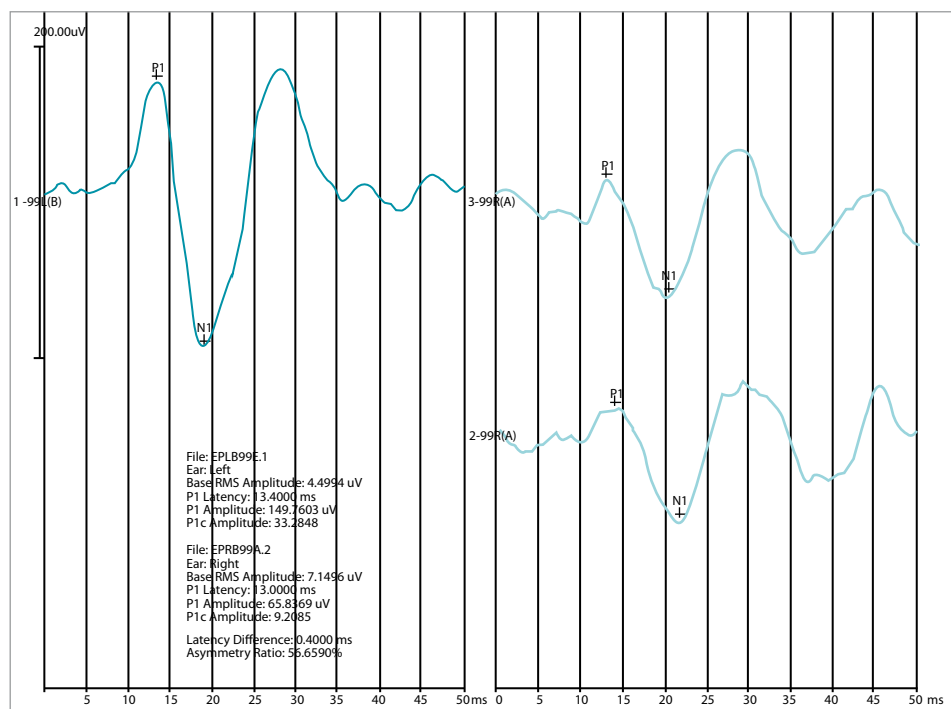


Figura 12. Potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales en una paciente con esclerosis múltiple. Registro propio. En este caso, no existe aumento de las latencias de las ondas, sino una disminución en la amplitud pico-pico de las ondas p1 y n1 en el oído derecho (asimetría del 56% comparada con la amplitud en el oído izquierdo).

pero sí existen tres aspectos que deben ser tenidos en cuenta: el tratamiento de las entidades superpuestas, la existencia de fármacos específicos para el nistagmo espontáneo y la utilidad de la rehabilitación vestibular.

Tratamiento de las entidades superpuestas

Es quizás el mensaje esencial de este capítulo: que un paciente con EM presente síntomas otoneurológicos no implica necesariamente que sean debidos a su enfermedad. Es preciso realizar siempre un diagnóstico diferencial con otros cuadros que tienen un tratamiento propio y a veces muy efectivo. El mejor ejemplo, ya mencionado previamente, tal vez sea el VPPB. De diagnóstico sencillo, el tratamiento con maniobras de reposición canalicular es rápido, de bajo coste y casi siempre muy efectivo. La percepción por parte del paciente de la mejora en su calidad de vida es sustancial: hemos sido capaces de resolver de forma rápida y efectiva un síntoma que el enfermo interpretaba como propio de su enfermedad y, en consecuencia, difícilmente resoluble.

Fármacos específicos para el nistagmo espontáneo

Se ha comunicado la existencia de algunos medicamentos que pueden actuar eficazmente para mejorar los síntomas generados por el nistagmo espontáneo que en ocasiones presentan los pacientes con EM. En concreto, el clonazepam, el baclofén, la gabapentina y la memantina tienen pocos efectos secundarios y son efectivos en algunos pacientes⁽²⁹⁾. También las aminopiridinas parecen ser útiles específicamente para reducir el nistagmo⁽³⁰⁾; sin embargo, los efectos secundarios que producen (fundamentalmente, náuseas y vómitos) hacen que su uso se vea restringido.

Rehabilitación vestibular

Al hablar de *rehabilitación vestibular*, nos referimos a un conjunto de técnicas y ejercicios que intentan mejorar el equilibrio en los pacientes con inestabilidad. Esto se consigue poniendo en marcha diversos mecanismos (de compensación, de habituación y de sustitución) que, mediante la plasticidad cerebral, permitan compensar los déficits que conducen a esta situación de inestabilidad. La rehabilitación vestibular no está indicada, por tanto, en el tratamiento del vértigo, sino en el de la inestabilidad.

La rehabilitación vestibular es útil fundamentalmente —de ahí su nombre— en los pacientes con inestabilidad de origen laberíntico (secuela, por ejemplo, de una neuritis vestibular o de una cirugía otológica destructiva), pero se ha mostrado también eficaz en enfermos con inestabilidad de otros orígenes: presbivértigo, desequilibrio de origen visual o problemas centrales, por ejemplo. En lo referido a la patología central, se ha demostrado la eficacia para mejorar el equilibrio y reducir el riesgo de caídas en pacientes con enfermedad de Parkinson^(31,32).

Las técnicas de rehabilitación vestibular incluyen una gama bastante amplia de estrategias de entrenamiento, que abarcan desde aquellas que no precisan de tecnología (como ejercicios para realizar en el domicilio, caminar...) hasta las que se apoyan en los más modernos sistemas de realidad virtual para reproducir situaciones de la vida cotidiana. Entre ambos extremos, disponemos de la rehabilitación vestibular mediante giros en el sillón rotatorio, del estímulo optocinético, de los ejercicios en el posturógrafo dinámico, de sistemas de *bio-feedback* vibrotáctil o electrotáctil, etc. Estas diferentes técnicas pueden usarse de forma individual o, en la mayoría de los casos, complementaria. Por ejemplo, un programa de rehabilitación instrumental en el posturógrafo debe ir siempre acompañado de una tabla de ejercicios que el paciente pueda realizar en su domicilio.

Existen diferentes publicaciones que informan de la utilidad de la rehabilitación vestibular para mejorar el equilibrio en los pacientes con EM. Parecen ser útiles las técnicas más sencillas y baratas, como son los ejercicios físicos^(33,34), pero también las más sofisticadas y caras, como la realidad virtual⁽³⁵⁾. Entre ellas, quizás las más apropiadas para estos pacientes sean los ejercicios diseñados en el posturógrafo dinámico (individualizados en función de los déficits y las dificultades de cada paciente) y la rehabilitación con dispositivos que permiten una retroalimentación mediante estimulación vibrotáctil (cuya utilidad se ha demostrado también en pacientes con enfermedad de Parkinson⁽³²⁾).

5 / Consideración final

La EM puede producir una amplia gama de síntomas otoneurológicos. Ello implica que esta entidad debe estar siempre presente entre los diagnósticos diferenciales de los pacientes con patología audiovestibular, pero también ha de tenerse en cuenta que la EM y alguna patología laberíntica pueden coexistir en el mismo paciente. Por ello, aun cuando un enfermo esté ya diagnosticado de EM, ante la aparición de síntomas otoneurológicos debe realizarse siempre una minuciosa exploración audiovestibular.

Bibliografía

- 1 Peybandi A, Naghibzadeh B, Ahmady Roozbahany N. Neuro-otologic manifestations of multiple sclerosis. *Arch Iran Med* 2010; 13: 188-92.
- 2 Oh YM, Oh DH, Jeong SH, Koo JW, Kim JS. Sequential bilateral hearing loss in multiple sclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117: 186-91.
- 3 Józefowicz-Kórczynska M, Lukomski M. Neuro-otologic findings in multiple sclerosis. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 19: 423-5.
- 4 Anagnostou E, Varaki K, Anastasopoulos D. A minute demyelinating lesion causing acute positional vertigo. *J Neurol Sci* 2008; 266: 187-9.
- 5 Lee SH, Kim JS. Benign paroxysmal positional vertigo. *J Clin Neurol* 2010; 6: 51-63.
- 6 Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, Barrs D, Bronston LJ, Cass S, et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139: S47-81.
- 7 Fife TD. Benign paroxysmal positional vertigo. *Semin Neurol* 2009; 29: 500-8.
- 8 Cha YH. Migraine-associated vertigo: diagnosis and treatment. *Seminars in Neurology* 2010; 30: 167-74.
- 9 Burina A, Sinanovic O, Smajlovic D, Vidovic M, Brkic F. Some aspects of balance disorder in patients with multiple sclerosis. *Bosn J Basic Med Sci* 2008; 8: 80-5.
- 10 Jerger JF, Oliver TA, Chmiel RA, Rivera VM. Patterns of auditory abnormality in multiple sclerosis. *Audiology* 1986; 25: 193-209.
- 11 Bosatra A, Russolo M. Oscilloscopic analysis of the stapedius muscle reflex in brain stem lesions. *Arch Otolaryngol* 1976; 102: 284-5.
- 12 Hopf HC, Maurer K. Wave I of early auditory evoked potentials in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56: 31-7.
- 13 Protti-Patterson E, Young ML. The use of subjective and objective audiologic test procedures in the diagnosis of multiple sclerosis. *Otolaryngol Clin North Am* 1985; 18: 241-55.
- 14 Prasad S, Galetta SL. Eye movement abnormalities in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2010; 28: 641-55.
- 15 Tilikete C, Jasse L, Pelisson D, Vukusic S, Durand-Dubief F, Urquizar C, Vighetto A. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis and oculopalatal tremor. *Neurology* 2011; 76: 1650-7.
- 16 Lopez LI, Bronstein AM, Gresty MA, Du Boulay EP, Rudge P. Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus. *Brain* 1996; 119: 465-72.

- 17 Kim HA, Yi HA, Lee H. Can upbeat nystagmus increase in downward, but not upward, gaze? *J Clin Neurosci* 2012; 19: 600-1.
- 18 Adamec I, Gabelic T, Krbot M, Ozretic D, Milivojevic I, Habek M. Primary position upbeat nystagmus. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 161-2.
- 19 Matsumoto S, Ohyagi Y, Inoue I, Oishi A, Goto H, Nakagawa T. Periodic alternating nystagmus in a patient with MS. *Neurology* 2001; 56: 276-7.
- 20 Johnsen NJ, Dam M, Thomsen J, Zilstorff K. Multiple sclerosis. The value of clinical vestibular examination. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1976; 1: 225-32.
- 21 Tu CE, Young YH. Audiovestibular evolution in a patient with multiple sclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 726-9.
- 22 Rossi M, Soto A, Santos S, Sesar A, Labella T. A prospective study of alterations in balance among patients with Parkinson's Disease. Protocol of the postural evaluation. *Eur Neurol* 2009; 61: 171-6.
- 23 Alpini D, Pugnetti L, Caputo D, Cornelio F, Capobianco S, Cesarani A. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: clinical and imaging correlations. *Mult Scler* 2004; 10: 316-21.
- 24 Sosnoff JJ, Sandroff BM, Pula JH, Morrison SM, Motl RW. Falls and physical activity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2012; 315620. Epub 2012 Aug 23.
- 25 Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng PW. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1069-72.
- 26 Patko T, Simo M, Aranyi Z. Vestibular click-evoked myogenic potentials: sensitivity and factors determining abnormality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 193-8.
- 27 Gazioglu S, Boz C. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 1872-9.
- 28 Rosengren SM, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials are abnormal in internuclear ophthalmoplegia. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1264-7.
- 29 Shery T, Proudlock FA, Sarvananthan N, McLean RJ, Gottlob I. The effects of gabapentin and memantine in acquired and congenital nystagmus: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 839-43.
- 30 Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD001330.
- 31 Rossi-Izquierdo M, Soto-Varela A, Santos-Pérez S, Sesar-Ignacio A, Labella-Caballero T. Vestibular rehabilitation with computerised dynamic posturography in patients with Parkinson's disease: improving balance impairment. *Disabil Rehabil* 2009; 31: 1907-16.
- 32 Rossi-Izquierdo M, Ernst A, Soto-Varela A, Santos-Pérez S, Faraldo-García A, Sesar-Ignacio A, Basta D. Vibrotactile neurofeedback balance training in patients with Parkinson's disease: reducing the number of falls. *Gait Posture* 2012 Jul 27. [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.07.002>
- 33 Zeigelboim B, Liberalesso P, Jurkiewicz A, Klagenberg K. Clinical benefits to vestibular rehabilitation in multiple sclerosis. Report of 4 cases. *Int Tinnitus J* 2010; 16: 60-5.
- 34 Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2011; 91: 1166-83.
- 35 Kessler N, Ganança MM, Ganança CF, Ganança FF, Lopes SC, Serra AP, Caovilla HH. Balance rehabilitation unit (BRUTM) posturography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 485-90.

[Índice]

{ La comorbilidad en la esclerosis múltiple }

Autor: Óscar Fernández y Fernández¹

Editores: B. Casanova Estruch², A. Rodríguez-Antigüedad³

¹ Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

² Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

³ Servicio de Neurología. Hospital de Basurto. Bilbao

1/ Concepto de comorbilidad

2/ Medición y clasificación de la comorbilidad

3/ Mecanismos para las comorbilidades

4/ Frecuencia de la comorbilidad en la esclerosis múltiple

5/ Consecuencias de la comorbilidad

6/ Utilidad del estudio de la comorbilidad en la esclerosis múltiple

7/ Conclusiones

Bibliografía

Resumen

El término comórbido indica una condición médica que existe simultáneamente en un paciente, o bien una condición médica en un paciente que causa, es causada o está relacionada de cualquier modo con otra condición en el mismo paciente.

El conocimiento de las asociaciones de enfermedades es de gran importancia, ya que la comorbilidad puede influenciar profundamente las características clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y su resultado.

Las comorbilidades y las conductas de salud pueden afectar a la progresión de la enfermedad, a la elección terapéutica, a la respuesta, a la tolerabilidad y a la adherencia, debiendo probablemente utilizarse diferentes estrategias terapéuticas si existe comorbilidad.

La evidencia de asociación entre las comorbilidades y la esclerosis múltiple es creciente, pero se precisan más estudios para avanzar en este conocimiento.

1 / Concepto de comorbilidad

Comorbilidad es un término médico acuñado por A.R. Feinstein en 1970 y se refiere a dos conceptos⁽¹⁾:

- La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades), además de la enfermedad o trastorno primario.

- El efecto adicional de estos trastornos o enfermedades.

Existen otras definiciones (ICD-9-CM codes): <http://www.nimh.nih.gov>⁽²⁾:

- La comorbilidad, también conocida como “morbilidad asociada”, es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden presentarse al mismo tiempo o uno después del otro.

- La comorbilidad también implica que hay una interacción entre las dos enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas.

El término *comórbido*, por lo tanto, tiene habitualmente dos definiciones:

- Indica una condición médica que existe simultáneamente, pero con independencia de otra en un paciente (ésta es la definición más antigua y la más aceptada).

- Indica una condición médica en un paciente que causa, es causada o está relacionada de cualquier modo con otra condición en el mismo paciente (ésta es una definición más reciente, no estándar y menos aceptada).

Previamente se definió *comorbilidad* como la carga total de enfermedad distinta a la enfermedad específica de interés, pero esta definición no incluye conductas de salud o factores del estilo de vida comórbidos (tabaco, alcohol, actividad física, etc.). Las conductas de salud afectan esencialmente al riesgo y resultado de la enfermedad crónica y contribuyen a diferencias de salud en individuos de distintos orígenes étnicos. Estas conductas de salud pueden afectar a los resultados de salud independientemente de las enfermedades comórbidas. Por ejemplo, los fumadores con cáncer de pulmón tienen una supervivencia peor que los no fumadores, independientemente de las comorbilidades asociadas al tabaco, estadio del cáncer y tratamiento.

La definición de *comorbilidad* también distingue entre enfermedades comórbidas y complicaciones de la enfermedad índice. Desde una perspectiva clínica, la distinción entre comorbilidades y complicaciones es relevante, porque la intervención puede ser distinta; si la comorbilidad empeora el resultado, el foco debe situarse en el tratamiento de la comorbilidad; pero si es la complicación la que empeora el resultado entonces el foco debe estar en el tratamiento de la enfermedad primaria, aparte del tratamiento de la complicación.

Desde una perspectiva clínica amplia, la enfermedad primaria y las complicaciones relacionadas, las comorbilidades, sus respectivos tratamientos y las conductas de salud comórbidas colectivamente contribuyen al estado de salud global del paciente, por lo que en algunas situaciones puede ser apropiado evaluar el efecto de estos factores.

A veces —es preciso aclarar— es muy difícil distinguir comorbilidades de complicaciones, particularmente en la esclerosis múltiple (EM), dado el desconocimiento sobre la patogenia de la enfermedad. A medida que este conocimiento mejore, la clasificación de las condiciones como comorbilidades o complicaciones mejorará, lo que será muy

importante para estudiar los mecanismos responsables de las comorbilidades y de las complicaciones de la enfermedad y sus efectos sobre la EM.

El objetivo principal de la determinación de la asociación entre comorbilidades y EM es mejorar la salud del paciente con EM. Para entender estas asociaciones, necesitamos adoptar una aproximación amplia al problema, tomando en consideración la comorbilidad, los tratamientos de la comorbilidad, los tratamientos de la EM, las conductas de salud y los factores ambientales, tales con el estatus socioeconómico y el efecto combinado de todos ellos en la salud del paciente (Figura 1).

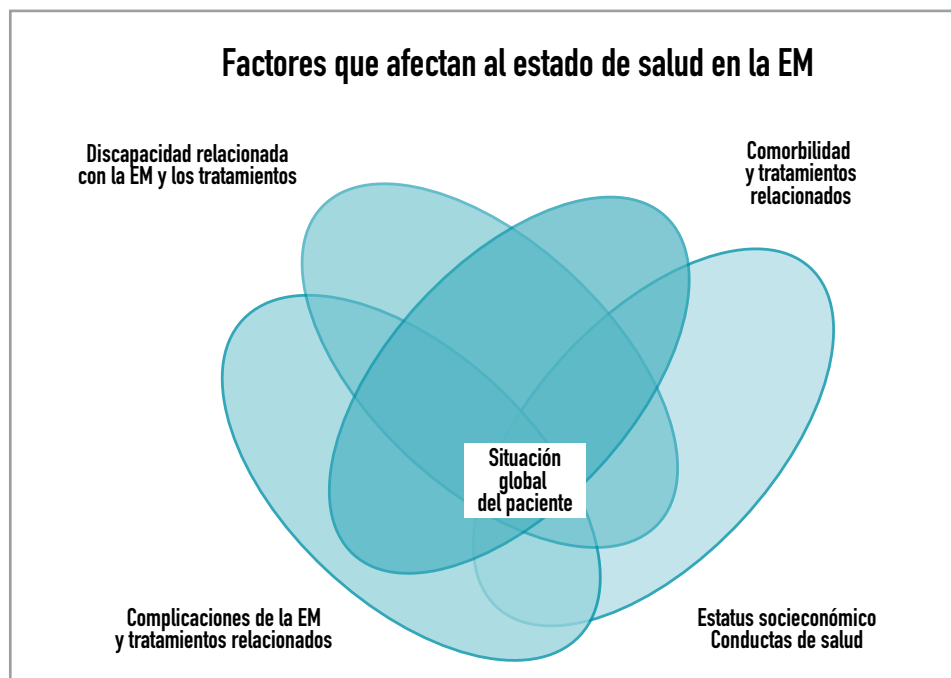


Figura 1. Factores que afectan al estado de salud en la esclerosis múltiple. Modificado de Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. Fuente: R.A. Marrie, R.I. Horwitz⁽³⁾.

Características tales como la edad, el sexo, la raza, el origen étnico y el estatus socioeconómico modifican las asociaciones entre comorbilidades y los resultados de salud en la EM.

Aunque son conocidos los efectos adversos de la EM en el empleo y las relaciones sociales, hay muchos factores sociales determinantes de la salud, incluyendo el estatus socioeconómico, que han sido poco estudiados. Corrientemente se mide la combinación entre ingresos y educación, pero estos factores no representan correctamente el estatus socioeconómico.

El estatus socioeconómico es un determinante fundamental de la salud y se asocia con las causas más importantes de muerte, estado funcional y conductas de salud.

Los pacientes con EM que tienen un estatus socioeconómico bajo tienen un mayor riesgo de comorbilidad, y puede que sus síntomas sean menos estudiados y que reciban menos tratamientos sintomáticos y modificadores de la enfermedad que aquellos que tienen un estatus socioeconómico superior, todo lo cual puede afectar de forma adversa a su estado funcional⁽³⁾.

2/ Medición y clasificación de la comorbilidad

Un tema importante es la manera de medir las comorbilidades. Las fuentes de datos de la comorbilidad incluyen: archivos médicos, autoinformes y bases de datos administrativas, pero ninguna de ellas es un patrón oro confiable.

Archivos médicos

Los archivos médicos son una fuente esencial de información para la comorbilidad, pero se ha demostrado que la validez de los autoinformes sobre comorbilidades varía notablemente entre distintas enfermedades, aunque son más accesibles y menos costosos que otras formas de obtener la información en estudios prolongados, y pueden predecir la calidad de vida y el estado funcional de manera más exacta que los archivos médicos⁽⁴⁾.

Las bases de datos de la administración son accesibles, en general, aunque no siempre, debido a las leyes de protección de datos. En general, sus datos se consideran de calidad cuando se comparan con la recolección de datos directa. Las bases de datos de las aseguradoras pueden no reflejar adecuadamente las comorbilidades si se comparan con los archivos médicos, pero los datos que ofrecen son más fiables que una revisión simple de una sola fuente.

Autoinformes

Los pacientes de EM pueden informar con exactitud de su diagnóstico (coeficiente κ de grado de acuerdo = 0,86; IC 95%: 0,81-0,91), año de comienzo de los síntomas, tipo de curso clínico y grado de discapacidad (la correlación entre la EDSS [*expanded disability status scale*] realizada por un médico y la información aportada por los pacientes es de 0,94).

El grado de acuerdo entre los autoinformes en las enfermedades crónicas, tales como diabetes, hipertensión, hiperlipemia, enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y los datos de los registros médicos de la población con EM es moderado o alto (κ = 0,52-0,88)^(3,5).

Bases de datos de la administración

El desarrollo de algoritmos basados en información procedente de las bases de datos de la administración de salud de Canadá se ha utilizado para identificar personas con EM con una sensibilidad (93%) y especificidad (92%) razonables.

Los datos administrativos pueden ser particularmente útiles para evaluar el efecto de comorbilidades raras, la mortalidad y el grado de utilización de los servicios de salud.

Métodos para evaluar la comorbilidad analíticamente

Recuento de enfermedades

Es el número de enfermedades comórbidas. Fácil de entender y obtener, predice los resultados de uso de los servicios de salud. Este método, sin embargo, asume que cualquier comorbilidad tiene el mismo efecto en el resultado, en términos de magnitud y dirección, y no tiene en cuenta los efectos diferenciales de la gravedad de la enfermedad.

Índice de comorbilidad

Es una medida resumen que captura el número de comorbilidades y la gravedad de las mismas. Los índices pueden ser ponderados, dando una importancia mayor a un trastorno en particular, o quitándoselo. Los índices de comorbilidad facilitan su investigación y, en algunos casos, permiten su aplicación directa en la clínica. Se dispone de un método de abordaje clínico apropiado: el método clínico centrado en el paciente.

Sin embargo, para gestionar mejor la comorbilidad se precisa de herramientas de apoyo en la toma de decisiones, así como de un modelo organizativo de la atención, centrado en el paciente, orientado a la gestión de problemas de salud, múltiples, crónicos, que ocurren simultáneamente y con un patrón de gravedad cambiante con el tiempo.

En medicina (<http://www.nlm.nih.gov/>), la comorbilidad describe el efecto de una enfermedad o enfermedades en un paciente cuya enfermedad primaria es otra distinta. Actualmente no existe un método aceptado para cuantificar este tipo de comorbilidad.

Muchos test intentan estandarizar el “peso” o valor de las afecciones comórbidas para decidir si son secundarias o terciarias. Cada test intenta consolidar cada afección comórbida en concreto en una variable individual y predictiva que mida la mortalidad u otros resultados. Los investigadores han “validado” estos test debido a su valor predictivo, pero ninguna prueba ha recibido un reconocimiento como estándar.

Índice de Charlson

El índice de comorbilidad de Charlson predice la mortalidad a un año para un paciente que puede tener un abanico de condiciones comórbidas como enfermedad cardíaca, sida o cáncer (para un total de 22 condiciones). A cada condición se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 o 6 dependiendo del riesgo de fallecer asociado a esta condición. Después se suman las puntuaciones y se da una puntuación total que predice la mortalidad.

Para un facultativo, es útil conocer la agresividad con la que se debe tratar una enfermedad. Por ejemplo, un paciente podría tener cáncer, pero también enfermedad cardíaca y diabetes tan severas que los costes y riesgos del tratamiento sobrepasen el beneficio a corto plazo del tratamiento del cáncer.

Puesto que los pacientes frecuentemente desconocen la gravedad de su enfermedad, originalmente se suponía que las enfermeras utilizaban los registros del paciente para calcular el índice y determinar si el paciente tenía algún tipo particular de afección. Los estudios subsiguientes adaptaron este procedimiento en forma de un cuestionario para los pacientes.

Grupo relacionado de diagnósticos

Los pacientes que están más gravemente enfermos tienden a necesitar más recursos hospitalarios que los demás, incluso en el caso de que sean admitidos en el hospital por la misma razón. En reconocimiento de esto último, el manual *Grupo relacionado de diagnósticos* (GRD) divide ciertos grupos en base a la presencia de diagnósticos secundarios para complicaciones específicas o comorbilidades.

Se puede considerar cada comorbilidad como una entidad distinta de forma separada cuando tratamos de predecir el resultado.

Esta aproximación facilita el estudio de las interacciones entre pares específicos de enfermedades y es probable que mejore la capacidad predictiva de los modelos multivariantes, pero el tamaño de la muestra puede ser un factor limitante.

Para comprender el potencial aditivo, sinérgico o antagónico de las asociaciones de diversas enfermedades con la EM, puede ser más efectivo el uso de ajustes individuales por cada comorbilidad, incorporando la gravedad de la comorbilidad si es posible^(3,5-7).

Medida de las comorbilidades

Comorbilidad en la salud mental

En psiquiatría y psicología, la comorbilidad consiste en la presencia de más de un diagnóstico que se da en un individuo simultáneamente. En psiquiatría esto no implica necesariamente la presencia de múltiples enfermedades, sino que en realidad puede reflejar la incapacidad en un momento concreto para asignar un único diagnóstico para todos los síntomas.

En el eje I del *DSM* (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* [*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*]), el trastorno por depresión mayor es un trastorno comórbido muy común.

Los trastornos de la personalidad del eje II son a veces criticados porque sus tasas de comorbilidad son excesivamente altas (60%), lo cual indica la posibilidad de que estas categorías de enfermedad mental sean distinguidas con demasiada imprecisión para que tengan una utilidad válida para propósitos diagnósticos y terapéuticos. La comorbilidad también es elevada en los toxicómanos, tanto fisiológica como psicológicamente.

3 / Mecanismos para las comorbilidades

Dos enfermedades pueden coexistir simplemente por azar. Los pacientes con una enfermedad crónica pueden ser más susceptibles de ser diagnosticados con una segunda enfermedad debido al aumento del uso de los servicios de salud.

Las enfermedades pueden coexistir debido a uno o más mecanismos etiológicos, incluyendo la causación directa, así como factores comunes de riesgo, heterogeneidad e independencia.

En la causación directa, un trastorno directamente da lugar a otro y este mecanismo puede ser utilizado para describir la comorbilidad debida directamente a una enfermedad o a su tratamiento.

Los factores comunes de riesgo pueden dar lugar a un aumento de la coexistencia de la enfermedad. Por ejemplo, se mencionan factores de susceptibilidad genética a las enfermedades inmunes, como el mecanismo que subyace en el aumento de enfermedades autoinmunes en la EM, aunque los factores ambientales, tales como el consumo de tabaco, pueden ser otra explicación.

Otros factores independientes, tales como la edad, la obesidad y las dietas pobres, pueden estar asociados con el aumento de la coexistencia de dos o más enfermedades (heterogeneidad).

Alternativamente, dos enfermedades pueden coexistir porque son consecuencia de una tercera enfermedad aún no diagnosticada (independencia).

Finalmente, tenemos el sesgo de Berkson, un sesgo de selección que ocurre cuando se utilizan controles hospitalarios en los estudios de casos y controles, que puede dar lugar a un aumento de las comorbilidades observadas entre los controles, debido a una mayor probabilidad de la combinación de la exposición a un factor de riesgo y el desarrollo de la enfermedad que ha dado lugar a la hospitalización⁽³⁾.

4 / Frecuencia de la comorbilidad en la esclerosis múltiple

Mediante análisis de regresión, se ha apreciado que los pacientes con EM tienen más probabilidades de padecer otras enfermedades –incluyendo otras enfermedades autoinmunes– que una población apareada sin la enfermedad ([Tabla 1](#)).

Tabla 1. Frecuencia de otras enfermedades en la esclerosis múltiple (comorbilidad), con respecto a una muestra apareada de la población general⁽⁸⁾

Enfermedad	Significación estadística
• Lupus eritematoso diseminado	• OR: 26,9; IC 95%: 10,3-70,3
• Epilepsia	• OR: 16,0; IC 95%: 9,5-27,1
• Depresión	• OR: 6,9; IC 95%: 5,3-8,9
• Alteraciones vasculares periféricas	• OR: 6,6; IC 95%: 4,0-11,0
• Anemias carenciales	• OR: 4,9; IC 95%: 2,8-8,7
• Artritis reumatoide	• OR: 4,8; IC 95%: 2,9-8,1
• Alteraciones de líquidos y electrolitos	• OR: 4,8; IC 95%: 2,8-8,3
• Migraña	• OR: 4,5; IC 95%: 3,1-6,6
• Demencia	• OR: 4,2; IC 95%: 2,1-8,4
• Psicosis	• OR: 4,0; IC 95%: 2,9-5,6
• Enfermedad cerebrovascular	• OR: 3,7; IC 95%: 2,9-4,1
• Tuberculosis	• OR: 3,4; IC 95%: 1,4-8,3
• Espondilopatías inflamatorias	• OR: 3,2; IC 95%: 1,7-6,1
• Hipotiroidismo	• OR: 3,2; IC 95%: 1,7-6,1
• Úlcera péptica	• OR: 2,9; IC 95%: 2,4-3,6
• Alteraciones circulatorias pulmonares	• OR: 2,5; IC 95%: 1,9-3,2

Este hecho ha sido igualmente demostrado en pacientes con EM en una población china, en los que se ha demostrado que existe un mayor riesgo de padecer múltiples comorbilidades médicas, en comparación con un grupo apareado de la población general⁽⁸⁾.

Cada vez se da más valor a la interacción entre genes y ambiente, teniendo particular importancia los cambios ambientales asociados con el desarrollo (alérgenos, polución) y el estilo de vida (dieta rica en hidratos de carbono, uso de antibióticos y su impacto en la microbiota) como factores desencadenantes de respuestas inflamatorias anómalas, que originarían un aumento de las alergias, el asma y las enfermedades autoinmunes (Figura 2).

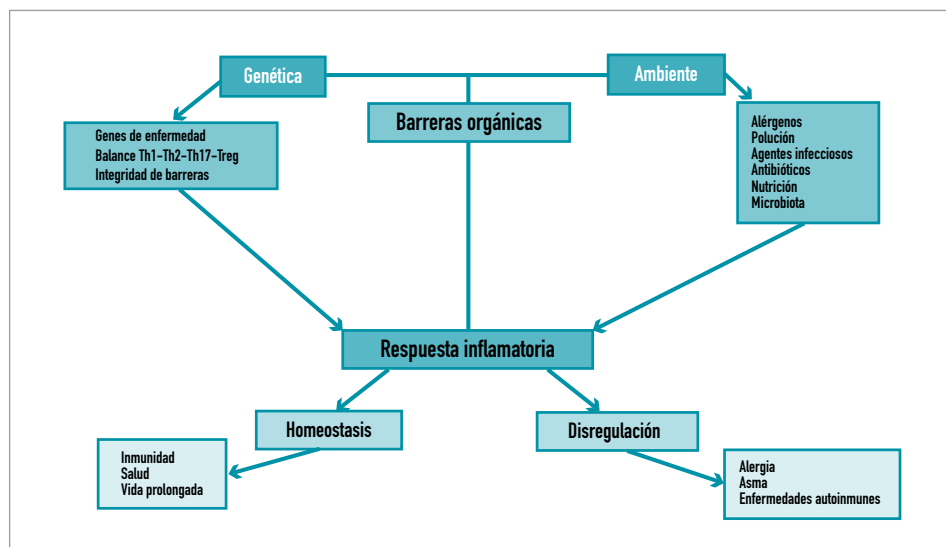


Figura 2. Interacción genética-ambiente, barreras orgánicas (piel, intestino, pulmón) y respuesta inflamatoria normal y patológica.

Comorbilidades autoinmunes

Los hallazgos sobre las enfermedades autoinmunes son conflictivos, probablemente por las diferencias en el tipo de diseño de los estudios.

En dos estudios de base poblacional, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tuvieron un riesgo aumentado, tanto en incidencia como en prevalencia, de padecer una enfermedad desmielinizante, lo que contrasta con estudios previos.

En otros estudios, la coexistencia de artritis reumatoide y EM varió entre 0,9% y 4,4%. En pacientes con EM el lupus eritematoso diseminado ocurre con más frecuencia que la esperada. En el Consorcio de Esclerosis Múltiple de Nueva York, el 1% de 3.019 pacientes tenía esta comorbilidad.

Se ha publicado que la enfermedad tiroidea ocurre con mayor frecuencia de lo esperado en la EM (hasta un 9% en un estudio con 353 pacientes); sin embargo, sólo 2 de 4 estudios con un grupo control identificaron este riesgo.

Teniendo en cuenta estas dificultades, puede concluirse que los pacientes con EM y sus parientes de primer grado parecen tener un mayor riesgo de adquirir algunas enfermedades autoinmunes⁽⁹⁻¹²⁾.

Al comparar los pacientes de EM con la población general, podemos decir lo siguiente⁽¹¹⁾:

1. Los pacientes con EM tienen un riesgo variable (aumentado o disminuido) según diversas enfermedades (**Tabla 2**).

Tabla 2. Riesgo de comorbilidad en los pacientes de esclerosis múltiple

Riesgo	Enfermedad comórbida con EM	Significación estadística
Riesgo aumentado	Colitis ulcerosa	RR: 2,0 (IC 95%: 1,4-2,8), n = 29
	Penfigoide	RR: 15,4 (IC 95%: 8,7-27,1), n = 12
Riesgo disminuido	Artritis reumatoide	RR: 0,5 (IC 95%: 0,4-0,8), n = 2
	Arteritis de la temporal	RR: 0,5 (IC 95%: 0,3-0,97), n = 11

2. Los parientes de primer grado de pacientes de EM tienen un riesgo aumentado de padecer diversas comorbilidades (Tabla 3).

Tabla 3. Riesgo de comorbilidad en los parientes en primer grado de pacientes de esclerosis múltiple

Riesgo	Enfermedad comórbida	Significación estadística
Riesgo aumentado	Enfermedad de Crohn	RR: 1,4 (IC 95%: 1,04-1,9), n = 44
	Colitis ulcerosa	RR: 1,3 (IC 95%: 0,99-1,7), n = 51
	Enfermedad de Addison	RR: 3,4 (IC 95%: 1,3-9,0), n = 4
	Panarteritis nodosa	RR: 3,7 (IC 95%: 1,4-10,0), n = 4

La comorbilidad en la EM se discute, debido a los hallazgos contradictorios publicados en la literatura⁽¹²⁾. Así, la asociación de EM y uveítis en general se considera rara (tiene lugar en un 0,65%). Estudios iniciales informaban de una mayor frecuencia, pero dos estudios más recientes, con cohortes grandes, describen una prevalencia similar: del 1% (12 de 1.098 pacientes) y 1,7% (8 de 450 pacientes)⁽¹³⁾.

En otro estudio, la prevalencia de uveítis, en la población general, es de aproximadamente 38 casos por 100.000, siendo la uveítis unas 17 veces más común en los pacientes de EM. El curso y pronóstico de la EM no se asocia con la presencia o ausencia de uveítis sintomática, y lo mismo ocurre con la topografía y el tiempo de incidencia de la uveítis⁽¹³⁾.

La EM puede compartir factores ambientales, susceptibilidad genética y otras alteraciones en la homeostasis inmune con la enfermedad inflamatoria intestinal y la uveítis, pero no con otras enfermedades autoinmunes⁽¹⁴⁾.

Otros autores encuentran que la asociación entre los anticuerpos en contra del gluten y la EM puede ser importante, pero debemos decir que se desconoce el papel específico de estos anticuerpos en la patogenia de la EM y requiere más investigación⁽¹⁵⁾.

Existe un aumento longitudinal en las familias afectadas de EM, los miembros de familias múltiples con EM y la coexistencia de enfermedades autoinmunes en comparación con los hallazgos en observaciones basales. Es posible que algunas comorbilidades

autoinmunes en la EM estén relacionadas con las terapias inmunomoduladoras empleadas en su tratamiento⁽¹⁶⁾.

Otras comorbilidades físicas, distintas a las enfermedades autoinmunes, son frecuentes en la EM.

Los participantes en el registro del North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) dan información acerca de su EM de forma continua. En 2006, 8.983 participantes en el registro NARCOMS informaron acerca de sus comorbilidades. Las más frecuentes fueron las que se expresan en la **Tabla 4**, donde además se incluyen otras enfermedades^(3,17).

Tabla 4. Registro del North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS)⁽¹⁷⁾

Enfermedad comórbida con EM	
• Hipercolesterolemia	37%
• Hipertensión	30%
• Artrosis	16%
• Síndrome de colon irritable	13%
• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	13%

Tras estandarizar por la edad, muchas de estas comorbilidades parecen ocurrir con la misma frecuencia que en la población general.

En el Estudio de Salud Comunitario Canadiense, basado en autoinformación, los pacientes de EM que respondieron informaron de diversas comorbilidades asociadas a EM (**Tabla 5**).

Tabla 5. Comorbilidad asociada a EM en el Estudio de Salud Comunitario Canadiense

Enfermedad comórbida con EM	
• Problemas de espalda	35%
• Alergias no alimentarias	29%
• Artrosis	26%
• Hipertensión	17%
• Migraña	14%

Comorbilidades físicas: problemas del sueño

Los trastornos del sueño son más comunes en la EM que en la población general. Entre 16.074 veteranos de los EE. UU. con EM, 940 (6%) presentaban trastornos del sueño, frente al 3% en los veteranos sin EM. El síndrome de piernas inquietas ocurre con una frecuencia que va desde el 13,3% al 37,5%, sustancialmente mayor que en la población general. La narcolepsia se ha asociado en un 9% de los pacientes de EM.

Los trastornos del sueño y la fatiga son prevalentes en la EM y están asociados con consecuencias significativas para los pacientes. Sin embargo, debido a limitaciones metodológicas, sólo tienen estudio de sueño un grupo reducido de pacientes, y el significado de estos problemas no ha sido aún bien cuantificado, de forma muy especial en lo que respecta a la fatiga^(3,18).

Comorbilidades psiquiátricas y conductuales

Las comorbilidades psiquiátricas son frecuentes en la EM. La incidencia de depresión a lo largo de la vida es del 50%, cerca de 3 veces la de la población general. La prevalencia a los 12 meses en los pacientes de EM es del 14%, 2 veces la que padece la población general (5,9-7,3%). La incidencia a lo largo de la vida de los trastornos de ansiedad, incluyendo las fobias sociales, es del 35% en los pacientes de EM, frente al 16,6% en la población general. Los trastornos bipolares afectan al 0,30-13% de los pacientes de EM.

A pesar de la bien reconocida frecuencia de las comorbilidades psiquiátricas, éstas siguen estando infradiagnosticadas. En conclusión, la comorbilidad mental permanece infradiagnosticada e infratratada en la EM. Los pacientes con un estatus socioeconómico bajo padecen una carga más elevada de depresión⁽¹⁹⁾.

Respecto a los estilos de vida y conducta, el uso del tabaco es un factor de riesgo para la EM. En el registro NARCOMS, 4.867 (54%) de 8.983 pacientes de EM que respondieron informaban del hábito tabáquico. Por otro lado, el 13,6% refería una ingesta de alcohol excesiva, mientras que un verdadero problema relacionado con la bebida lo refería un 14-16,4% de la cohorte⁽¹⁹⁾.

Otro aspecto relacionado con el estilo de vida y la conducta, en particular referido a la nutrición en la EM, hace que los pacientes con discapacidad grave en esta enfermedad puedan estar en riesgo de presentar un déficit de peso patológico^(3,4).

5 / Consecuencias de la comorbilidad

En las enfermedades neurológicas, está aumentando el reconocimiento y la importancia que se otorga a las comorbilidades^(3,4,17,19,20). Los pacientes con epilepsia tienen comúnmente problemas psiquiátricos, y tales pacientes suelen usar con mayor frecuencia los servicios públicos de salud. La migraña y los trastornos del sueño también son comorbilidades en los pacientes con epilepsia. Algunas de estas comorbilidades pueden afectar

al control de las crisis. Una apnea del sueño no tratada puede asociarse con epilepsia refractaria, y su tratamiento puede aumentar el control de las crisis. En pacientes con enfermedad de Alzheimer, los factores vasculares pueden aumentar el ritmo de progresión de la enfermedad.

La EM es una enfermedad crónica, discapacitante del sistema nervioso central (SNC), que se estima afecta a 2,5 millones de personas en el mundo. Es la causa más común de discapacidad no traumática en adultos jóvenes, y su coste social es mayor que el de los pacientes con ictus o enfermedad de Alzheimer.

Los pacientes con EM es probable que padezcan comorbilidades, pero el conocimiento de éstas es escaso, especialmente acerca de cuáles y cómo afectan las decisiones terapéuticas, la respuesta al tratamiento o los resultados de salud. Es un fallo en el conocimiento para pacientes y clínicos, y es una oportunidad para mejorar el estado de salud de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Un aumento progresivo de evidencias sugiere que las comorbilidades y el estilo de vida pueden afectar a diversos aspectos:

- El retraso diagnóstico entre el comienzo de la EM y el diagnóstico
- La progresión de la discapacidad
- La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)
- Las decisiones terapéuticas
- El efecto sobre el diagnóstico

La presencia de obesidad, tabaquismo y comorbilidades físicas o mentales se asocia con el retraso diagnóstico de cerca de 11 años para algunas comorbilidades (registro NARCOMS) demográficas y clínicas. El tiempo y los test necesarios para diagnosticar la EM también pueden verse afectados por la comorbilidad.

Efectos en la presentación clínica

En un estudio con 1.465 pacientes de EM, incluyendo 780 que nunca habían fumado, 428 exfumadores y 257 fumadores, los fumadores (OR: 2,42; IC 95%: 1,09-5,35) y exfumadores (OR: 1,91; IC 95%: 1,02-3,58) tenían más probabilidad de presentar la forma primariamente progresiva que la remitente-recurrente. Desgraciadamente, los investigadores de este estudio no examinaron los posibles factores de confusión, tales como la obesidad o los factores de riesgo vascular.

En el registro NARCOMS, los participantes con cualquier comorbilidad física al diagnóstico de la EM tenían más probabilidad de presentar una discapacidad moderada que una discapacidad leve, y esta probabilidad aumentaba con el número de comorbilidades (OR: 1,13; 1,03-1,23).

La comorbilidad está con frecuencia presente al comienzo de la EM y se asocia con diferencias en las características clínicas. Se han asociado comorbilidades vasculares, musculoesqueléticas, psiquiátricas y obesidad con un aumento de la gravedad de la discapacidad al diagnóstico de la EM.

Tras los ajustes, la OR para discapacidad moderada comparada con discapacidad leve al diagnóstico fue de 1,51 (IC 95%: 1,12-2,05) en los que padecían comorbilidad vascular y de 1,38 (1,02-1,87) en los que presentaban obesidad.

La OR para discapacidad grave comparada con discapacidad leve fue de 1,81 (1,25-2,63) en los que presentaban comorbilidad musculoesquelética, y de 1,62 (1,23-2,14) en los que presentaban comorbilidad psiquiátrica.

Estos hallazgos necesitan ser replicados en cohortes con base poblacional con otras aproximaciones, tales como la revisión de archivos médicos para la medición de la comorbilidad.

Efectos en la progresión de la discapacidad

La comorbilidad también está asociada con una mayor progresión de la discapacidad. Los pacientes con EM con asma eran más propicios a tener una progresión rápida hacia una disfunción de la marcha que los pacientes sin asma ($p = 0,0277$). Las comorbilidades vasculares, incluyendo la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la enfermedad cardíaca y la enfermedad vascular periférica, están asociadas con una progresión más rápida a la discapacidad ambulatoria. Los pacientes recién diagnosticados de EM que padecían comorbilidades musculoesqueléticas tenían mayor deterioro en las funciones físicas.

El hábito tabáquico se asocia con un aumento del riesgo de progresión de la discapacidad en la EM y un aumento de las lesiones captantes de gadolinio, aumento del volumen lesional en T2 y aumento de la atrofia cerebral.

Ambos estudios no incluyeron grupos control de fumadores sin EM, para facilitar la evaluación de si fumar tiene efectos aditivos o multiplicativos en las medidas de imagen tales como el volumen cerebral. Por el contrario, Sena *et al.* examinaron 205 personas con EM de Portugal y apreciaron que fumar tiene un efecto protector en mujeres con la isoforma de apolipoproteína E-ε4; los fumadores tienen puntuaciones más bajas en la EDSS ($p = 0,033$) y en la puntuación de gravedad ($p = 0,023$) que los no fumadores.

Efectos sobre la calidad de vida

La CVRS es más baja en los pacientes de EM que en la población general y en otras enfermedades crónicas. La edad, el sexo, el estatus socioeconómico y la discapacidad afectan a la CVRS en la EM. Aunque las comorbilidades están asociadas con una reducción de la CVRS en otras enfermedades crónicas, se conoce poco su efecto en la EM.

Efecto en la toma de decisiones terapéuticas

Las comorbilidades pueden afectar a las decisiones terapéuticas, incluyendo la decisión de cuándo comenzar el tratamiento, la elección del tratamiento y su subsecuente efectividad. La enfermedad hepática y la depresión grave, por ejemplo, son contraindicaciones para el uso de interferón β .

Muchos ensayos clínicos en la EM excluyen personas con comorbilidades graves o abuso de fármacos. De esta forma, la seguridad, la tolerabilidad y la efectividad de la mayoría de los fármacos no se conoce en este tipo de pacientes. La adherencia al tratamiento también puede verse afectada de forma adversa por la comorbilidad.

6 / Utilidad del estudio de la comorbilidad en la esclerosis múltiple

Existen varias ventajas potenciales del estudio de las comorbilidades en la EM⁽³⁾: mejor pronóstico, manejo individualizado de la enfermedad y, además, permite establecer nuevas hipótesis acerca de las causas y la fisiopatología de la EM y plantear nuevos abordajes terapéuticos.

Mejoría en el pronóstico

La inclusión de información acerca de la comorbilidad puede mejorar el pronóstico, al explicar la heterogeneidad de los resultados finales de la enfermedad, lo que permite a los clínicos ofrecer a los pacientes mejor información acerca del curso clínico de su enfermedad y tomar decisiones terapéuticas mejor informadas.

Manejo individualizado de la enfermedad

En otras enfermedades, la comprensión de los efectos de las comorbilidades ha dado lugar a la aparición de guías de tratamiento basadas en la presencia de las comorbilidades. Como se puede apreciar en las guías de hipertensión del año 2003, las cifras de tensión arterial a alcanzar con el tratamiento son diferentes para las personas con diabetes o insuficiencia renal, y la elección del tratamiento depende de la presencia o ausencia de comorbilidades tales como la diabetes, el infarto previo de miocardio y la insuficiencia cardíaca.

Hipótesis acerca de las causas y la fisiopatología de la esclerosis múltiple

Si alguna enfermedad o combinación de enfermedades tiene un mayor efecto en la progresión de la discapacidad que otras enfermedades, pueden surgir nuevas hipótesis acerca de las causas y la fisiopatología de la EM. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, los factores vasculares pueden aumentar el ritmo de progresión de la enfermedad. La diabetes, por ejemplo, puede afectar al cerebro, aumentando la susceptibilidad al estrés oxidativo, incrementando las respuestas inflamatorias y alterando la función de los vasos sanguíneos.

Nuevos abordajes terapéuticos

Finalmente, si una comorbilidad determinada afecta sustancialmente al resultado de una intervención en los pacientes con EM, el tratamiento agresivo de la comorbilidad podría mejorar estos resultados.

7 Conclusiones

El conocimiento de las asociaciones de enfermedades es de gran importancia, ya que la comorbilidad puede influenciar profundamente las características clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y su resultado. Las comorbilidades y las conductas de salud pueden afectar a la progresión de la enfermedad. Las comorbilidades pueden afectar a la elección terapéutica, a la respuesta, a la tolerabilidad y a la adherencia, debiendo probablemente utilizarse diferentes estrategias terapéuticas si existe comorbilidad.

Aunque la evidencia de asociación entre las comorbilidades y la EM es creciente, se precisan más estudios para avanzar en este conocimiento. En este aspecto, el registro danés de EM viene jugando un papel imprescindible en el conocimiento de la epidemiología de la enfermedad, pero además está contribuyendo de forma muy importante al estudio de la comorbilidad en esta enfermedad⁽²¹⁾. En nuestro país, y en español, existe poca información referida a la comorbilidad, aunque comienzan a aparecer publicaciones referidas a este tema⁽²²⁾. En cualquier caso, es deseable que se investigue más en estos aspectos.

Bibliografía

- 1 Comorbidity concept. Wikipedia (acceso el 15 de julio de 2012).
- 2 Comorbidity ICD-9-CM codes. <http://www.nimh.nih.gov> (acceso el 15 de julio de 2012).
- 3 Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 820-8.
- 4 Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1091-8.
- 5 Horton M, Rudick RA, Hara-Cleaver C, Marrie RA. Validation of a self-report comorbidity questionnaire for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2010; 35: 83-90.
- 6 Classification of comorbidity. <http://www.nimh.nih.gov> (acceso el 15 de julio de 2012).
- 7 Comorbidity indexes. <http://www.nimh.nih.gov> (acceso el 15 de julio de 2012).
- 8 Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1215-9.
- 9 Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.

- 10 Ehlers S, Kaufmann SH, Participants of the 99(th) Dahlem Conference. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends in Immunology* 2010; 31 (5): 184-90.
- 11 Nielsen NM, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, Koch-Henriksen N, et al. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their first-degree relatives: a nationwide cohort study in Denmark. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 823-9.
- 12 Ramagopalan SV, Dymment DA, Ebers GC. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1288-9.
- 13 Le Scanff J, Sève P, Renoux C, Broussolle C, Confavreux C, Vukusic S. Uveitis associated with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 415-7.
- 14 Langer-Gould A, Albers KB, van Den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Multiple Sclerosis* 2010; 16: 855-61.
- 15 Ben-Ami Shor D, Barzilai O, Ram M, Izhaky D, Sheva Porat-Katz B, Chapman J, et al. Gluten sensitivity in multiple sclerosis. Experimental myth or clinical truth? Contemporary challenges in autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173: 343-9.
- 16 Deretzi G, Kountouras J, Koutlas E, Zavos C, Polyzos S, Rudolf J, et al. Familial prevalence of autoimmune disorders in multiple sclerosis in Northern Greece. *Multiple Sclerosis* 2010; 16: 1091-101.
- 17 Marrie RA, Horwitz RI, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurol* 2011; 124: 135-41.
- 18 Kaminska M, Kimoff RJ, Schwartzman K, Trojan DA. Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction. *J Neurol Sciences* 2011; 302: 7-13.
- 19 Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler* 2009; 15: 385-92.
- 20 Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology* 2009; 72: 117-24.
- 21 Koch-Henriksen N, Stenager E, Brønnum-Hansen H. Studies based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Scand J Public Health* 2011; 39: 180-4.
- 22 Alemany-Rodríguez MJ, Aladro Y, Amela-Peris R, Pérez-Viéitez MC, Reyes-Yáñez MP, Déniz-Naranjo MC, Sánchez-García F. Autoimmune diseases and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2005; 40: 594-7.