

**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Escuela de Tecnología Médica



**TESIS PROFESIONAL**

*Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención en*

*Oftalmología y Optometría*

**“DINÁMICA PUPILAR COMO MARCADOR DE PROGRESIÓN**

**EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE”**

**Alumno:** Francisca López Céspedes

**Tutores:** Dr. Iván Plaza R. - Dr. Rodrigo Montefusco S.

Una firma manuscrita en azul sobre una línea horizontal.

**Dr. Iván Plaza Rosales**

Una firma manuscrita en azul sobre una línea horizontal.

**Dr. Rodrigo Montefusco S.**

**Firma**

**Fecha: 2022**

**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Escuela de Tecnología Médica



**TESIS PROFESIONAL**

*Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención en*

*Oftalmología y Optometría*

**“DINÁMICA PUPILAR COMO MARCADOR DE PROGRESIÓN**

**EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE”**

**Alumno:** Francisca López Céspedes

**Tutores:** Dr. Iván Plaza R. - Dr. Rodrigo Montefusco S.

**Fecha:** 2022

## ACTA CURSO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

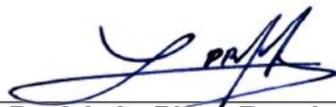
La **Sra. Francisca Alejandra López Céspedes**, estudiante de Tecnología Médica con Mención en Oftalmología y Optometría, cumpliendo con los requisitos establecidos en el plan de estudio, realizó durante el noveno semestre de la carrera, la Tesis Profesional titulada: **“Dinámica pupilar como marcador de progresión en Esclerosis Múltiple”**, dirigida por el **Prof. Dr. Iván Plaza, Ph.D**, académico del Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y el **Prof. Dr. Rodrigo Montefusco, Ph.D**, académico académico del Instituto de Aparato Locomotor y Rehabilitación, Universidad Austral de Chile.

La Escuela de Tecnología Médica designó para su corrección una Comisión integrada por : **Prof. Dra. María de los Ángeles Juricic, Ph.D**, académica del Departamento de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y el **Prof. Dr. José Ignacio Egaña, MD, Ph.D**, académico del Departamento de Anestesiología y Reanimación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La calificación obtenida se detalla a continuación:

<b>Corrector 1 María de los Ángeles Juricic</b>	6.55	25%
<b>Corrector 2 José Ignacio Egaña</b>	6.78	25%
<b>Tutor(es) Guía: Iván Plaza y Rodrigo Montefusco</b>		
<b>Evaluación intermedia</b>	6.50	25%
<b>Nota final tutor</b>	7.00	25%
<b>Nota final tesis profesional</b>	6.71	

En consecuencia el estudiante **Francisca Alejandra López Céspedes** aprueba satisfactoriamente la asignatura.



**Prof. Iván Plaza Rosales**  
Coordinador(a) curso  
Trabajo de Investigación



**Prof. Hernán Torres.**  
PEC curso  
Trabajo de Investigación

*A mi madre, que la amo con mi vida.*

*Todo mi esfuerzo es por ella.*

## **Agradecimientos**

Quiero mostrar mi agradecimiento a mis tutores, el Dr. Iván Plaza y el Dr. Rodrigo Montefusco, por su gran ayuda y orientación en la tesis, por su paciencia y buena disposición.

A mis padres, Marlen y Cristian y a mi hermana Antonia por su amor incondicional y por todo el apoyo que me han dado durante todos estos años.

A mis queridas amigas y amigos que me acompañaron y alentaron en tiempos difíciles.

A mi gatita y a mi conejita por darme tanto amor y por acompañarme durante todo el proceso. Más que mascotas, son mi familia.

Y, por último, una mención especial para esa persona que siempre estuvo a mi lado, apoyándome y alentándome con su amor incondicional, mi compañero de vida: Manuel.

Gracias por creer en mí, hicieron esto posible.

## Índice

<b>Resumen</b> .....	8
<b>Introducción</b> .....	10
<b>I. Fisiopatología de la esclerosis múltiple</b> .....	12
<b>II. Clasificación clínica del curso de la esclerosis múltiple</b> .....	13
• Síndrome Clínicamente Aislado (SCA).....	13
• Esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR).....	14
• Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).....	15
• Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).....	16
<b>III. Actividad y progresión de la esclerosis múltiple</b> .....	17
• Actividad de la esclerosis múltiple.....	17
• Progresión de la esclerosis múltiple.....	18
<b>IV. Medidas clínicas y radiológicas de evaluación de fenotipos progresivos de esclerosis múltiple</b> .....	20
• Medidas clínicas de la progresión.....	21
○ Escala Ampliada del Estado de Discapacidad.....	21
○ Herramienta de discusión de progresión de la EM.....	22
• Medidas radiológicas de evaluación de la progresión.....	22
○ Carga y volumen lesional en la RM.....	22
○ Atrofia cerebral.....	23
○ Tomografía de coherencia óptica.....	23
<b>V. Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple</b> .....	23
<b>VI. Alteración del sistema nervioso autónomo en la esclerosis múltiple</b> .....	25
<b>VII. Alteraciones pupilares en la esclerosis múltiple</b> .....	26
• Características pupilares estáticas y dinámicas.....	27
○ Parámetros de las características pupilares estáticas.....	27
○ Parámetros de las características pupilares dinámicas.....	28
<b>Metodología</b> .....	32
<b>Discusión</b> .....	33
<b>Conclusión</b> .....	35
<b>Bibliografía</b> .....	36

### Tabla de Abreviaturas

Abreviatura	Significado
AV	Agudeza Visual
BHE	Barrera Hemato Encefálica
CFNR	Capa de Fibras Nerviosas de la Retina
CGR	Células Ganglionares de la Retina
DPAR	Defecto Pupilar Aferente Relativo
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerosis Múltiple
EMCD	Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
Gd	Gadolinio
ipRGC	Células Ganglionares de la Retina intrínsecamente fotosensibles
NO	Neuritis Óptica
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
PLR	Reflejo Pupilar a la Luz
RM	Resonancia Magnética
RR	Remitente Recurrente
SCA	Síndrome Clínicamente Aislado
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Parasimpático
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SRA	Síndrome Radiológico Aislado

## Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades neurológicas autoinmunes más prevalentes del sistema nervioso central (SNC) y una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes a nivel mundial. Se caracteriza por provocar inflamación, desmielinización, degeneración axonal y pérdida neuronal; causando múltiples lesiones focales en la sustancia gris y blanca del SNC junto a una neurodegeneración difusa en todo el cerebro. Su sintomatología va a depender de la localización del daño, por lo que no se tiene un cuadro clínico específico, no obstante, las alteraciones visuales son bastante frecuentes en estos pacientes. Estas alteraciones podrían generar una disfunción visual asociada a la pérdida axonal de las células ganglionares de la retina y a la alteración del sistema nervioso autónomo provocada por la enfermedad. Debido a que existen diversos tipos de EM, su diagnóstico generalmente es difícil de establecer, pasando años de incertidumbre diagnóstica en algunos casos sobre todo cuando no se conoce si el desarrollo de la enfermedad es progresiva o no. Es por esto, que se propone analizar la disfunción autonómica en pacientes con EM, mediante el comportamiento de la dinámica pupilar, como una técnica útil para evaluar la progresión de la discapacidad de la enfermedad. En otras palabras, en esta revisión se propone la dinámica pupilar como un marcador de progresión de la enfermedad, como un método de examen útil, rápido y de bajo costo, que podría ser una buena alternativa para lograr diagnosticar el fenotipo de la enfermedad y disminuir de esta manera la brecha de incertidumbre diagnóstica.

**Palabras claves:** Esclerosis múltiple (EM) ; Dinámica pupilar ; Pupilometría ; Sistema Nervioso Autónomo (SNA); Sistema Nervioso Parasimpático (SNP) ; Sistema Nervioso Simpático (SNS).

## **Abstract**

Multiple sclerosis (MS) is one of the most prevalent autoimmune neurological diseases of the central nervous system (CNS) and one of the leading causes of disability in young adults worldwide. It is characterized by causing inflammation, demyelination, axonal degeneration and neuronal loss; causing multiple focal lesions in the gray and white matter of the CNS together with diffuse neurodegeneration throughout the brain. Its symptoms will depend on the location of the damage, so there is no specific clinical picture, however, visual disturbances are quite common in these patients. These alterations could generate a visual dysfunction associated with the axonal loss of the retinal ganglion cells and the alteration of the autonomic nervous system caused by the disease. Because there are various types of MS, its diagnosis is generally difficult to establish, passing years of diagnostic uncertainty in some cases, especially when it is not known whether the development of the disease is progressive or not. For this reason, it is proposed to analyze autonomic dysfunction in patients with MS, through the behavior of pupillary dynamics, as a useful technique to assess the progression of disease disability. In other words, in this review pupillary dynamics is proposed as a marker of disease progression, as a useful, rapid and low-cost examination method, which could be a good alternative to diagnose the disease phenotype and reduce thus the diagnostic uncertainty gap.

**Keywords:** Multiple Sclerosis ; Pupillary Dynamics ; Pupillometry ; Autonomic Nervous System ; Parasympathetic Nervous System ; Sympathetic Nervous System ; Pupillary Cycle Time.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades neurológicas autoinmunes más prevalente del sistema nervioso central (SNC). Se estima afecta a más de 2 millones de personas en el mundo(1) y es una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes, debido a que afecta principalmente a pacientes entre los 20 y 40 años,(2) con predominio del sexo femenino (60%),(3) siendo América del Norte y Europa los territorios con mayor prevalencia (140 y 108 por cada 100.000 personas, respectivamente) y los países de Asia y África subsahariana, los países con menor prevalencia (2.2 y 2.1 por cada 100.000 personas, respectivamente).(4)

Se caracteriza por provocar inflamación, desmielinización, degeneración axonal y pérdida neuronal,(5) causando múltiples lesiones focales en la sustancia gris y blanca del SNC junto a una neurodegeneración difusa en todo el cerebro.(6) Debido a la variabilidad del curso de la enfermedad, la EM presenta diferentes fenotipos dependiendo de su evolución, por lo que, el diagnóstico generalmente es difícil de establecer, pasando años de incertidumbre diagnóstica. Esto se debe a que la EM puede estar cursando con actividad o inactividad y puede o no tener progresión de la discapacidad.(7)

Por otro lado, las manifestaciones clínicas de la EM dependen de la localización de las lesiones y de las propiedades conductivas de los axones afectados, por lo que, existe una gran variabilidad en la sintomatología y resulta difícil establecer un cuadro clínico específico.(8) Las alteraciones visuales se suelen manifestar frecuentemente en las personas con EM debido a que el nervio óptico es una de las estructuras más comúnmente dañadas. Esto se debe a que la enfermedad provoca la pérdida axonal de las células ganglionares de la retina, incluso desde estadios iniciales. Esta disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y del diámetro del nervio óptico está directamente correlacionada a la disfunción visual, independientemente si los pacientes presentan antecedentes de neuritis óptica (NO).(5)

Entre el 45 y 84% de los pacientes con EM sufren de una desregulación del sistema autónomo y se puede manifestar como disfunción gastrointestinal, alteración de la sudoración, disfunción cardiovascular, disfunción sexual, desregulación ortostática, disfunción urinaria, disfunción pupilar, entre otras afectaciones.(9) Se estima que entre el 26 y 60% de los pacientes sin antecedentes de NO presentan respuestas pupilares anormales.(10) Esta alteración puede deberse a un deterioro no específico en las vías centrales de la función pupilar y pueden ser asociadas a la disfunción autónoma que afecta a los pacientes con EM debido a la desmielinización y degeneración axonal.(11) Esto se debe a que el iris está inervado principalmente por el sistema nervioso autónomo, tanto simpático como parasimpático, para controlar el diámetro pupilar.(12) Por una parte, el núcleo Edinger-Westphal, componente funcional del nervio oculomotor (III par craneal) con dominio parasimpático, inerva el músculo esfínter pupilar y el músculo ciliar para provocar la contracción y la acomodación, respectivamente.(13) Mientras que, el sistema nervioso simpático está encargado de inervar al músculo dilatador pupilar para generar la midriasis.(12)

Diversos estudios han demostrado que tanto las funciones pupilares simpáticas como parasimpáticas están alteradas desde una etapa temprana en pacientes con EM y que esta disfunción depende de la duración de la enfermedad y de la discapacidad neurológica medida mediante la escala EDSS.(14) Es por esto, que en esta revisión se propone analizar la disfunción autonómica en pacientes con EM mediante el comportamiento de la dinámica pupilar como una técnica útil para evaluar la progresión de la discapacidad de la enfermedad. Además, la pupilometría dinámica sería una técnica útil, no invasiva, rápida y de menor costo en comparación a la RM, para monitorear la lesión axonal y disfunción visual y tendría una gran repercusión en las decisiones médicas y terapéuticas, dado que podría ser una buena alternativa para evaluar el curso de la enfermedad, disminuir la brecha de incertidumbre diagnóstica y ayudar a entregar un correcto tratamiento farmacológico.

## **I. Fisiopatología de la esclerosis múltiple**

La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades neurológicas autoinmunes más comunes del sistema nervioso central (SNC). No se conoce con exactitud su patogenia, sin embargo, se ha relacionado a factores genéticos y ambientales que provocan la autorreactividad de las células T a los antígenos del SNC tras el daño de la barrera hemato encefálica (BHE).(15) Se caracteriza por provocar inflamación, desmielinización, daño axonal, gliosis y remielinización variable,(16) causando múltiples lesiones focales en la sustancia blanca y gris del SNC.(6) La desmielinización es provocada por macrófagos, que fagocitan la mielina, tras la liberación de citoquinas proinflamatorias por las células T, lo que da como resultado una conducción nerviosa más lenta y mayor gasto energético debido a la desaparición de la conducción saltatoria del potencial de acción y a la exposición de los canales de  $K^+$  de la membrana axónica. Por otro lado, la preservación de los oligodendrocitos puede estimular la remielinización, sin embargo, esta nueva mielina puede ser fisiológicamente anormal, por lo que, la función no necesariamente mejora.(16) En cuanto al daño axonal, éste es provocado por medio del mecanismo de desmielinización y de la proliferación anormal de canales de  $Na^+$  en la membrana axonal, que al intercambiarse con el  $Ca^{2+}$  intracelular, provoca degeneración neuronal.(16) Esta neurodegeneración afecta al cerebro y a la médula espinal en su conjunto, generando pérdida axonal en la sustancia blanca y una neurodegeneración difusa en toda la sustancia gris. Estas alteraciones eventualmente conducen a la pérdida y reducción del tejido cerebral y se vuelve más marcado en la etapa progresiva de la enfermedad.(6)

## II. Clasificación clínica del curso de la esclerosis múltiple

De igual modo a como existe una heterogeneidad en los síntomas, también existen diferencias en el curso y diagnóstico de la enfermedad. Es decir, existen diversos fenotipos de la EM basadas en el curso de la enfermedad.

- **Síndrome Clínicamente Aislado (SCA)**

Hace referencia a un primer evento clínico desmielinizante, generalmente monofocal de evolución aguda o subaguda, que perdura aproximadamente 24 horas y se produce en ausencia de infección, y pueden ser sugerente de esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), pero aún no se ha diseminado lo suficiente como para realizar el diagnóstico.(7) Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran:

- Neuritis óptica: se caracteriza por ser dolorosa, unilateral y subaguda. El paciente puede relatar visión borrosa, fotopsias y agudeza visual moderada, en cuanto a los hallazgos clínicos, se puede cursar con escotoma central, defecto altitudinal, discreto edema papilar y defecto pupilar aferente relativo (DPAR). Generalmente se resuelve de manera espontánea dentro de las primeras cuatro semanas.(17)
- Síndrome de tronco encefálico: debido a que esta estructura transmite información sensorial y motora entre la médula espinal y el cerebro, y, contiene los núcleos de los nervios craneales, el sistema de activación reticular ascendente y los núcleos autónomos,(18) los pacientes pueden manifestar diplopía, y en los hallazgos neurológicos se puede encontrar oftalmoparesia internuclear o una monoparesia aislada del III, IV o VI nervio craneal. Además, el paciente puede manifestar ataxia, disartria, dismetría, vértigo y/o síntomas sensitivos faciales.(17)
- Síndrome medular: los pacientes pueden presentar síntomas asociados a mielitis subaguda incompleta, es decir, disminución de la fuerza o sensibilidad segmentaria y

asimétrica, trastorno de esfínteres, hipoestesia o disestesia en tórax o abdomen y signo de Lhermitte.(17)

- Síndrome hemisférico: el paciente puede tener un trastorno hemimotor o hemisensitivo y si se ven afectadas las vías corticoespinales o espinotalámicas, puede haber compromiso simétrico del rostro y extremidades. También pueden presentar alteraciones cognitivas, apraxias, convulsiones, afasia y heminegligencia, sin embargo, estas alteraciones rara vez se consideran como un primer evento clínico para el diagnóstico diferencial de EM.(17)

Si bien estas manifestaciones no son exclusivas para EM, las convierte en un factor de riesgo para la enfermedad puesto que se ha informado sobre una tasa de conversión del 80% en un periodo de hasta 20 años, desde SCA a EMCD, luego de diferentes eventos clínicos como una neuritis óptica (85%), mielitis transversa (61%) y síndromes de tronco encefálico (60%).(2) Además, se han encontrado lesiones desmielinizantes asintomáticas en la sustancia blanca del SNC en el 50-70% de los pacientes que presentan SCA y en diversos estudios con seguimiento de 7, 15 y 20 años han demostrado que existe un riesgo de conversión a EMCD del 65%, 72% y 80%, respectivamente, cuando se detecta lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética (RM) versus un 8%, 25% y 20%, respectivamente, cuando no se detectan lesiones.(17) Esta conversión es objeto de una intensa investigación, dado que es decisivo en el desarrollo de la enfermedad y podría predecir la progresión futura.(19)

- **Esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR)**

Es el fenotipo más frecuente, apareciendo hasta en un 85% de los pacientes.(2) En este caso, los pacientes presentan brotes de disfunciones neurológicas a lo largo del tiempo (recaídas) seguidos de periodos de estabilidad clínica (remisión) sin nuevos síntomas. Las recaídas pueden

corresponder a síntomas nuevos o al empeoramiento de un síntoma previo y pueden seguirse de una recuperación total o parcial, sin embargo, no existe progresión de discapacidad entre brotes.(20) Las recaídas generalmente se presentan en ausencia de infección y duran aproximadamente 24 horas. Los síntomas más comunes suelen ser debilidad, deterioro del equilibrio, deterioro de la agudeza visual (AV) y alteración de la visión, como deterioro de la visión de colores o diplopía. Con el transcurso del tiempo estos pacientes empiezan a tener una mayor cantidad de brotes y secuelas, dejando déficits residuales en casi la mitad de los episodios, y al no tratarse eventualmente la enfermedad puede progresar a EM secundaria progresiva.(2) Sin embargo, se piensa que gran parte de la acumulación de discapacidad se debe a una progresión subyacente independiente de las recaídas.(21)

- **Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)**

Este fenotipo generalmente es difícil de establecer debido a que no se sabe con exactitud cuándo ocurre la transición de EMRR a EMSP y pueden haber hasta 3 años de incertidumbre diagnóstica, por lo que, muchas veces el diagnóstico se establece años después de que comienza la progresión real.(22) Esto se debe a que existe una superposición entre los dos cursos de la enfermedad, ya que, en muchos casos sigue habiendo recaídas y/o actividad pero con signos de progresión(21) y la mediana de tiempo desde el inicio de brotes hasta la evolución a EMSP es alrededor de 20 años.(23) Sin embargo, el diagnóstico de EMSP se hace más evidente con el paso del tiempo y la progresión y el aumento de la acumulación de discapacidad, con posibles recaídas superpuestas.(21) Se propone que la diferencia entre ambos subtipos estaría relacionada con el mecanismo de daño con que cursa la enfermedad, es decir, durante la EMRR predominaría la desmielinización inflamatoria, pero con el paso del tiempo este proceso llevaría a la neurodegeneración, mecanismo que sería el principal causante de la progresión de la enfermedad durante EMSP.(2) Si bien la inflamación está presente en ambas etapas, se ha visto que las

respuestas inmunitarias periféricas hacia el SNC impulsan la EMRR, pero esta inflamación disminuye con la edad y con la duración de la enfermedad, sin embargo, se plantea que durante la EMSP existe mayor deterioro del SNC debido a una menor permeabilidad de la BHE lo que provocaría la fuga de fibrinógeno, lo que contribuiría a la neurodegeneración y la acumulación de discapacidad en estos pacientes, independientemente si hay o no infiltrados inflamatorios.(23)

- **Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)**

Es el fenotipo menos común y afecta a ambos sexos por igual(23), solo se encuentra en el 10% - 20% de los pacientes con EM. No cuenta con una fase RR inicial, aunque puede presentar recaídas durante el transcurso de la enfermedad y se caracteriza por tener progresión continua desde el inicio, presentando acumulación de disfunción neurológica y discapacidad desde el principio.(2) Si bien la EMPP es aceptada como un fenotipo más de la EM, en diversos estudios se ha puesto en duda si realmente es una etapa diferente de la EMSP dado que ambas etapas cursan con similitudes en cuanto al ritmo de empeoramiento y cantidad de pacientes que presentan recaídas durante el transcurso de la enfermedad, excepto por una menor incidencia de lesiones en la sustancia blanca en la EMPP. Además, se piensa que la EMPP tiene un mecanismo de daño diferente a la inflamación o que es menos inflamatoria a comparación de las demás etapas, sin embargo, se han encontrado hallazgos de inflamación meníngea, perivascular y parenquimatosa en pacientes con EMPP, aunque la inflamación meníngea es más difusa y menos frecuente debido a que el daño en esta estructura generalmente se provoca durante la fase RR debido a la actividad inflamatoria repetida. Lo que hace pensar que la enfermedad parte con lesiones inflamatorias subclínicas o que afecta a sectores del cerebro que no producen síntomas distintivos y progresa después de este evento. Esta idea se refuerza con estudios que han encontrado que cerca del 10% de los pacientes con síndrome radiológicamente aislado (SRA) progresan a EMPP sin una fase recidivante.(23)

Por otro lado, existe el diagnóstico de Síndrome Radiológicamente Aislado (SRA) y se asocia a pacientes que incidentalmente les hallaron lesiones en la sustancia blanca del SNC en la RM y que cumplen los criterios de Okuda de diseminación en el espacio y son altamente sugestivas de patología desmielinizante pero no presentan manifestaciones clínicas sugestivas de EM.(24) Si bien no se considera un fenotipo de la EM, se ha encontrado que existe un riesgo de conversión a EMCD dentro de un periodo de tiempo determinado y el riesgo es mayor cuando los pacientes son jóvenes y/o presentan lesiones en la médula espinal. Se estima que después de 5 años del diagnóstico, un tercio de estos pacientes presentan su primera manifestación clínica, mientras que, otro tercio presenta nuevas lesiones cerebrales. Un estudio retrospectivo demostró que más del 50% de las personas con SRA fueron diagnosticados con EMCD luego de 10 años, de los cuales el 11,7% cumplieron con los criterios de EMPP.(25) Asimismo, otro estudio de cohorte, del autor Lebrun-Frenay et al., demostró que el 13.8% de las personas con SRA tuvieron su primer evento clínico sugestivo de desmielinización a los 2 años y 5 de ellos (10.2%) cumplían los criterios de EMPP.(24)

### **III. Actividad y progresión de la esclerosis múltiple**

Actualmente se han incorporado descriptores adicionales a la EM recidivante y progresiva, ya que no son suficientes para describir el proceso actual de la enfermedad. Para esto, se describieron dos modificadores del curso de la enfermedad para ver si está cursando una fase activa o inactiva y si existe o no progresión.(7)

- **Actividad de la esclerosis múltiple**

La enfermedad se encuentra activa cuando el paciente presenta recaídas clínicas, episodios agudos o subagudos de disfunciones neurológicas nuevas o crecientes y/o presenta

hallazgos imagenológicos de lesiones T1 realizadas con gadolinio (Gd) o lesiones T2 nuevas o inequívocamente agrandadas, en ausencia de fiebre o infección, en un periodo de tiempo determinado (6 meses, 1 año, 2 años, etc.).(26) El uso de Gd como contraste es especial para ver lesiones activas, dado que representa la aparición de infiltrados inflamatorios con fuga de la BHE.(23) Mientras que la enfermedad está inactiva cuando el paciente con EM no presenta recaídas o nuevos hallazgos imagenológicos en un periodo de tiempo determinado.

A partir de esto, existen cuatro posibilidades para describir la EM recidivante: (26)

- SCA no activa: El paciente no presenta recaídas ni lesiones imagenológicas nuevas o inequívocamente crecientes, dentro de un periodo de tiempo determinado, luego de su primer evento clínico.
- SCA activa: Si el paciente presenta recaídas o lesiones imagenológicas nuevas o crecientes luego de su primer evento clínico y cumple con los criterios de diagnóstico para EM, se convierte automáticamente en EMRR.
- EMRR activa: El paciente diagnosticado con EMRR presenta recaídas clínicas y/o hallazgos imagenológicos de lesiones T1 realizadas con Gd o lesiones T2 nuevas o inequívocamente agrandadas en el transcurso de un tiempo determinado.
- EMRR no activa: El paciente diagnosticado con EMRR no ha presentado recaídas y/o actividad de resonancia magnética en el transcurso de un tiempo determinado.

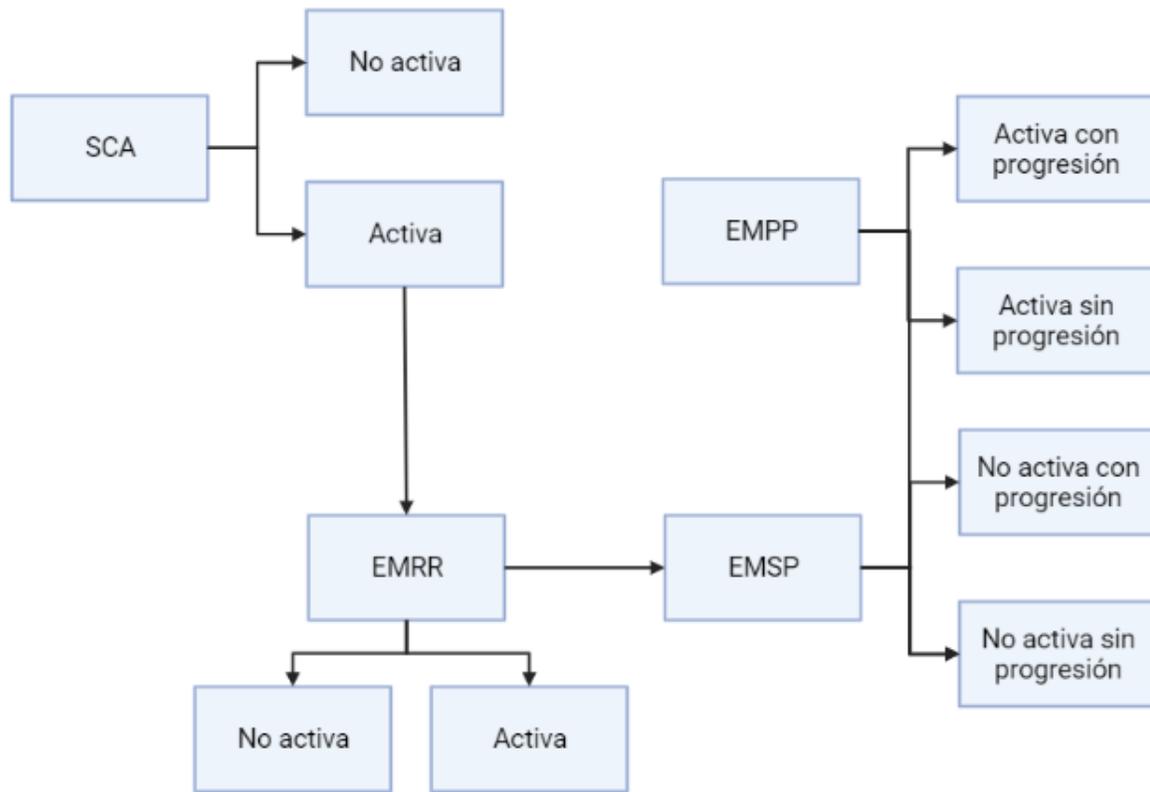
- **Progresión de la esclerosis múltiple**

Por otra parte, la EM progresiva (EMPP o EMSP) no avanza de manera uniforme y puede cursar con periodos estables durante el transcurso de la enfermedad. Es por esto, que se describió la progresión como un nuevo modificador de la enfermedad progresiva, el cual se asocia a la disfunción/discapacidad física/neurológica sin regresión y/o a hallazgos

imagenológicos donde exista aumento de lesiones T1 o pérdida de volumen cerebral, independientemente de las recaídas.(26)

Es por esto, que existen cuatro posibilidades para describir la EM progresiva: (7,26)

- EMP activa y con progresión: En este caso el paciente ha presentado recaídas clínicas y/o tiene lesiones imagenológicas nuevas o crecientes y también ha empeorado su discapacidad durante un periodo de tiempo determinado.
- EMP activa pero sin progresión: En este caso el paciente ha presentado recaídas clínicas dentro de un periodo de tiempo determinado, pero no ha empeorado su discapacidad.
- EMP inactiva pero con progresión: En este caso el paciente no ha vuelto a presentar recaídas y/o lesiones imagenológicas nuevas, pero sí ha empeorado su discapacidad dentro de un periodo de tiempo determinado.
- EMP inactiva y sin progresión: En este caso el paciente se encuentra en un periodo de estabilidad, dado que, no ha vuelto a presentar recaídas y/o lesiones imagenológicas nuevas o crecientes ni ha empeorado su discapacidad en un periodo de tiempo determinado.



**Figura 1. Fenotipos de la esclerosis múltiple con la incorporación de los descriptores de actividad y progresión.**

Abreviaturas: SCA= Síndrome Clínicamente Aislado; EMRR= Esclerosis múltiple remitente recurrente; EMSP= Esclerosis múltiple secundaria progresiva; EMPP= Esclerosis múltiple primaria progresiva.

#### **IV. Medidas clínicas y radiológicas de evaluación de fenotipos progresivos de esclerosis múltiple**

Debido a las diversas manifestaciones clínicas y la variación en la progresión de la discapacidad según la evolución de la enfermedad, se utilizan diferentes métodos de evaluación clínica para conocer el grado del deterioro neurológico, la progresión y la discapacidad física que provoca la enfermedad. Dentro de estos métodos de evaluación, se encuentran las medidas clínicas y las radiológicas.

- **Medidas clínicas de la progresión**

- **Escala Ampliada del Estado de Discapacidad**

Una de las herramientas más aceptadas y utilizadas es la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad o EDSS por sus siglas en inglés (Expanded Disability Status Scale). Esta escala mide la discapacidad física y la progresión a través de una serie de exámenes neurológicos, condicionados por la capacidad de movilizarse y realizar actividades de la vida diaria, para cuantificar la alteración de 8 sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco del encéfalo, sensibilidad, vejiga e intestino, visión y funciones mentales).(27) La puntuación va desde 0, que significa ausencia de alteraciones a 10, que es la muerte provocada por la enfermedad.(28) Se establece como empeoramiento de la enfermedad a un incremento de la discapacidad física resultante de las recaídas clínicas o de la progresión de la enfermedad. Mediante la EDSS el empeoramiento neurológico se define como un incremento de al menos 1 punto de la EDSS en pacientes con EDSS entre 0 y 5.5 o de al menos 0.5 puntos en pacientes con  $EDSS \geq 6$ .(29)

Como se mencionó anteriormente, la transición desde EMRR hacia EMSP no es clara, por lo que, el diagnóstico de EMSP se transforma en un desafío. Esto se debe a que existe una superposición entre los dos cursos de la enfermedad dificultando el diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas, dependiente del curso de la enfermedad. Con el tiempo, el empeoramiento progresivo y la acumulación de la incapacidad, independiente de las recaídas, ayudan en la sospecha hacia la EMSP. Lublin et al, establecieron la EMSP como un aumento de la progresión neurológica en un tiempo determinado, sin mejorías, que puede presentar fluctuaciones y fases de estabilidad.(22)

Lorscheider et al, estableció que mediante la EDSS se diagnostica EMSP, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 86%, cuando existe una progresión de discapacidad de al menos 1 punto de la EDSS en pacientes con  $EDSS \leq 5.5$ , o de 0.5 puntos en pacientes con  $EDSS \geq 6$ ; y una  $EDSS \geq 4$  con al menos 2 puntos de la EDSS que afectaran a la vía piramidal en el momento de progresión, durante al menos 3 meses y sin que la progresión pueda atribuirse a una recaída reciente.(21)

- **Herramienta de discusión de progresión de la EM**

Otro método para identificar EMSP es la Herramienta de discusión de progresión de la EM (MSPro Discuss) que calcula la probabilidad de progresión mediante la edad, la EDSS, el número de recaídas y actividad por RM en los últimos 6 meses, los signos y síntomas de los últimos 6 meses y el impacto de los síntomas en la vida diaria.(21)

- **Medidas radiológicas de evaluación de la progresión**

- **Carga y volumen lesional en la RM**

Dentro de las medidas de evaluación radiológicas existen instrumentos para detectar la progresión, como la carga y volumen lesional en la RM. Este método ha sido ampliamente usado durante los últimos años, evalúa la aparición de lesiones T2 nuevas o aumento de lesiones T2 previas, o la aparición de nuevas lesiones con contraste. Es bastante preciso y sensible para medir la actividad de la enfermedad, pero poco preciso en los fenotipos progresivos debido a que los cambios focales son menos evidentes.(29)

- **Atrofia cerebral**

Otra aproximación radiológica es la medición de la atrofia cerebral, entre ellas la reducción del tálamo, de los nervios ópticos y del núcleo caudado. Este método es menos usado pero entrega información más precisa sobre la progresión debido a que evalúa la neurodegeneración precoz en EM, la cual se ha relacionado con la discapacidad física, cognitiva y con mayor actividad de la enfermedad.(22)

- **Tomografía de coherencia óptica**

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es utilizada de manera reciente como una técnica no invasiva que permite identificar la pérdida axonal de la vía visual mediante el grosor de la CFNR y el volumen macular. Esto se debe a que se ha demostrado que la disminución del grosor de la CFNR, incluidas las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles (ipRGC), en pacientes con EM, incluso sin NO, se correlaciona con la atrofia cerebral y con la disfunción visual, permitiendo estudiar la neurodegeneración. Si bien es una técnica útil y sensible, todavía no se ha validado como una medida de progresión.(22)

## **V. Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple**

Las manifestaciones clínicas de la EM dependen de la localización de las lesiones y de las propiedades conductivas de los axones afectados, por lo que, existe una gran variabilidad en la sintomatología y resulta difícil establecer un cuadro clínico específico. Entre las estructuras más afectadas del SNC se encuentran los pedúnculos cerebelosos, las zonas periventriculares, el nervio y tracto óptico, el tronco cerebral y la médula espinal, por lo que, las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EM son las alteraciones sensoriales (40%), motoras (39%) y visuales (30%). (8) En

cuanto a la sintomatología, los pacientes pueden presentar debilidad, parestesias, alteraciones visuales, disartria, ataxia, alteración de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, alteraciones emocionales, deterioro cognitivo,(30) oftalmoplejía internuclear, fatiga y síntomas paroxísticos como neuralgia trigeminal.(16)

Las alteraciones visuales se manifiestan comúnmente en las personas con EM debido a que el nervio óptico es una de las estructuras más frecuentemente dañadas. Cerca del 15-20% de los pacientes con EM manifiestan NO desmielinizante aguda al inicio y hasta el 50% de ellos puede desarrollarla en la evolución de la enfermedad. Además, se ha determinado que hasta el 77% de los pacientes pueden presentar cambios subclínicos en la vía visual, sin manifestar síntomas visuales o antecedentes de NO.(8) Esto se debe a la pérdida axonal de las células ganglionares de la retina (CGR) provocada por la enfermedad, incluso desde estadios iniciales, generando una importante discapacidad neurológica y afectando negativamente la calidad de vida de las personas. En el estudio de Pérez et. al, se menciona la utilidad de la ecografía del nervio óptico en la progresión de la EM, demostrando que la disfunción visual está correlacionada directamente con la disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y del diámetro del nervio óptico, incluso en aquellos pacientes con EM sin antecedentes de neuritis óptica.(5)

Por otro lado, los pacientes podrían presentar alteraciones visuales tanto como primer síntoma o a lo largo de la enfermedad, tales como: reducción de la agudeza visual, déficits de la visión de color, disminución de la sensibilidad de contraste, defectos en el campo visual, nistagmo, oftalmoplejía internuclear, visión borrosa o diplopía. Estos problemas visuales pueden resolverse en una etapa inicial, sin embargo, las personas con EM pueden sufrir pérdida de la visión a medida que progresa la enfermedad. En el estudio de cohorte de Van der Feen F., et al se detectaron las quejas visuales más frecuentes en pacientes con EM y se evidenció que los pacientes con EMSP presentaron más quejas por

las alteraciones visuales que los pacientes con EMRR o EMPP. También se evidenció que aquellos pacientes con puntuaciones de discapacidad más alta experimentaron mayores quejas visuales.(31)

## **VI. Alteración del sistema nervioso autónomo en la esclerosis múltiple**

La desregulación del sistema autónomo tiene un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes con EM, esto debido a la variabilidad de síntomas clínicos que puede provocar. Esta alteración se presenta en el 45% a 84% de los pacientes con EM y se puede manifestar como disfunción gastrointestinal, alteración de la sudoración, disfunción cardiovascular, disfunción sexual, desregulación ortostática, disfunción urinaria, disfunción pupilar, entre otras afectaciones.(9)

En un estudio longitudinal realizado por Flachenecker P. et al. se encontró que los pacientes con EM tenían una disfunción autonómica cardiovascular dependiendo del curso de la enfermedad, donde la disfunción simpática se asociaba más a pacientes con EM temprana y no estaría influido por la discapacidad clínica ni por el curso de la enfermedad, sino que estaría relacionado con la actividad clínica. Mientras que, la disfunción parasimpática estaba más relacionada a la progresión de la discapacidad, es decir, empeoraba en paralelo a la discapacidad clínica.(32)

Esta disfunción autonómica se atribuye al resultado de la interacción de tres diferentes factores que coexisten producto de la enfermedad. El primero se debe al daño provocado por la desmielinización de estructuras que controlan y modulan el SNA dentro del SNC, tales como: la corteza de la ínsula, el cíngulo anterior, áreas prefrontales ventromediales, centros inferiores cerca de la amígdala, el hipotálamo, el tronco encefálico y la médula espinal. El segundo factor se debe al desequilibrio provocado por la interacción entre el sistema inmunitario sobreactivado y los receptores autonómicos de los linfocitos, que produce un aumento de producción de catecolaminas llevando a la disfunción simpática. Por último, el tercer factor se cree que es provocado por el virus Epstein-Barr y la deficiencia de la vitamina D. Esto se debe a que existe una seropositividad universal junto a niveles altos de

anticuerpos anti-Epstein-Barr y transformación de linfocitos inducidos por este virus que se piensa que puede reducir la expresión de linfocitos beta-adrenérgicos. Mientras que, la deficiencia de la vitamina D y la poca exposición al sol aumenta el riesgo de padecer EM e interrumpe el mantenimiento del tono autonómico cardiaco. Sin embargo, esta teoría es muy reciente y aún está bajo estudio.(9)

## **VII. Alteraciones pupilares en la esclerosis múltiple**

Los trastornos pupilares pueden ser otra manifestación clínica de la disfunción autonómica. Se estima que entre el 26% y el 60% de los pacientes sin antecedentes de NO presentan respuestas pupilares anormales. Cabe mencionar, que estas alteraciones no se deterioran paralelamente con las alteraciones visuales, es decir, si el paciente recupera parte de su visión después de un episodio agudo de NO, no necesariamente se normalizará su respuesta pupilar, de hecho, puede tener una disfunción pronunciada.(10) Esta alteración puede deberse a un deterioro no específico en las vías centrales de la función pupilar y pueden ser asociadas a la disfunción autónoma que afecta a los pacientes con EM debido a la desmielinización y degeneración axonal.(11) Esto se debe a que el iris está innervado principalmente por el SNA, tanto por el sistema nervioso simpático (SNS) como el sistema nervioso parasimpático (SNP), para controlar el diámetro pupilar dependiendo del estímulo luminoso.(12) Por una parte, el SNP es el responsable de generar la contracción pupilar y la acomodación. Cuando la luz ingresa al sistema óptico, estimula los fotorreceptores que hacen sinapsis con las células bipolares que sinaptan con las CGR, incluidas las ipCGR que representan el 1% del total de las CGR y son las encargadas de regular el tamaño de la pupila mediante señales extrínsecas e intrínsecas. Luego, esta señal viaja por el nervio óptico y cuando llega al extremo del tracto óptico, los axones de las CGR encargadas de la respuesta pupilar a la luz, se separan para hacer sinapsis en el núcleo pretectal del mesencéfalo.(33) Luego, se proyectan hasta llegar al núcleo Edinger-Westphal ipsilateral y viajan junto al nervio oculomotor (III par craneal) con dominio parasimpático hasta innervar el músculo esfínter pupilar y el músculo ciliar para provocar la contracción y la acomodación, respectivamente.(13) Por otra parte, el

SNS está encargado de inervar al músculo dilatador pupilar para generar la midriasis.(12) Para esto, primero se genera una inhibición de la inervación parasimpática en los núcleos Edinger-Westphal mediante la inhibición supranuclear central simpática, provocando la relajación del músculo esfínter pupilar. En paralelo, la neurona simpática de primer orden, originada en el hipotálamo, desciende hasta el centro cilioespinal de Budge en C8-T1 de la médula espinal para hacer sinapsis con la neurona preganglionar que asciende hasta el ganglio cervical superior en el plexo periarterial y hace sinapsis con la neurona posganglionar o nervios ciliares largos y suben hasta inervar el músculo dilatador del iris para general la dilatación.(33)

- **Características pupilares estáticas y dinámicas**

El reflejo pupilar a la luz (PLR) es un indicador útil del SNA debido a que el tamaño pupilar frente a estímulos luminosos está moderado por el SNS al generar la dilatación pupilar en ambientes de oscuridad y por el SNP al generar la contracción pupilar en respuesta a la luz. Este reflejo pupilar se puede registrar y medir en un momento determinado cuando no existen variaciones súbitas de iluminación, es decir, se pueden medir las características estáticas de la pupila, o se puede registrar y medir durante un tiempo determinado donde existen variaciones súbitas de iluminación, es decir, se miden las características dinámicas de la pupila.(34)

- **Parámetros de las características pupilares estáticas**

Los parámetros pupilares que se pueden cuantificar mediante la pupilometría estática son:(34)

1. Hippius: Es el cambio fisiológico, rítmico e irregular cuando la pupila se contrae y dilata, independientemente de la iluminación ambiental.

2. Diámetro basal pupilar: Es la amplitud máxima que tiene la pupila sin ningún estímulo lumínico. Se mide en mm y se registra con un nivel de iluminación determinado.
3. Anisocoria pupilar: Es el tamaño desigual de los diámetros pupilares basales entre ambos ojos.

○ **Parámetros de las características pupilares dinámicas**

Mediante los parámetros de la pupilometría dinámica se ha podido evaluar la disfunción autónoma en pacientes con diabetes mellitus, alzheimer, vejiga hiperactiva y últimamente en pacientes con EM, debido a que permite una medición cuantitativa de las respuestas pupilares y refleja la actividad simpática y parasimpática durante un tiempo determinado.(11)

Los parámetros pupilares que se pueden cuantificar mediante la pupilometría dinámica son: (35)

1. Latencia refleja: Tiempo desde que se aplica el estímulo luminoso hasta que responde la pupila. Se mide en ms e indica la actividad parasimpática.
2. Diámetro de la pupila de referencia: Diámetro que tiene la pupila en reposo en un ambiente con oscuridad total. Se mide en mm e indica el equilibrio entre la actividad simpática y parasimpática.
3. Amplitud de contracción absoluta: Cambio en el tamaño desde la pupila en reposo hasta el menor diámetro pupilar luego del estímulo lumínico. Se mide en mm e indica la actividad parasimpática.
4. Duración de la contracción: Tiempo de la amplitud de contracción absoluta. Se mide en ms e indica la actividad parasimpática.

5. Velocidad máxima de contracción: Tasa de constricción de la rapidez del PLR. Se mide en mm/s e indica la actividad parasimpática.
6. Diámetro mínimo de la pupila: Menor diámetro pupilar luego del reflejo a la luz. Se mide en mm e indica la actividad parasimpática.
7. Diámetro pupilar recuperado: Diámetro pupilar redilatado hasta un 75%. Se mide en mm e indica la actividad simpática.
8. Amplitud de redilatación absoluta: Cambio en el tamaño desde el menor diámetro pupilar hasta la redilatación del 75%. Se mide en mm e indica la actividad simpática.
9. Duración de la redilatación: Tiempo de la amplitud de redilatación absoluta. Se mide en ms e indica la actividad simpática.
10. Velocidad máxima de dilatación: Tasa de redilatación pupilar después del estímulo lumínico. Se mide en mm/s e indica la actividad simpática.

Investigaciones recientes se han enfocado en el estudio de la respuesta pupilar para evaluar la desregulación autonómica en pacientes con EM. En un estudio transversal Bitirgen G., et al. evaluaron las respuestas pupilares dinámicas a la luz en pacientes con EM y concluyeron que estas personas presentaban un diámetro pupilar inicial significativamente menor, lo que indicaría un tono simpático reducido debido a que el diámetro inicial de la pupila está determinado principalmente por la inervación simpática. También encontraron que los pacientes con EM presentaban un grosor de la CFNR peripapilar y una amplitud de contracción pupilar significativamente menor en comparación al grupo control, lo que sugiere una reducción del tono parasimpático debido a que la amplitud de la contracción está determinado por el sistema parasimpático. Además, encontraron una correlación inversa entre el diámetro pupilar inicial con la gravedad de discapacidad neurológica y entre la latencia de contracción pupilar con el grosor de la CFNR, independientemente de los antecedentes de NO. Por otro lado, no se encontraron alteraciones significativas en la dilatación respecto a los controles.(11)

En el estudio de Surakka J. et al. se evaluó la función pupilar autónoma en pacientes con EM. Para esto se consideraron el diámetro pupilar inicial, tiempo hasta el diámetro mínimo, amplitud refleja, amplitud refleja relativa y velocidad de constricción máxima como parámetros de la función pupilar parasimpática. Además, midieron la velocidad máxima de redilatación y el tiempo que se llega al 75% de redilatación para evaluar la función pupilar simpática. Luego de un ajuste mediante un análisis de covarianza, debido a que los sujetos sanos eran mayores que los pacientes con EM, se encontró un tiempo más corto para la redilatación del 75% en los pacientes con EM en comparación a los controles, indicando un aumento del tono simpático. No obstante, los sujetos sanos tuvieron una mayor amplitud de reflejo, por lo que la distancia para la redilatación era más larga que en los pacientes con EM. Además, encontraron una disminución significativa del diámetro pupilar inicial en pacientes con EM y si bien esto refleja una disfunción simpática, podría explicarse por una hipersensibilidad a la denervación parasimpática.(14)

En otro estudio de Muhafiz E. et al. evaluaron las características estáticas y dinámicas de la pupila bajo tres condiciones de iluminación diferente en pacientes con EM. Tras evaluar la función pupilar estática encontraron que los diámetros de la pupila mesópica y fotópica (en condiciones de iluminación intermedia y alta, respectivamente) fueron significativamente mayores en pacientes con EM pero no encontraron diferencias significativas en relación a la pupila escotópica (en condición de iluminación baja). Tampoco hubo correlación entre los diámetros de las pupilas escotópica, mesópica o fotópica y la duración de la enfermedad y la puntuación EDSS de los pacientes con EM. Tampoco encontraron una diferencia significativa respecto al índice simpático, calculado por la relación entre los diámetros de las pupilas escotópica y fotópica, entre ambos grupos. Al evaluar la función pupilar dinámica, observaron que las pupilas estaban significativamente más dilatadas en el grupo de EM que en el grupo control en todas las evaluaciones. Además, encontraron una mayor velocidad de dilatación en los pacientes con EM pero solo en el primer segundo, por lo que no hubo una diferencia significativa

entre los dos grupos dentro de los 10s restantes, lo que sugiere que las funciones pupilares dinámicas simpáticas se ven afectadas pero no de manera grave, teniendo un papel importante la edad joven y las puntuaciones bajas de EDSS. A pesar de que las pupilas mesópica y fotópica de los pacientes con EM tuvieran un diámetro mayor en comparación al grupo control no hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al diámetro pupilar escotópico, lo que sugiere que el tono simpático no estuvo predominantemente alterado debido a que la dilatación de la pupila en la oscuridad está determinada por la actividad simpática. Mientras que, la vía pupilar eferente parasimpática podría estar predominantemente afectada y ser responsable de que los diámetros de la pupila mesópica y fotópica fueran mayor.(36)

## Metodología

Para esta revisión se realizaron búsquedas bibliográficas en diferentes plataformas de bases de datos electrónicas de libre acceso y de acceso restringido, pero, con cuenta suscrita entregada por la Universidad de Chile, tales como: PubMed, SciELO y Cochrane. Además, mediante la interfaz de PubMed se llegó a otras plataformas como ScienceDirect, ClinicalKey, Neurology, Springer Link. Cabe mencionar que también se encontraron bibliografías gracias a las referencias de algunos artículos encontrados. En estas plataformas se buscó información relacionada con las palabras claves, tales como: “Multiple Sclerosis”, “pupillometry”, “autonomic nervous system”, “dynamic pupillary” “multiple sclerosis progression markers”. Además, en PubMed se realizó una búsqueda con títulos de términos médicos (MeSH) donde la palabra principal era “Multiple Sclerosis” y se buscaba con diferentes subtítulos tales como: “classification”, “physiology”, “pathology”, “pathophysiology”, “complications”, entre otros. Además, se realizó una búsqueda con términos MeSH y sus combinaciones, tales como: "Multiple Sclerosis AND disease progression", "Brain stem con subtítulos de abnormalities AND injuries", "Multiple sclerosis con los subtítulos de "physiology" y "pathology", AND disease progression", “Multiple sclerosis AND pupil”, “Multiple sclerosis con subtítulos de "physiology" y “pathology" AND Pupil”, “Multiple sclerosis AND SNA”, “Multiple sclerosis AND neurologic manifestations”, entre otros. Cabe mencionar que estas frases se buscaron escritas en inglés y en español. La selección de los artículos se realizó en base a las palabras claves y títulos y abstracts de los mismos. Además, se tuvo en cuenta el año de publicación del artículo para así dejar la información más actualizada posible. Toda la información encontrada fue recopilada en un excel, donde se clasificó según el tema del artículo para facilitar la búsqueda.

## Discusión

En esta revisión se propuso estudiar la disfunción autonómica pupilar como marcador de progresión de la EM. La evidencia actual sugiere que tanto las funciones pupilares simpáticas como parasimpáticas están alteradas desde una etapa temprana en pacientes con EM. La desregulación autonómica ha sido estudiada a través de la dinámica pupilar en diversos estudios, encontrando alteraciones pupilares significativas en la mayoría de ellos. Seze et al. afirmó que el sistema parasimpático es el más afectado en pacientes con EM. Asimismo, tanto en el estudio de Bitirgen et al. como en el estudio de Muhafiz et al. se demostró una disminución del tono parasimpático. En cuanto a la alteración del sistema simpático, en el estudio de Surakka et al. se demostró un aumento del tono simpático. Mientras que, en el estudio de Bitirgen et al. y en el de Surakka et al. se encontró una disminución del tono simpático tras hallar diámetros pupilares iniciales menores en pacientes con EM. Sin embargo, esta disminución se debe a una hipersensibilidad a la denervación del tono parasimpático, por lo que, en ese caso se estaría frente a una alteración parasimpática y no simpática.

Por otro lado, la gravedad de la disfunción autonómica pupilar depende de la duración de la enfermedad y de la discapacidad neurológica medida mediante la EDSS. Esto se debe a que en un principio se tiene la capacidad de remielinización del SNC, pero con el tiempo esto va disminuyendo y la calidad de remielinización es menor, llevando a la pérdida axonal progresiva, considerada la causa más importante de discapacidad neurológica en la EM.(14) Es por esto, que si bien las funciones pupilares estarían alteradas desde el inicio de la enfermedad, la gravedad de estas lesiones dependen de los factores anteriormente mencionados y es por esto que se pueden encontrar diferencias respecto a los resultados de los diferentes estudios. En el estudio de Seze D. et al., encontraron que la función pupilar parasimpática era más pronunciada en pacientes con EMPP donde predomina la pérdida axonal en comparación a pacientes con EMRR donde predomina la desmielinización inflamatoria. Además, los pacientes tenían una EDSS de 4.9, por lo que estaban más gravemente afectados por la enfermedad.(37)

Sin embargo, en el estudio de Bitirgen encontraron alteraciones parasimpáticas y una correlación indirecta significativa entre la disfunción parasimpática y la escala EDSS, a pesar de que los pacientes tenían EMRR. Esto se debe a que la mayoría de sus pacientes tenían mayor duración de la enfermedad y dado que con el paso del tiempo la fisiopatología de la enfermedad va cambiando, se ha visto que si bien en un principio predomina la neuroinflamación esta va disminuyendo dando paso a la neurodegeneración y a la acumulación de discapacidad de la enfermedad.(23) Por lo tanto, probablemente en estos pacientes ya estaba predominando la pérdida axonal y posiblemente tenían una progresión subyacente independiente de las recaídas.

Además, se encontraron correlaciones inversamente significativas entre la latencia de contracción pupilar, modulado por el sistema parasimpático, y el grosor de la CFNR. Lo cual es relevante debido a que la disminución del grosor de la CFNR y del diámetro del nervio óptico están relacionados inversamente con la atrofia cerebral y la discapacidad física, es decir, a menor grosor de la CFNR mayor puntuación en la EDSS, independientemente si los pacientes presentan antecedentes de NO.<sup>2</sup> Es por esto, que recientemente se está analizando el uso del OCT como un método de evaluación radiológica para detectar la progresión, dado que permite estudiar la neurodegeneración en el tiempo.(8)

Retomando la idea principal, en la etapa progresiva de la enfermedad el mecanismo de daño va cambiando, pasando de una neuroinflamación a una neurodegeneración y pérdida axonal, llevando finalmente a la acumulación de la discapacidad neurológica, es por esto que se postula la pupilometría dinámica como un buen predictor de la progresión de la EM, dado que al encontrar estas alteraciones y correlaciones anteriormente descritas, los cambios en los parámetros pupilares pueden ser útil para medir la neurodegeneración en el tiempo, puesto que, si relacionamos todo se tiene que a mayor disfunción autonómica pupilar, mayor es la gravedad de discapacidad física y neurológica.

## Conclusión

Las alteraciones visuales en los pacientes con EM son bastante comunes y cerca del 77% de ellos presentan cambios subclínicos en la vía visual. Dado que existe una alteración de las funciones simpáticas y parasimpáticas de la vía visual, la pupilometría dinámica puede ser una técnica útil para estudiar los cambios cuantitativos de la respuesta pupilar y proporcionar información sobre los cambios en el SNA en pacientes con EM con afectación visual. Además, el seguimiento de la enfermedad a través de la dinámica pupilar podría determinar el curso de la enfermedad y ver si existe progresión o no, es decir, sería bastante útil para saber cuándo ocurre la transición de EMRR a EMSP y determinar si existe progresión en las etapas de EMPP y EMSP.

El hecho de que se haya encontrado una correlación inversa entre la disminución del diámetro pupilar inicial y la gravedad de la discapacidad mediante la EDSS, es alentador para proponer este exámen como marcador de progresión de la enfermedad, dado que indicaría que a un menor diámetro pupilar inicial, mayor sería la discapacidad neurológica y, por lo tanto, si se realiza mediciones cuantitativas de los parámetros pupilares, se podría medir la progresión de discapacidad en el tiempo. Además, se encontró una correlación inversa entre la latencia de contracción pupilar y la CFNR y la disminución de la CFNR está correlacionada a la disfunción visual, incluso en aquellos pacientes con EM sin NO. Sin embargo, dado que no en todos los estudios se encontró esta correlación, sería útil seguir estudiando la dinámica pupilar en más estudios prospectivos con series más grandes para así comprender mejor la asociación entre las alteraciones pupilares y el daño axonal y disfunción autonómica provocadas por la enfermedad, y respaldar su utilidad para evaluar la progresión de la enfermedad en pacientes con EM. Además, la pupilometría dinámica sería una técnica útil, no invasiva, rápida y de menor costo a comparación a la RM, podría usarse para monitorear la lesión axonal y disfunción visual y tendría una gran repercusión en las decisiones médicas y terapéuticas, dado que disminuiría la brecha de incertidumbre y ayudaría a proporcionar un correcto tratamiento farmacológico ya que, este depende del curso de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019 May 1;30:215–24.
2. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [Internet]. 2018 Sep 1;8(9):a028928. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/9/a028928.full>
3. Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam* [Internet]. 2001;11(9):30–43. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1131-57682001000900002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682001000900002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
4. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Current Opinion in Neurology* [Internet]. 2018;31(6):752–9. Available from: [https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2018/12000/Multiple\\_sclerosis\\_\\_clinical\\_aspects.15.aspx](https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2018/12000/Multiple_sclerosis__clinical_aspects.15.aspx)
5. Pérez Sánchez S, Eichau Madueño S, Rus Hidalgo M, Domínguez Mayoral AM, Vilches-Arenas A, Navarro Mascarell G, et al. Utilidad de la ecografía de nervio óptico como predictor de progresión en esclerosis múltiple. *Neurología* [Internet]. 2021 Apr 1;36(3):209–14. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-utilidad-ecografia-nervio-optico-como-S0213485318300264>
6. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [Internet]. 2018 Mar 1;8(3). Available from: [/pmc/articles/PMC5830904/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830904/)
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2014 Jul 15;83(3):278–86. Available from: <https://n.neurology.org/content/83/3/278>

8. Garner O., Donaire A., Ramírez A., Wagner E., Rivera V. Esclerosis múltiple: una revisión; el desafío en Honduras. *Rev. méd. hondur*;83(1/2): 66-73, ene.-jun. 2015. [Internet]. Available from: <https://search.bvsalud.org/gim/resource/en/biblio-1142>
9. Racosta JM, Kimpinski K, Morrow SA, Kremenutzky M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Autonomic Neuroscience*. 2015 Dec 1;193:1–6.
10. Pintér A, Cseh D, Sárközi A, Illigens BM, Siepmann T. Autonomic Dysregulation in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2015 Jul 24;16(8):16920. Available from: </pmc/articles/PMC4581177/>
11. Bitirgen G, Akpınar Z, Turk HB, Malik RA. Abnormal Dynamic Pupillometry Relates to Neurologic Disability and Retinal Axonal Loss in Patients With Multiple Sclerosis. *Translational Vision Science & Technology* [Internet]. 2021 Apr 1;10(4):30–30. Available from: <https://doi.org/10.1167/tvst.10.4.30>
12. Sánchez F. El nervio óptico y los trastornos de la visión . *Medicina Integral* [Internet]. 2001 Nov;38(9):390–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-el-nervio-optico-trastornos-vision-13022952>
13. Marumo C, Nakano T. Early phase of pupil dilation is mediated by the peripheral parasympathetic pathway. *Journal of Neurophysiology* [Internet]. 2021 Dec 1;127(1):2130–7. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jn.00401.2021>
14. Surakka J, Ruutiainen J, Romberg A, Puukka P, Kronholm E, Karanko H. Pupillary function in early multiple sclerosis. *Clinical Autonomic Research* 2008 18:3 [Internet]. 2008 May 6;18(3):150–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10286-008-0471-2>
15. Zhang Y, Hou B, Liang P, Lu X, Wu Y, Zhang X, et al. TRPV1 channel mediates NLRP3 inflammasome-dependent neuroinflammation in microglia. *Cell Death & Disease* 2021 12:12 [Internet]. 2021 Dec 14;12(12):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-021-04450-9>

16. Ruíz García D, Solar Salaverri LA. Esclerosis múltiple: Revisión bibliográfica. *Revista Cubana de Medicina General Integral* [Internet]. 2006;22(2):0–0. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252006000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
17. Casallas Adriana, Zuluaga Maria, Reyes Marco. Síndrome clínico aislado: abordaje del primer evento desmielinizante. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2019;64–73. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v35n2/0120-8748-anco-35-02-64.pdf>
18. Benganem S, Mazeraud A, Azabou E, Chhor V, Shinotsuka CR, Claassen J, et al. Brainstem dysfunction in critically ill patients. *Critical Care* [Internet]. 2020 Jan 6;24(1). Available from: </pmc/articles/PMC6945639/>
19. Baldin E, Riise T, Mattarozzi K, Gajofatto A, Granella F, Leone M, et al. Health-related quality of life in clinically isolated syndrome and risk of conversion to multiple sclerosis. *Neurological Sciences* 2018 40:1 [Internet]. 2018 Sep 25;40(1):75–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-018-3582-0>
20. Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Maciejek Z, Newton JL, Zalewski P. Early Clinical Features, Time to Secondary Progression, and Disability Milestones in Polish Multiple Sclerosis Patients. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2019 Jun 1;55(6). Available from: </pmc/articles/PMC6630976/>
21. Klinsing S, Yalachkov Y, Foerch C. Difficulty in identification of patients with active secondary progressive multiple sclerosis by clinical classification tools. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2022 Apr 1;29(4):1100–5. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.uchile.idm.oclc.org/doi/full/10.1111/ene.15227>
22. Cristiano E, Patrucco L, Ysraelit MC, Alonso R, Balbuena ME, Ballario C, et al. Argentinean consensus guidelines on the identification and clinical care of secondary progressive multiple sclerosis. *Revista de Neurologia*. 2021 Jan 1;72(1):23–32.

23. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2021 Aug 24;97(8):378–88. Available from: <https://n.neurology.org/content/97/8/378>
24. Lebrun-Fréney C, Rollot F, Mondot L, Zephir H, Louapre C, le Page E, et al. Risk Factors and Time to Clinical Symptoms of Multiple Sclerosis Among Patients With Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Network Open* [Internet]. 2021;4(10). Available from: </pmc/articles/PMC8506228/>
25. Contentti EC. Síndrome radiológico aislado: ¿esclerosis múltiple preclínica o asintomática? *Neurología Argentina* [Internet]. 2015 Apr 1;7(2):105–11. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-sindrome-radiologico-aislado-esclerosis-multiple-S1853002814001116>
26. Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *European Neurology*. 2014 Apr 23;72(Suppl. 1):1–5. Available from: <https://www-karger-com.uchile.idm.oclc.org/Article/FullText/367614>
27. Domínguez Moreno R, Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta NL, Olan Triano R, Gutiérrez Morales JL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina (México)* [Internet]. 2012;55(5):26–35. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422012000500005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000500005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [Internet]. 1983;33(11):1444–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6685237/>
29. Rojas J, Patrucco L, Cristiano E. Evaluación clínica y por imágenes de la esclerosis múltiple progresiva. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. 2019;79(1). Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802019000100006&lang=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000100006&lang=es)

30. Fernández ÓF, Fernández VE. Multiple sclerosis. Concept. Etiopathogenesis. Pathophysiology. Clinical manifestations. Paraclinical investigations. Diagnosis. Natural history. *Medicine*. 2007;9(76):4867–77.
31. van der Feen FE, de Haan GA, van der Lijn I, Huizinga F, Meilof JF, Heersema DJ, et al. Recognizing visual complaints in people with multiple sclerosis: Prevalence, nature and associations with key characteristics of MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022 Jan 1;57:103429.
32. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka K v. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability: <http://dx.doi.org.uchile.idm.oclc.org/10.1177/135245850100700509> [Internet]. 2016 Jul 2;7(5):327–34. Available from: [https://journals-sagepub-com.uchile.idm.oclc.org/doi/10.1177/135245850100700509?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals-sagepub-com.uchile.idm.oclc.org/doi/10.1177/135245850100700509?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
33. Hall CA, Chilcott RP. Eyeing up the Future of the Pupillary Light Reflex in Neurodiagnostics. *Diagnostics* [Internet]. 2018 Mar 1;8(1). Available from: </pmc/articles/PMC5872002/>
34. Lobato L. *Pupilometría dinámica mesópica: valores patrón y su variación con el efecto del alcohol*. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2015.
35. Venkata Sivakumar A, Kalburgi-Narayana M, Kuppusamy M, Ramaswamy P, Bachali S. Computerized dynamic pupillometry as a screening tool for evaluation of autonomic activity. *Neurophysiologie Clinique*. 2020 Oct 1;50(5):321–9.
36. Muhafiz E, Bozkurt E, Erdoğan CE, Nizamoğulları Ş, Demir MS. Static and dynamic pupillary characteristics in multiple sclerosis: <https://doi.org/10.1177/11206721211044317> [Internet]. 2021 Sep 8; Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11206721211044317?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11206721211044317?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)

37. de Seze J, Arndt C, Stojkovic T, Ayachi M, Gauvrit JY, Bughin M, et al. Pupillary disturbances in multiple sclerosis: correlation with MRI findings. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001 Jul 15;188(1-2):37-41.