



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA : SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON

**ANÁLISIS DE LAS FORMAS CLÍNICAS DE
UVEÍTIS ASOCIADAS A ESCLEROSIS
MÚLTIPLE. REVISIÓN RETROSPECTIVA DE
LOS CASOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE
OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DANIEL VELÁZQUEZ VILLORIA

DIRECTORES: CARME MACIÀ BADIA, JOSÉ GARCÍA-ARUMÍ
BARCELONA, Septiembre de 2011

Por la presente, certifico que este trabajo titulado **“Análisis de las formas clínicas de uveítis asociadas a esclerosis múltiple. Revisión retrospectiva de los casos atendidos en el servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Vall d`Hebron”** realizado por **Daniel Velázquez Villoria**, cumple los requisitos necesarios para ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona (curso 2010-2011), en la convocatoria de septiembre

Dr. José García-Arumí
Catedrático de Oftalmología
Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona

Barcelona, 1 de Septiembre de 2011

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

AV: Agudeza visual

EECC: Extracción Extra-Capsular de Catarata

EDSS: Kurtzke Expanded Disability Status Scale

EM: Esclerosis Múltiple

EMQ: Edema Macular Quístico

IFN: Interferón

LIO: Lente Intra-Ocular

OCP: Opacificación de Cápsula Posterior del cristalino

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

ONTT: Optic Neuritis Treatment Trial

PIO: Presión Intra-Ocular

SUN: Standardization of Uveitis Nomenclature

VPP: Vitrectomía Pars Plana

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN	7
2. OBJETIVOS:	9
3. INTRODUCCIÓN	11
3.1 UVEÍTIS	12
3.1.1 INTRODUCCIÓN	12
3.1.2. SÍNTOMAS DE LAS UVEÍTIS	13
3.1.3. SIGNOS DE LAS UVEÍTIS	14
3.1.4. CLASIFICACIÓN: TIPOS DE UVEITIS:	22
3.1.4.1. UVEÍTIS ANTERIOR	22
3.1.4.2. UVEÍTIS INTERMEDIA	22
3.1.4.2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS UVEÍTIS INTERMEDIAS	23
3.1.4.2.2. TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS INTERMEDIAS	24
3.1.4.2.3. COMPLICACIONES DE LAS UVEITIS INTERMEDIAS	26
3.1.4.3. UVEITIS POSTERIOR	27
3.1.5 TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS	28
3.1.5.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS UVEÍTIS	28
3.1.5.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS UVEÍTIS: VPP	34
3.2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	35
3.2.1. ETIOPATOGENIA	35
3.2.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA	35
3.2.3. FISIOPATOLOGÍA	36
3.2.4. CUADRO CLÍNICO EN EM	37
3.2.4. A. EDAD DE COMIENZO Y SEXO	37
3.2.4.B. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE COMIENZO	38
3.2.4.C. SÍNTOMAS Y SIGNOS EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD	39
3.2.5. FORMAS EVOLUTIVAS	39
3.2.6. FACTORES ASOCIADOS CON EL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD O DE LOS BROTOS	40
3.2.7. FRECUENCIA DE LOS BROTOS	41
3.2.8. ESCALAS DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA	41
3.2.9. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	42
3.2.9.1. ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	42
3.2.9.2. POTENCIALES EVOCADOS	43
3.2.9.3. RESONANCIA MAGNÉTICA	43
3.2.10. DIAGNÓSTICO	45
3.2.11. PRONÓSTICO	46
3.2.12. TRATAMIENTO	46
3.2.12.1. TRATAMIENTO DEL BROTE AGUDO	46
3.2.12.2. TRATAMIENTO PARA MODIFICAR EL CURSO DE LA ENFERMEDAD	47

3.3. AFECTACIÓN OFTALMOLÓGICA EN EM	51
3.3.1. NEURITIS ÓPTICA RETROBULBAR	51
3.3.2. TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD OCULAR	54
3.3.3. INFLAMACIÓN OCULAR EN PACIENTES CON EM	54
4. MATERIAL Y MÉTODOS	57
4.1. PACIENTES	58
4.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	58
4.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	60
4.2. MÉTODOS	60
4.2.1. VARIABLES REGISTRADAS	61
5. RESULTADOS	64
5.1 DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO	65
5.2 DISTRIBUCIÓN POR EDAD	65
5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA EM	67
5.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS UVEÍTIS	70
5.5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFLAMACIÓN EN CÁMARA ANTERIOR	75
5.5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA INFLAMACIÓN EN CAVIDAD VÍTREA	76
5.5.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMAS VASCULÍTICAS	77
5.5.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES COROIDEAS	78
5.5.5. DISTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR	80
5.5.6. EFECTOS SECUNDARIOS DE TRATAMIENTOS	81
5.5.7. MEJORÍA DE LÍNEAS DE VISIÓN	83
6. DISCUSIÓN	86
6.1. INCLUSIÓN DE PACIENTES	87
6.2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	87
6.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE EM	89
6.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS UVEÍTIS	92
6.5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFLAMACIÓN EN CÁMARA ANTERIOR	94
6.5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA INFLAMACIÓN EN CAVIDAD VÍTREA	95
6.5.2.1. TRATAMIENTO DE UVEITIS INTERMEDIA	96
6.5.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMAS VASCULÍTICAS	103
6.5.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES COROIDEAS	104
6.5.5. DISTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR	105
6.5.6. EFECTOS SECUNDARIOS DE TRATAMIENTOS	107
6.6. RESULTADOS VISUALES	110
6.6.1. RESULTADOS VISUALES TRAS TRATAMIENTO MÉDICO	110
6.6.2. RESULTADOS VISUALES TRAS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	111
6.6.3. VALORACIÓN GLOBAL DE RESULTADOS DE AGUDEZA VISUAL	117
6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	118
7. CONCLUSIONES	121
8. BIBLIOGRAFÍA	124

1. JUSTIFICACIÓN

1. JUSTIFICACIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica del sistema nervioso central, de supuesto origen autoinmune¹.

La afectación ocular es común dentro del espectro de manifestaciones de la EM, pudiendo ser la forma de debut en algunos casos². La neuritis óptica es la afectación ocular más frecuentemente asociada a la EM. En contraste, la inflamación del tracto uveal es una manifestación mucho menos frecuente, cifrada en torno al 1% de los casos de EM³.

Rucker⁴ fue el primero en describir la asociación entre la periflebitis retiniana y la EM en 1944, siendo dicho hallazgo confirmado posteriormente por otros autores^{5, 6}. La incidencia de periflebitis retiniana en pacientes con EM varía considerablemente en las diferentes series publicadas, siendo la media de aproximadamente un 20% de los casos de EM⁷. En la mayoría de los pacientes, la alteración vascular retiniana no está asociada a la presencia de síntomas. Sin embargo, existen series publicadas de pacientes diagnosticados de EM que desarrollan episodios de inflamación intraocular clínicamente relevantes y que suponen una amenaza para la visión de los pacientes^{8, 9, 10, 11, 12}.

En el presente trabajo pretendemos describir las diferentes formas clínicas de uveítis en pacientes diagnosticados de EM en una serie de pacientes de nuestro medio; así como analizar el tratamiento indicado en estos casos y las posibles complicaciones asociadas.

2. OBJETIVOS:

1. Realizar un análisis descriptivo de las distintas formas de uveítis asociadas a Esclerosis Múltiple: características demográficas, formas clínicas de uveítis, y forma de debut.
2. Comparar el pronóstico funcional de las formas que debutan como uveítis frente aquellas donde la manifestación inicial corresponde a la Esclerosis Múltiple
3. Analizar la respuesta al tratamiento corticoideo local y sistémico, sus complicaciones y valorar la necesidad de asociar otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores.
4. Valorar los resultados de los casos sometidos a intervención quirúrgica por cirugía de facoemulsificación o vitrectomía.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 UVEÍTIS

3.1.1 INTRODUCCIÓN

La uveítis se define como una inflamación de las estructuras que constituyen la úvea; y que engloban el iris, el cuerpo ciliar y la coroides.

De acuerdo al grupo de trabajo Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN)¹³ podemos clasificar las uveítis siguiendo un criterio anatómico, en función de la estructura donde se concentra la localización primaria de la inflamación intraocular (*tabla 1*):

Tabla 1

Tipo	Localización primaria de la inflamación	Incluye
Uveítis anterior	Cámara anterior	Iritis Iridociclitis Ciclitis anterior
Uveitis intermedia	Vítreo	Pars planitis Ciclitis posterior Hialitis
Uveitis posterior	Retina o coroides	Coroiditis focal, multifocal o difusa Coriorretinitis Retinocoroiditis Retinitis Neurorretinitis
Panuveítis	Cámara anterior, vítreo y retina o coroides	

El grupo SUN también establece una distinción basándose en la historia evolutiva de las uveítis ¹³ (*tabla 2*):

Tabla 2

Categoría	Descriptor	Comentario
Duración	Limitada	Duración \leq 3 meses
	Persistente	Duración $>$ 3 meses
Evolución	Aguda	Episodio de inicio súbito y duración limitada
	Recurrente	Episodios repetidos separados por períodos de inactividad sin necesidad de tratamiento de duración \geq 3 meses
	Crónica	Uveítis persistente con recidivas en plazo $<$ 3 meses tras la interrupción del tratamiento

3.1.2. SÍNTOMAS DE LAS UVEÍTIS

Los síntomas asociados a la uveítis dependen de la parte inflamada de la úvea, la rapidez del inicio (súbito o lento), la duración del proceso (limitada o persistente) y la evolución del cuadro (aguda, recurrente o crónica).

Los síntomas típicos de una uveítis anterior de inicio agudo comprenden: dolor, fotofobia, enrojecimiento y visión borrosa.

La uveítis intermedia se manifiesta con miodesopsias y visión borrosa; debidas a opacidades en el gel vítreo o a un EMQ.

Los síntomas iniciales de la uveítis posterior incluyen disminución indolora de la AV, miodesopsias, fotopsias, metamorfopsias o escotomas.

3.1.3. SIGNOS DE LAS UVEÍTIS

A) Segmento anterior

Los signos de uveítis en la porción anterior del ojo engloban:

- Precipitados Queráticos
- Células inflamatorias en cámara anterior
- Turbidez (flare)
- Fibrina
- Hipopion
- Dispersión de pigmento iridiano
- Miosis pupilar
- Nódulos en el iris
- Sinequias, tanto anteriores como posteriores
- Queratopatía en banda (en uveítis de larga evolución).

Los precipitados queráticos son acumulaciones de células inflamatorias en el endotelio corneal. Inmediatamente después de su formación, presentan un aspecto redondeado liso blanquecino, pero más tarde se tornan festoneadas, pigmentadas o opalescentes. Los PQ amarillentos de gran tamaño se denominan PQ “en grasa de carnero”; por lo general se asocian a tipos granulomatosos de inflamación¹⁴ (Fig.1).

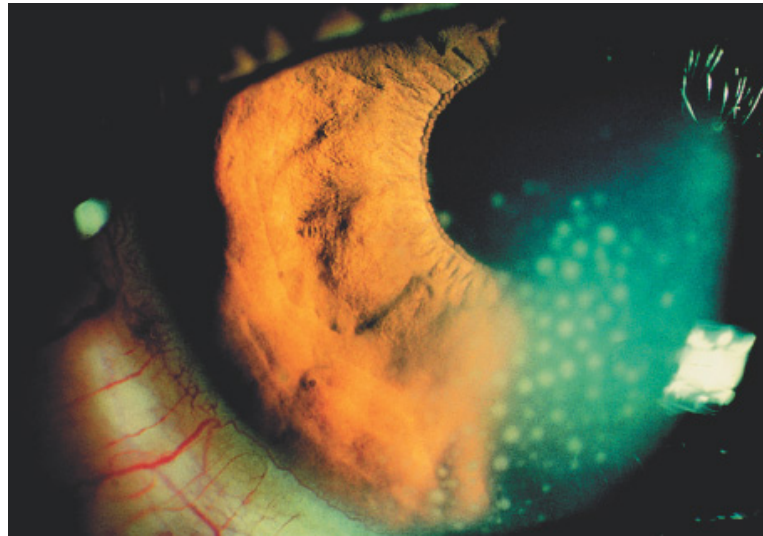


Fig.1: Precipitados queráticos en paciente con uveítis anterior granulomatosa.

La congestión de los vasos perilímbicos (inyección ciliar) o la inyección difusa de la conjuntiva, la episclerótica, o ambas, constituye un hallazgo habitual en la uveítis anterior aguda.

En un estado caracterizado por el aumento de la permeabilidad capilar, la reacción celular de la cámara anterior puede describirse como:

- Serosa (turbidez debido a la afluencia de proteínas).
- Purulenta (hipopion debido a leucocitos polimorfonucleares y residuos necróticos).
- Fibrinosa (exudado fibrinoso intenso).
- Sanguinolenta (células inflamatorias acompañadas de eritrocitos que se manifiestan con hipopion e hipema).

Los principales indicadores de una uveítis anterior son la presencia de células y de flare en la cámara anterior: el flare y la celularidad de cámara anterior representan proteínas y células inflamatorias extravasadas como resultado de una disrupción de la barrera hemato-acuosa.

El grupo SUN¹³ establece un método específico de cuantificación de la intensidad de la reacción celular en la cámara anterior, el cual se determina en función del número de células inflamatorias observadas a gran aumento en un haz de 1 x 1 mm a un ángulo de 45°-60° (tabla 3).

Tabla 3: Clasificación de la presencia de Células en Cámara anterior del SUN Working Group¹

Grado	Células en Campo (rayo de alta intensidad de 1x1mm)
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

El Tybdall proteico o turbidez se puede definir de manera semejante, y el grupo de trabajo SUN¹³ describió la intensidad de forma idéntica a Hogan y Kimura¹⁴ (tabla 4):

Tabla 4: Clasificación del Tyndall humoral en cámara anterior del SUN Working Group¹

Grado	Descripción
0	Ausente
1+	Leve
2+	Moderado (detalles claros de iris y cristalino)
3+	Acusado (detalles borrosos de iris y cristalino)
4+	Intenso (fibrina o humor acuoso plasmóide)

La afectación del iris en pacientes con uveítis puede manifestarse con:

- *Sinequias anteriores o posteriores (Fig.2).*
- *Nódulos en el iris.* En función de su localización diferenciamos: nódulos de Koeppe en el margen pupilar, nódulos de Busacca en el estroma del iris y nódulos de Berlin en el ángulo camerular).
- *Granulomas iridianos.*
- *Heterocromía o atrofia del estroma.*

En el ojo con afectación uveítica del cuerpo ciliar y la malla trabecular, la PIO suele ser baja como consecuencia de la menor producción acuosa o el aumento del flujo alternativo, aunque puede incrementarse la PIO bruscamente como consecuencia de la obstrucción de la malla trabecular por células o residuos inflamatorios, o bien cuando la malla constituya el epicentro de la reacción inflamatoria (trabeculitis). La obstrucción pupilar con iris bombé y cierre angular secundario, puede traducirse de igual manera en un súbito incremento de la PIO.

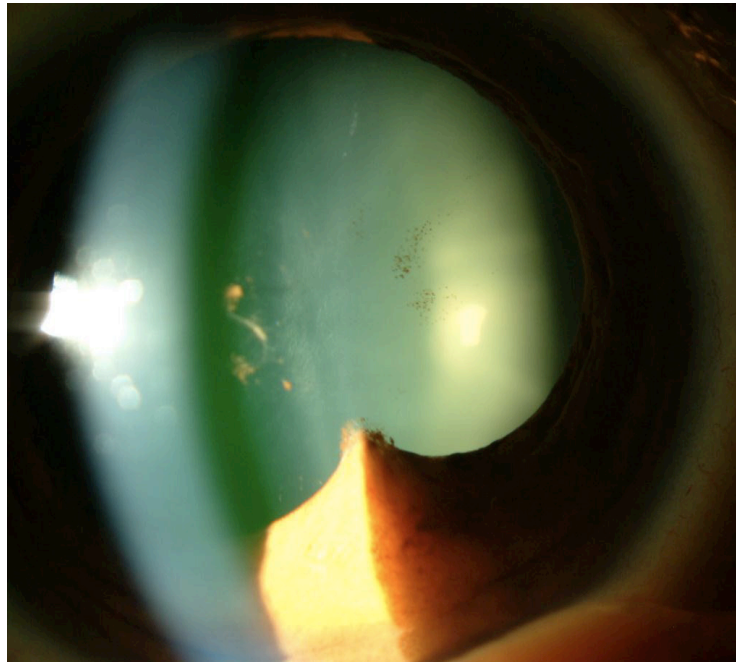


Fig. 2: Paciente de 48 años afecto de EM con episodios de uveítis anterior recidivante que presenta una sinequia iridiana posterior.

B) Segmento intermedio

Los signos de uveítis en la región anatómica intermedia del ojo comprenden:

- Células inflamatorias en el gel vítreo:

El grupo SUN no ha establecido un sistema de cuantificación consensuado de las células presentes en el gel vítreo. Nussenblat y colaboradores¹⁵ proponen un método que emplea fotografías normalizadas para realizar comparaciones que permitan determinar el nivel de turbidez vítrea.

- Opacidades en bola de nieve: agregados inflamatorios de color blanquecino que tienden a acumularse en la región inferior del gel vítreo.

- Bancos de nieve: exudados grisáceos en la pars plana. Habitualmente están localizados en la región inferior, aunque pueden extenderse en algunos casos hasta ocupar 360° (Fig 2 y 3). Su altura y grosor pueden ser variables. Estas lesiones deben ser cuidadosamente examinadas buscando la presencia de neovasos asociados, ya que son una fuente potencial de hemorragias vítreas¹⁴.
- Filamentos en el gel vítreo.

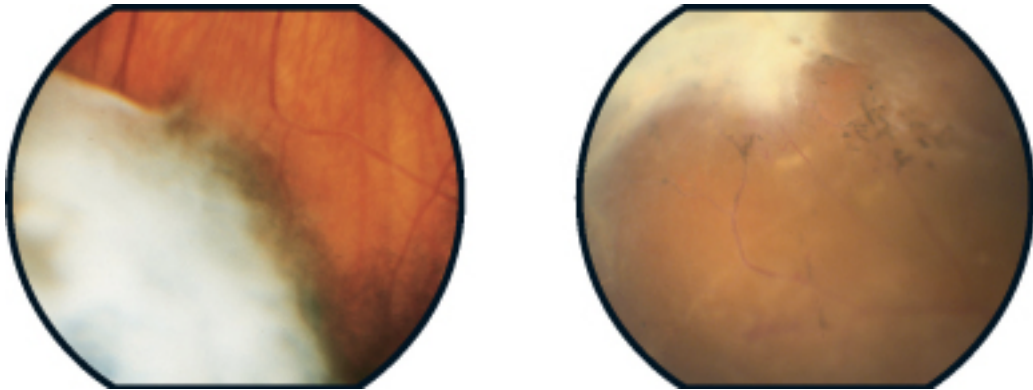


Fig.3 y 4: Acúmulos de material inflamatorio en vítreo periférico, formando el denominado “banco de nieve”, en pacientes con uveítis intermedia. (Adaptado de Yannuzi, L. The Retinal Atlas).

C) Segmento posterior

Los signos descritos en el segmento posterior incluyen:

- Infiltrados inflamatorios en la retina o coroides
- Envainamiento inflamatorio de arterias o venas

- Infiltración vascular de naturaleza inflamatoria
- Hipertrofia o atrofia del epitelio pigmentario de la retina
- Atrofia o tumefacción de la retina, la coroides o la papila óptica
- Fibrosis prerretiniana o subretiniana.
- Desprendimiento de retina exudativo, traccional o rhegmatógeno
- Neovascularización retiniana o coroidea

La afectación de la vascularización retiniana en pacientes con vasculitis se caracteriza por un envainamiento perivascular, el cual puede acompañarse en algunas ocasiones de una reacción inflamatoria severa derivada de los vasos afectados (*Fig 5*). El envainamiento perivascular puede mostrar un patrón de afectación continuo o parcheado a lo largo del trayecto vascular¹⁶.

La retinopatía oclusiva (*Fig. 6*) es otra característica de la vasculitis retiniana, en la cual zonas de isquemia retiniana pueden desencadenar la formación de neovasos retinianos secundarios al estímulo angiogénico.

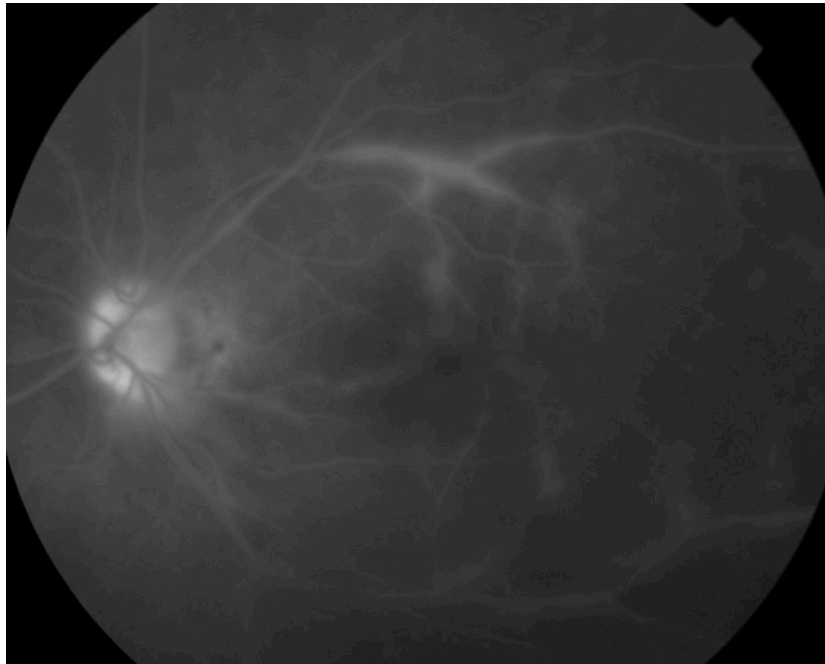


Fig. 5: AGF de paciente de 40 años afecto de EM que presenta tinción perivascular parcheada en arcadas vasculares con difusión de contraste que alcanza la región macular.

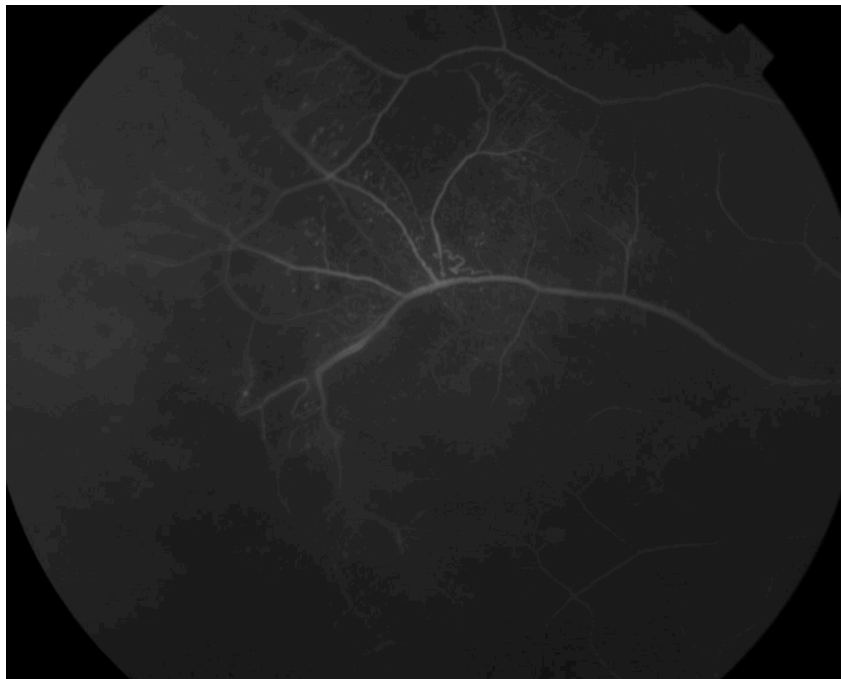


Fig. 6: AGF del mismo paciente que muestra áreas de ausencia de perfusión retiniana con desarrollo de microaneurismas y colaterales arteriovenosas.

3.1.4. CLASIFICACIÓN: TIPOS DE UVEITIS:

3.1.4.1. UVEÍTIS ANTERIOR

De acuerdo a la clasificación del grupo de trabajo SUN¹³, la cámara anterior constituye la localización primaria de la inflamación en la uveítis anterior. La inflamación limitada a la cámara anterior se define como iritis; cuando se extiende hacia el espacio retrocristaliniano recibe el nombre de iridociclitis; cuando afecta a la córnea se denomina queratouveítis; y cuando la reacción inflamatoria alcanza la esclerótica y la úvea, se conoce como esclerouveítis.

La mayor parte de los tipos de uveítis anterior representan reacciones inflamatorias estériles, mientras que un gran número de los síndromes de uveítis posterior se relacionan con una etiología infecciosa. La uveítis anterior cursa con un extenso abanico de manifestaciones que comprenden desde una reacción inflamatoria leve hasta una respuesta inflamatoria severa, si bien la muchos de los casos de uveítis anterior constituyen casos aislados de etiología desconocida que suelen remitir en el plazo de 6 semanas¹⁶.

3.1.4.2. UVEÍTIS INTERMEDIA

El grupo de trabajo SUN¹³ define la uveítis intermedia como el subgrupo de uveítis en las que el vítreo constituye la localización principal de la inflamación. Comprende hasta un 15% de todos los casos de uveítis. Se caracteriza por inflamación ocular centrada en el espacio vítreo anterior y la base del vítreo que recubre el cuerpo ciliar y la pars plana. Las células inflamatorias se pueden agregar en el vítreo, formando las denominadas bolas de nieve; si bien en algunos pacientes pueden acumularse en forma de exudados en la porción inferior de

la pars plana, formando los denominados bancos de nieve¹⁷. Puede existir una reacción en la cámara anterior, aunque suele ser de carácter leve y se atribuye a la difusión desde el vítreo. También puede asociarse a flebitis retiniana. El término pars planitis se reserva para las uveítis intermedias que no muestran asociación con ninguna infección o enfermedad sistémica y supone la variante más frecuente de las uveítis intermedias (85-90%). Otras trastornos asociados a la uveítis intermedia comprenden la sarcoidosis, la EM, la enfermedad de Lyme, la toxocariasis periférica, la sífilis, la tuberculosis y el Sd Sjögren¹⁶.

3.1.4.2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS UVEÍTIS INTERMEDIAS

Alrededor del 80% de los casos desarrollan afectación bilateral, aunque su intensidad puede ser asimétrica¹⁷. Las manifestaciones iniciales en niños comprenden una inflamación notable de la cámara anterior con enrojecimiento, fotofobia y molestias. El inicio en adolescentes y adultos puede ser insidioso, y las moscas volantes constituir el síntoma inicial. Es frecuente la flebitis retiniana periférica con envainamiento de las venas retinianas. El Edema Macular Quístico (EMQ) se suele desarrollar en pacientes con inflamación crónica. En el 10% de los afectados se detecta un EMQ resistente a tratamiento y crónico, que es la principal causa de reducción de visión en la pars planitis¹⁸. La isquemia por flebitis retiniana, en combinación con estímulos angiogénicos producidos por la inflamación intraocular, puede provocar la neovascularización del banco de nieve inferior en el 5- 10% de los pacientes¹⁹. Estos complejos neovasculares pueden sangrar y dar lugar a hemorragias vítreas, contraerse y producir desprendimientos retinianos traccionales o rhexmatógneos; y rara vez evolucionar hacia angiomas retinianos periféricos. Los desprendimientos de retina se describen hasta en el 10% de pacientes afectos de uveítis intermedia. La cronificación del proceso se asocia a la

formación de sinequias posteriores y queratopatía en banda. Otras causas de disminución de visión asociada a la inflamación crónica son las cataratas subcapsulares posteriores en el 15% de los pacientes, las membranas epirretinianas en el 5 – 10%, y la opacificación crónica del gel vítreo¹⁷.

3.1.4.2.2. TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS INTERMEDIAS

El tratamiento debe centrarse en la causa subyacente de la inflamación siempre que sea posible. Cuando no se pueda identificar ningún trastorno de base, será necesario utilizar un tratamiento antiinflamatorio. El tratamiento se suele administrar cuando la AV se ve afectada, el paciente refiere síntomas, o se detectan EMQ o vasculitis retiniana. Se puede prescindir del tratamiento en casos leves sin EMQ. El abordaje terapéutico convencional en la uveítis intermedia se estructura en cuatro etapas¹⁶:

Etapas 1:

Los corticosteroides perioculares se consideran el tratamiento de primera línea. Se suelen administrar por inyección local de corticoesteroides de liberación prolongada (triamcinolona o metil-prednisolona) a través de la vía posterior subtenoniana²⁰. En general, la inflamación responde adecuadamente al tratamiento y se registra una mejora en el EMQ. Se pueden aplicar nuevas inyecciones si es necesario, cada 4 semanas, hasta administrar un número total de cuatro inyecciones. Las complicaciones más frecuentes de este tratamiento son el aumento de la PIO, la formación de cataratas, ptosis aponeurótica, y rara vez la perforación ocular.

Las inyecciones intravítreas de triamcinolona pueden sustituir a las perioculares en los casos graves resistentes al tratamiento²¹. Estas inyecciones tienen como principales riesgos el inducir un desprendimiento de retina, hemovítreo, endoftalmitis, y glaucoma.

Se pueden administrar corticoesteroides sistémicos cuando el tratamiento local no sea eficaz.

Los paciente pueden recibir inicialmente una dosis de 1-1.5mg/kg/día de prednisona, que irá disminuyendo gradualmente cada semana hasta alcanzar un valor inferior a 10mg/día¹⁰.

Etapas 2:

El fracaso del tratamiento corticoideo obliga a efectuar una ablación periférica de los bancos de nieve presentes en la pars plana por crioterapia o fotocoagulación indirecta con láser en la retina periférica; siendo necesario en algunos casos repetir el procedimiento²². El tratamiento directo del banco de nieve resulta innecesario y, de hecho, está contraindicado, ya que provoca una contracción de la base del vítreo da lugar a desprendimientos de retina secundarios. La fotocoagulación periférica con láser en el margen del banco de nieve es efectiva para controlar la inflamación y la neovascularización periférica, y asocia un menor riesgo de desprendimiento de retina rhexmatógeno que la crioterapia¹⁹.

Etapas 3:

Cuando las modalidades anteriores hayan fracasado, se puede llevar a cabo una vitrectomía por pars plana con separación de la hialoides posterior y fotocoagulación periférica del banco de nieve²³. La separación de la hialoides posterior puede tener un efecto beneficioso en la reducción el EMQ. La vitrectomía estará indicada en casos de acúmulos celulares densos en el vítreo, hemovítreo, desprendimiento retiniano traccional y EMQ refractario a tratamiento.

Posibles complicaciones asociadas a VPP son el desprendimiento de retina, la endoftalmitis y la formación de cataratas²³.

Etapas 4:

Los fármacos inmunomoduladores sistémicos, como metrotexato, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida, se pueden utilizar cuando las restantes modalidades terapéuticas hayan fracasado, especialmente en casos bilaterales²⁴.

3.1.4.2.3. COMPLICACIONES DE LAS UVEITIS INTERMEDIAS

- Cataratas: se detectan en el 15 – 60% de los casos. La cirugía de catarata puede complicarse como consecuencia de la inflamación insidiosa de bajo grado, por lo que se recomienda una pauta profiláctica de corticosteroides sistémicos vía oral, previa a la cirugía. Se han descrito casos de opacificación repetida de la cápsula posterior a pesar de la capsulotomía; las membranas retrolentales recurrentes, y el EMC crónico en casos sin inflamación en cámara vítrea. La combinación de VPP con extracción de cataratas e implantación de LIO puede reducir el riesgo de estas complicaciones¹⁷.
- Glaucoma: se desarrolla aproximadamente en el 10% de los afectados de pars planitis. Son posibles tanto el glaucoma de ángulo abierto, como cerrado¹⁸.
- EMQ: puede darse en el 50% de los pacientes con uveítis intermedia y se considera una complicación distintiva de la pars planitis¹⁷. Su etiopatogenia se debe a la ruptura de la barrera hemato-retiniana: tras la ruptura de la misma, se acumula paulatinamente líquido entre la capa plexiforme externa y la capa nuclear interna de la

retina, formando espacios quísticos. Cuando este acúmulo se cronifica, produce cambios irreversibles en la retina, con adelgazamiento y fibrosis de la misma . Si el EMQ es reciente, el tratamiento médico será efectivo aproximadamente en un 90% de los casos. Sin embargo, cuando el EMQ es crónico, el pronóstico dependerá de los cambios producidos en la mácula como consecuencia del edema ¹⁶.

- Neovascularización retiniana: se presenta en el 5 – 15% de los afectados por uveítis intermedia. Puede ocurrir neovascularización retiniana, en el disco óptico, o en los bancos de nieve. Como consecuencia de la neovascularización puede ocurrir hemorragia vítrea en un 5% de los pacientes con pars planitis¹⁷.
- Desprendimientos de retina: tanto de tipo traccional como rhegmatógeno, aproximadamente en el 5 – 15% de los pacientes. Los factores de riesgo de desprendimiento rhegmatógeno de retina comprenden la inflamación intensa, la aplicación de crioterapia y la neovascularización en el banco de nieve²².

3.1.4.3. UVEITIS POSTERIOR

El sistema de clasificación del grupo de trabajo SUN¹³ define la uveítis posterior como la inflamación intraocular que afecta principalmente a la retina y/o coroides. Pueden aparecer células inflamatorias dispersas en la cavidad del vítreo, por encima de focos de inflamación activa, o bien en el aspecto posterior del vítreo. A pesar de que el edema macular, la vasculitis retiniana y la neovascularización retiniana o coroidea no son complicaciones infrecuentes de ciertas formas de la uveítis, no se consideran relevantes en la clasificación anatómica de la uveítis posterior ¹⁶.

3.1.5 TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS

3.1.5.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO de las UVEÍTIS

a. FARMACOS MIDRIÁTICOS Y CICLOPLÉJICOS

Son fármacos de administración tópica eficaces en la rotura o prevención de la formación de sinequias posteriores y para aliviar la fotofobia provocada por espasmos ciliares. Existen colirios de acción corta, como clorhidrato de ciclopentolato, o bien formulaciones de acción prolongada, como atropina. La potencia o la frecuencia de la dosis de los compuestos ciclopléjicos dependerá de la intensidad de la reacción inflamatoria¹⁶.

b. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (isoformas 1 y 2 o sólo la 2) y reducen la síntesis de prostaglandinas que intervienen en la inflamación. Los AINEs tópicos pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación y en el EMC postoperatorio, aunque no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la uveítis anterior endógena²⁵.

Los AINEs sistémicos pueden ser eficaces en el tratamiento de la iridociclitis crónica y quizá del EMC; además de permitir mantener al paciente con dosis más bajas de corticoesteroides tópicos. Sus posibles complicaciones son la ulceración gástrica, la hemorragia gastrointestinal, la neurotoxicidad y la hepatotoxicidad.

c. CORTICOESTEROIDES

Constituyen el elemento central del tratamiento de la uveítis; no obstante han de reservarse para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de la inflamación activa en el ojo
- Prevención o tratamiento de algunas complicaciones, como el EMQ
- Reducción de la infiltración inflamatoria en la retina, coroides o nervio óptico.

Es preciso ajustar la dosis y la duración del tratamiento corticoesteroideo en cada paciente.

Por lo general se recomienda instaurar una pauta con dosis altas de corticoesteroides para posteriormente reducirla conforme disminuya la inflamación. Los pacientes deben recibir la dosis mínima de corticoesteroides que permita controlar la inflamación para reducir al máximo las complicaciones de este tratamiento¹⁶. Cuando sea necesario administrar corticoesteroides durante un período mayor de 2-3 semanas, se deberá reducir la dosis gradualmente antes de interrumpir el tratamiento. El aumento de la dosis puede ser conveniente cuando sea preciso llevar a cabo una intervención quirúrgica con el fin de evitar la reagudización postoperatoria de la uveítis. Existen diferentes vías de administración:

- Administración tópica: útil en la uveítis anterior, aunque también pueden ser beneficiosos en la vitritis o el edema macular en sujetos pseudofáquicos o afáquicos.
- Administración periocular (transeptal o subtenoniano): constituyen el tratamiento de elección en pacientes con uveítis intermedia o posterior y en sujetos con EMQ, ya que suministran una dosis terapéutica de corticoesteroides de liberación prolongada en una región próxima al lugar de la inflamación y se asocian a efectos secundarios sistémicos escasos o ausentes. Los fármacos más empleados son el acetónido de trimcinolona (40mg) y el acetato de metilprednisolona (40-80mg).

- Administración sistémica (vía oral o intravenosa): se emplean en uveítis crónica que amenaza la visión o cuando la enfermedad sistémica precise tratamiento. Pueden complementar o sustituir otras vías de administración. La dosis habitual es de 1-2mg /kg al día de prednisona por vía oral, dosis que se reduce de forma gradual cada 1-2 semanas hasta que el proceso se vuelve inactivo. Se debería administrar la dosis más baja que permita controlar la inflamación y minimizar los efectos secundarios como tratamiento de mantenimiento por largos períodos de tiempo; esta dosis no debería ser mayor de 5-10 mg al día. Cuando sea necesario utilizar una dosis mayor de 10mg/día, valoraremos emplear un tratamiento inmunomodulador.

Entre los numerosos efectos secundarios de esta medicación destacan la hiperglucemia, la hipertensión arterial, las úlceras gastrointestinales, la inmunodepresión y la reagudización de trastornos psiquiátricos.

- Administración intravítrea (mediante inyección intravítrea o implantación de dispositivos de liberación prolongada): útiles en el tratamiento del EMQ uveítico refractario. Las inyecciones únicas de 4mg de triamcinolona por pars plana pueden producir mejoras mantenidas de la AV durante períodos de 6 meses o más. El EMQ puede recidivar al cabo de 3-6 meses. Las complicaciones descritas más frecuentes de este tipo de tratamiento incluyen: formación de cataratas, elevación de PIO en el 50% de los pacientes, endoftalmitis “esteril” en el 1% de los casos; así como endoftalmitis infecciosa o desprendimiento rhexmatógeno de retina²⁶.

d. **FÁRMACOS INMUNOMODULADORES**

Se distinguen varias clases de fármacos inmunomoduladores empleados en el tratamiento de los pacientes con uveítis²⁴:

- Antimetabolitos: Metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo.
- Compuestos alquilantes: cilcofosfamida, clorambucilo.
- Inhibidores de la señalización de linfocitos T: ciclosporina, tacrolimus sirolimus.
- Modificadores de respuesta biológica: etanercept, infliximab, adalimumab, daclizumab, efalizumab, alefacept.

Los inmunosupresores más frecuentemente utilizados en pacientes con uveítis son la ciclosporina, tacrólimus, azatioprina y metotrexato. Sus principales indicaciones recogidas por la mayoría de autores serían:

- Cuando los corticoides sistémicos no pueden controlar la inflamación o aparecen efectos adversos inaceptables de la terapia corticoidea.
- Cuando se produce un rebrote inflamatorio al reducir la dosis de corticoides sistémicos con una pauta adecuada.
- Para disminuir la dosis requerida de corticoides sistémicos, con el objeto de minimizar sus efectos adversos.

Ciclosporina A: en la actualidad continúa siendo una de las drogas más eficaces en el tratamiento de las uveítis y la única que incluye la indicación de uveítis en su ficha técnica²⁷

²⁸. La dosis recomendada es de 3-5 mg/kg/día, dividida en dos dosis.

Metotrexato: es un fármaco frecuentemente utilizado en el tratamiento de las uveítis crónicas, principalmente para reducir las dosis de corticoides en la edad infantil ²⁹. La dosis recomendada es de 7,5 – 25mg una vez a la semana. Uno de sus efectos secundarios más importantes es la supresión medular, por lo que se asocia a ácido fólico.

Azatioprina: existen publicaciones que demuestran su utilidad en el tratamiento de las uveítis³⁰. Generalmente usado como fármaco de segunda línea, para reducir la dosis de corticoides.

Tacrolimus (FK506): diferentes autores han demostrado la utilidad de este fármaco en las uveítis ^{31 32}. Las dosis recomendadas están entre 0,1 y 0,25mg/kg/día, dividida en 2 dosis. Suárez Figueroa y cols. ³¹ destacan su buena tolerancia y su indicación como alternativa a la ciclosporina, no sólo en casos de resistencia o toxicidad a ésta última. Murphy y cols.³² compararon la eficacia y tolerancia de ciclosporina y tacrolimus en el tratamiento de las uveítis intermedias y posteriores, y observaron una eficacia similar pero una mayor seguridad del tacrolimus.

Micofenolato: ha sido utilizado en diferentes tipos de uveítis, tanto para reducir la dosis de corticoides como en casos refractarios al tratamiento con otros inmunosupresores³³.

Otros inmunosupresores: como *ciclofosfamida* o *clorambucil*, sólo se han usado en casos muy excepcionales debido a sus importantes efectos secundarios ³⁴.

Fármacos biológicos:

- *Anti TNF:*

Existen publicaciones que destacan la utilidad del Infliximab en las uveítis intermedias^{35 36}. En relación con la contraindicación de las terapias biológicas en pacientes con enfermedades desmielinizantes y a la potencial asociación de la uveítis intermedia con la EM, se recomienda descartar esta entidad antes del inicio de tratamiento y solicitar una RMN cerebral³⁵.

Adalimumab es otro anti-TNF que tiene la ventaja de la administración subcutánea. Biester y cols.³⁶ analizaron 18 niños con uveítis (la mayoría con artritis idiopática juvenil) y publicaron buenos resultados de adalimumab en el control de las mismas, mucho mejores que con etanercept y con menos efectos secundarios que infliximab.

- *Interferón:*

Aunque la mayoría de los estudios con interferón en uveítis se han realizado en pacientes con enfermedad de Behcet³⁷, algunos autores han comunicado su utilidad en otro tipo de uveítis. Así, Bodaghi y cols. publicaron un estudio sobre 45 pacientes con uveítis refractarias a corticoides e inmunosupresores convencionales. 22 de estos pacientes no tenían enfermedad de Behcet, y en el 59% de ellos se controló la inflamación con interferón³⁸.

- *Anti IL-2: Daclizumab*

Nussenblatt y cols. publicaron su utilidad en el tratamiento de las uveítis refractarias (entre las que se incluían formas de uveítis intermedias), tanto por vía intravenosa como subcutánea³⁹.

Antes de instaurar una pauta inmunomoduladora debemos asegurarnos de que haya ausencia de infección, así como realizar un seguimiento meticuloso para vigilar la seguridad de estos fármacos y manejar los posibles efectos tóxicos⁴⁰.

Los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, han sido asociados en raros casos con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante incluyendo esclerosis múltiple^{41, 42}. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición.

3.1.5.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO de las UVEÍTIS: VPP

La vitrectomía terapéutica se lleva a cabo en ciertos casos seleccionados de uveítis con el fin de eliminar opacidades vítreas persistentes, extraer membranas epirretinianas, reducir la concentración de citocinas y quimiocinas en el vítreo con el fin de facilitar el control de la inflamación y reducir el EMQ. Para ello se realiza una disección completa del vítreo y disección de la hialoides posterior. El tratamiento quirúrgico del EMQ asociado a uveítis resulta polémico⁴³. La VPP en casos de EMQ uveítico con tracción hialoidea macular revelado con OCT puede producir resultados beneficiosos desde el punto de vista anatómico como visual. Sin embargo, no se conoce adecuadamente el efecto de esta intervención frente al EMQ en ausencia de tracción vitreomacular⁴⁴.

3.2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

3.2.1. ETIOPATOGENIA

La EM es una enfermedad de etiología desconocida, en la que probablemente un factor ambiental no conocido induce una respuesta inmune mediada por células T en personas genéticamente predisuestas.

Los estudios indican que esta influencia genética no se debe a un solo gen (herencia poligénica), y que el riesgo se incrementa por la presencia del alelo DR2, y su correspondiente haplotipo en la región de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602)⁴⁵.

La mayoría de estudios sobre la patogenia de la EM apoyan la hipótesis de que es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos Th1 CD4+ específicos frente a antígenos de la mielina, que tendrán como consecuencia la destrucción de la mielina y la aparición de las manifestaciones de la enfermedad⁴⁶. También existe una participación de las células B, como demuestran la existencia de inmunoglobulinas que se sintetizan en el SNC (responsable de las bandas oligoclonales en el LCR) y la presencia de anticuerpos contra componentes de la mielina y contra el oligodendrocito⁴⁶.

3.2.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La EM se caracteriza por la presencia de lesiones focales desmielinizantes en la sustancia blanca (también denominadas placas desmielinizantes), con preservación relativa de los axones. Estas lesiones suelen ser múltiples, de un tamaño inferior a 1.5cm de diámetro, y

característicamente se localizan en el tejido que circunda los ventrículos laterales y cuarto ventrículo, tejido periacueductal, cuerpo calloso, nervio óptico, quiasma y tractos, unión yuxtacortical, y la sección subpial del tronco del encéfalo. En la médula espinal se localizan en las columnas anteriores flanqueando la cisura media, centralmente en las columnas dorsales, y por debajo de la piamadre. Las neuronas suelen estar respetadas.

Las placas de desmielinización son de dos tipos según la fase de la enfermedad: *lesiones agudas*, en las que el fenómeno patológico fundamental es la inflamación, y la *lesión crónica*, en la que destaca la desmielinización, la degeneración axonal y la gliosis⁴⁶.

La lesión aguda presenta unos bordes mal definidos, y un importante infiltrado inflamatorio típicamente perivascular, compuesto de linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, y restos de mielina en distintas fases de digestión

En la lesión crónica destaca la escasa actividad inflamatoria, la importante pérdida de vainas de mielina y de oligodendrocitos, la desmielinización de los axones, que en ocasiones están degenerados, y la formación de redes de prolongaciones astrocitarias⁴⁶.

Existen casos de EM silentes. Probablemente constituyen del 5% al 20% de los casos y se diagnostican en la autopsia⁴⁷.

3.2.3. FISIOPATOLOGÍA

El proceso desmielinizante altera la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales, ocasionando un enlentecimiento en la conducción axonal, y es responsable del retraso en la conducción de los potenciales evocados. Además, las temperaturas elevadas pueden bloquear la conducción de forma transitoria y ocasionar el característico fenómeno

de Uhthoff (oscurecimiento visual transitorio), que tiene lugar tras el ejercicio o un baño caliente. Los axones desmielinizados pueden descargar espontáneamente, originando los fosfenos (sensaciones luminosas no inducidas por estímulos lumínicos), y su presión mecánica ocasiona el síntoma y signo de Lhermitte (sensación eléctrica que desciende por la espalda o las extremidades al flexionar el cuello).

3.2.4. CUADRO CLÍNICO EN EM

La característica clínica más llamativa de la EM es su gran variabilidad. Los síntomas y signos están determinados por la localización de las lesiones, que muestran predilección por ciertas partes del SNC: periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos y médula espinal. Ello da lugar a debilidad, alteración de la sensibilidad, alteración de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor intencional, ataxia, disfunción vesical, alteraciones del estado del ánimo, y deterioro cognitivo. La presencia de síntomas y signos más o menos característicos y su diseminación en el espacio (más de una lesión en el neuroeje) y en el tiempo (más de un episodio de disfunción neurológica) permiten establecer el diagnóstico, si se descarta otra causa que pueda explicar mejor la sintomatología.

3.2.4. a. Edad de comienzo y sexo

Puede comenzar a cualquier edad, pero es rara antes de los 10 años (2%) y después de los 60 (10%). En la mayoría de los casos la presentación tiene lugar entre los 20 y 40 años, y

afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los varones, en una proporción de 1,5-2 :

1. En edades tardías (mayores de 45 años), en general asociadas a formas progresivas primarias, la proporción entre sexos se iguala⁴⁷.

3.2.4.b. Síntomas y signos de comienzo

El síntoma más frecuente es la alteración de sensibilidad (45%), en forma de sensaciones de pinchazos y hormigueo (parestias) o acorchamiento de uno o más miembros o del tronco, o sensación de banda constrictiva en el tronco o los miembros. En la exploración se pueden apreciar diversas combinaciones de hipoestesia táctil, térmica y dolorosa, disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria, y signo de Romberg.

La alteración motora (40%) se caracteriza por pérdida de fuerza en uno o más miembros. La debilidad se suele acompañar de aumento del tono muscular y de los reflejos osteotendinosos, presencia del signo de Babinski y en ocasiones ausencia de los reflejos cutáneos abdominales.

Los síntomas de disfunción del tronco cerebral, tales como disartria, diplopía, disfagia o vértigo, son menos frecuentes (25%). En la exploración es típica la presencia de nistagmo, oftalmoplegía internuclear (al mirar a un lado el ojo que adduce no pasa de la línea media y el ojo que abduce muestra sacudidas nistagmoides)⁴⁸.

Las alteraciones visuales por afección del nervio o quiasma óptico son características, aunque más infrecuentes como síntoma inicial (20%). La tríada habitual de la neuritis óptica es la pérdida de agudeza visual, dolor ocular ipsilateral, y la alteración de los colores. Se puede acompañar de cualquier tipo de alteración campimétrica, pero es más característico

el escotoma central. Durante el episodio agudo, el fondo de ojo suele ser normal (neuritis retrobulbar) o existe un edema de papila (papilitis); se aprecia un defecto pupilar aferente relativo o pupila de Marcus-Gunn. Es frecuente que al cabo de unas semanas se aprecie una palidez de papila de predominio en la región temporal o difusa (atrofia óptica)⁴⁹.

El cerebelo se afecta inicialmente con menor frecuencia (10-20%), y es causa de disartria con lenguaje escándido, incoordinación de los miembros o inestabilidad en la marcha⁴⁸.

La afectación de los esfínteres o la aparición de síntomas de deterioro cognitivo como manifestaciones iniciales aisladas son muy infrecuentes.

3.2.4.c. Síntomas y signos en el curso de la enfermedad

En el curso de la enfermedad suelen afectarse la mayoría de los sistemas funcionales neurológicos citados. Las alteraciones más frecuentes son las motoras (90%), las sensitivas (77%), en ambos casos de predominio en piernas, y las cerebelosas (75%), seguidas en orden decreciente por las alteraciones del tronco cerebral esfínteres, visuales y mentales⁴⁸.

3.2.5. FORMAS EVOLUTIVAS

El 80-90% de los pacientes presenta un curso caracterizado por la aparición de episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles, que se repiten en el tiempo y que a medida que se repiten van dejando secuelas funcionales (forma en brotes o recurrente-remitente). Tras 10 años, un 50% de esos pacientes pasa a un curso de incremento progresivo de la discapacidad no relacionado con los brotes (forma progresiva secundaria)⁴⁷.

Un 10-15% de los pacientes presenta un curso progresivo desde el inicio (forma progresiva primaria).

Menos de un 5% de los pacientes puede presentar exacerbaciones ocasionales, tras un curso inicial progresivo (forma progresiva-recurrente)⁴⁷.

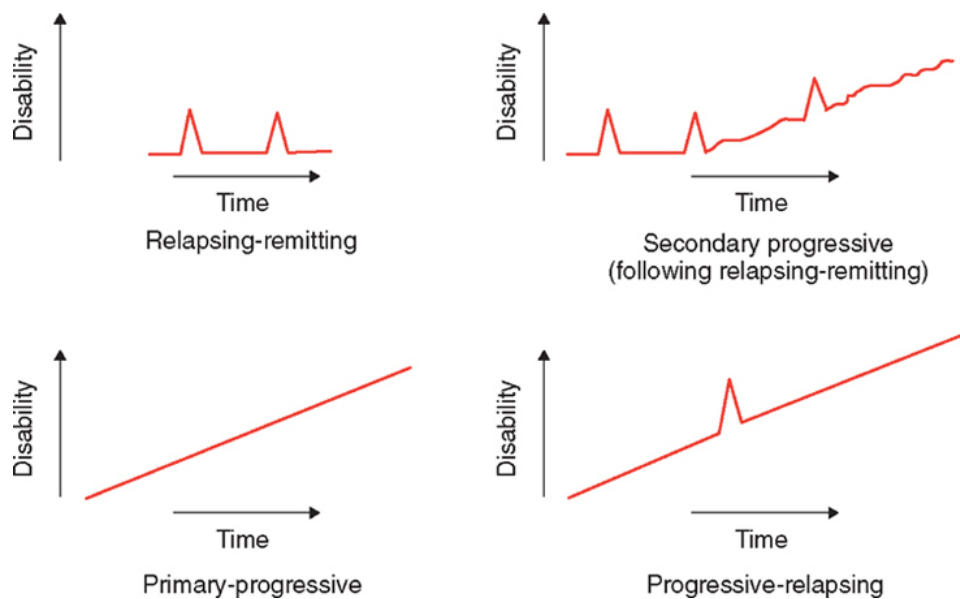


Fig. 7: Gráfica formas evolutivas EM. Modificado de Harrison. *Principles of Internal Medicine*⁵⁰.

3.2.6. FACTORES ASOCIADOS CON EL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD O DE LOS BROTOS

De los diversos factores que se han considerado como desencadenantes del comienzo de la enfermedad o de la recurrencia de los brotes (como embarazo, punción lumbar,

vacunaciones, contraceptivos orales, traumas, operaciones quirúrgicas, estrés emocional, cansancio o calor), sólo se ha podido establecer una relación causal con las infecciones. En estudios prospectivos se ha demostrado que, en pacientes con EM, un 10% de las infecciones respiratorias del tracto superior y gastrointestinales se seguirá de un brote; y un 30% de los nuevos brotes está relacionado con una infección⁴⁸. También se ha visto que durante el embarazo hay una reducción en la tasa de brotes, pero que el riesgo se incrementa en el puerperio⁴⁹.

3.2.7. FRECUENCIA DE LOS BROTES

La recurrencia de los brotes es variable, pero como media puede considerarse una cifra de 0,9 brotes por año en los pacientes en fase recurrente-remitente y de 0,3 si se considera a todo el conjunto de pacientes, independientemente del tipo evolutivo. El intervalo entre los síntomas de comienzo y el siguiente brote es muy variable; en el primer año recurre un 30%, en el segundo año el 20%, entre 5-9 años el 20% y entre 10-30 años el 10%⁴⁷.

3.2.8. ESCALAS DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA

Kurtzke⁴¹ desarrolló una escala de disfunción neurológica (EDSS, Expanded Disability Status Scale), que puntúa el deterioro de 0 (normal) a 10 (fallecido), con intervalos de 0,5 puntos⁵¹ (Fig. 8). La puntuación se obtiene de la valoración cuantitativa de las alteraciones presentes en los que Kurtzke denominó sistemas funcionales; y que comprenden la función piramidal, cerebelosa, del tronco o cerebral, función sensitiva, función intestino-vesical, función visual

y función mental. A partir de un EDSS de 4.0 el deterioro viene marcado por la capacidad de deambulación⁵¹.

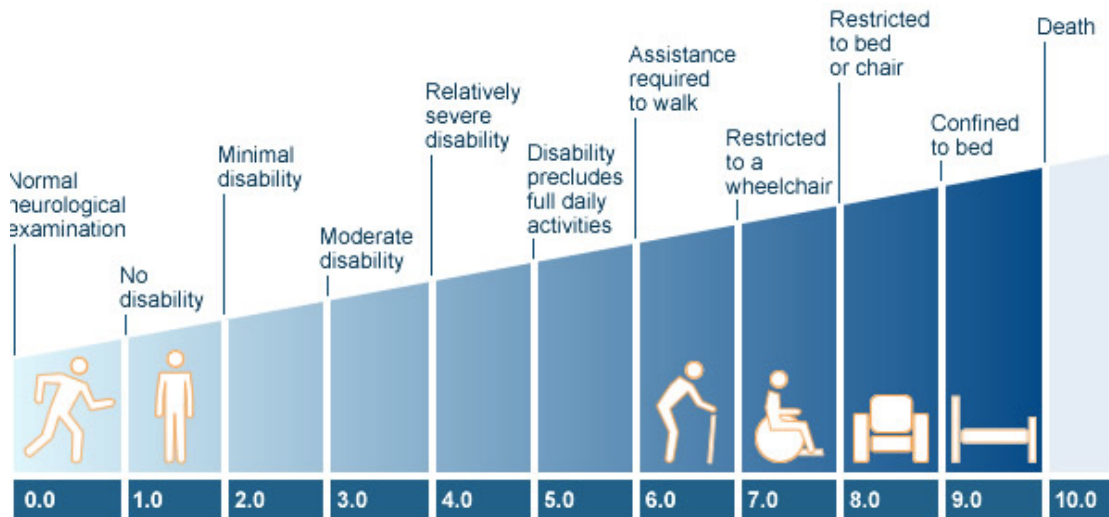


Fig. 8: Escala EDSS. Modificado de Harrison. Principles of Internal Medicine⁵⁰.

3.2.9. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

3.2.9.1. Análisis del líquido cefalorraquídeo

En el 65% de los casos la celularidad es normal (hasta 5 células/ml). Cifras superiores a 50cel/ml van en contra del diagnóstico. Los datos más característicos son un índice de IgG elevado (>0,7), y la presencia de bandas oligoclonales de IgG en más del 90% de los casos (Fig.9).

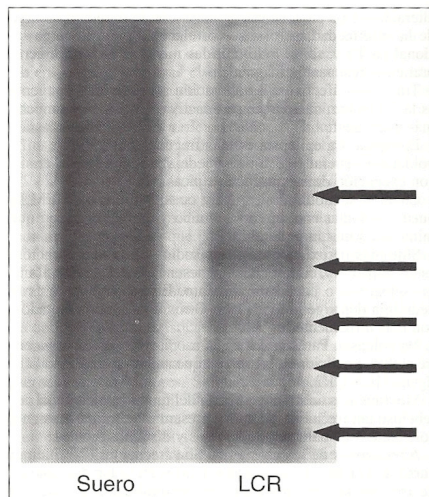


Fig. 9
Análisis de líquido cefalorraquídeo.
Presencia de Bandas Oligoclonales
(señaladas con flechas) en el líquido
cefalorraquídeo (LCR) que no están
presentes en el suero.

3.2.9.2. Potenciales Evocados

Permiten detectar lesiones no evidentes por exploración y pueden ayudar al diagnóstico al poner de manifiesto la existencia de una segunda lesión. Sin embargo, sólo los potenciales evocados visuales han demostrado utilidad para identificar a pacientes con riesgo de desarrollar EM.

3.2.9.3. Resonancia Magnética

La RM permite: a) detectar lesiones de características desmielinizantes (95% de los pacientes); b) establecer el criterio de diseminación espacial (más de una lesión anatómica) y el temporal (aparición de nuevas lesiones); c) descartar otras causas; d) monitorizar la actividad (es más frecuente la aparición de nuevas lesiones en la RM que la presentación de nuevos brotes clínicos), y e) avanzar en los procesos patológicos: inflamación (captación de gadolinio en secuencias T1); desmielinización (tasa en la transferencia de magnetización);

astrocitosis (lesiones en T2, reflejo del incremento en el contenido de agua); y daño axonal (atrofia cerebral y agujeros negros en T1)⁵² (Fig.10).

Actualmente, los criterios diagnósticos más utilizados son los de Barkhof⁵³. Su sensibilidad y especificidad es del 73% si se cumplen 3 de los 4 siguientes criterios:

- a. Al menos 9 lesiones en T2 o 1 que capte gadolinio
- b. Al menos 1 lesión infratentorial
- c. Al menos 1 lesión yuxtacortical
- d. Al menos 3 lesiones periventriculares

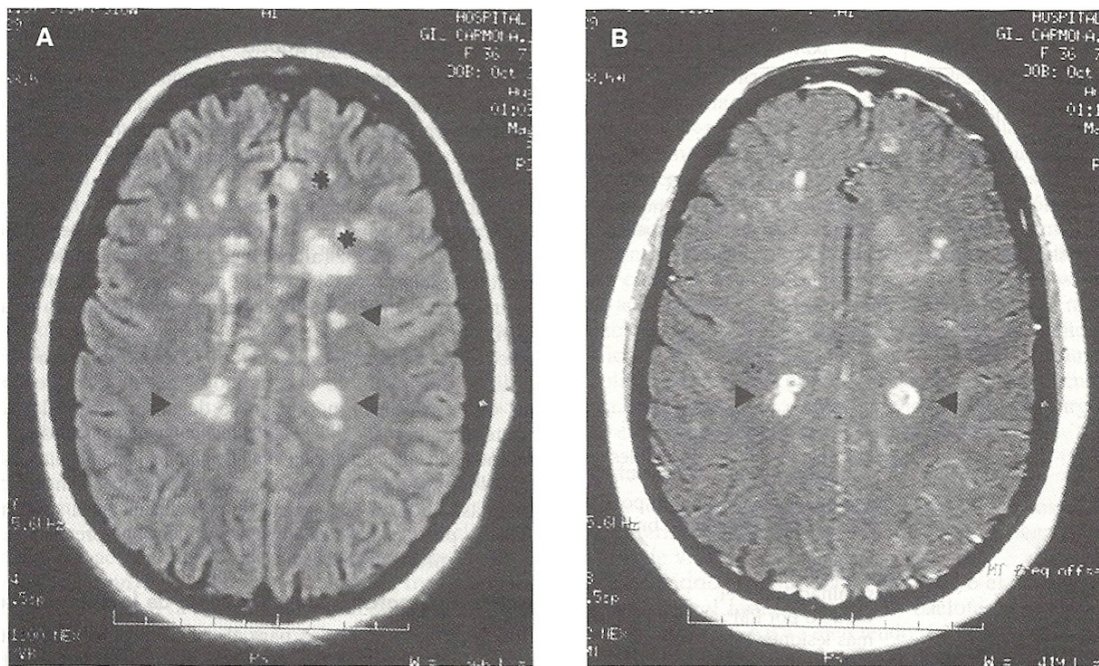


Fig. 10: Imagen de RM: A) Imagen potenciada en secuencia FLAIR que muestra lesiones hiperintensas periventriculares (puntas de flecha) y yuxtacorticales (asteriscos). B) Imagen potenciada en T1 que muestra que alguna de las lesiones anteriores capta gadolinio (puntas de flecha).

3.2.10. DIAGNÓSTICO

En el año 2001, Mc Donald establece unos nuevos criterios diagnósticos (*tabla 5*) que clasifican a los pacientes como:

- EM: si cumple todos los criterios de diagnóstico
- Posible EM: Cumple en parte los criterios diagnósticos
- No EM: No cumple criterios diagnósticos.

El diagnóstico sólo puede establecerse si no existe otra causa que pueda explicar mejor la clínica del paciente.

Tabla 5: Criterios diagnósticos de Mc Donald

Clínica	Evidencia objetiva: RM	Necesidad de más datos para el diagnóstico
2 o más brotes	2 o más lesiones	No
2 o más brotes	1 lesión	Diseminación en el espacio por RM; o LCR positivo y 2 o más lesiones compatibles en RM o esperar nuevo brote clínico que afecte a otra área
1 brote	2 o más lesiones	Diseminación en el tiempo por RM o esperar Segundo brote
1 brote	1 lesión	Diseminación en el espacio por RM o LCR positivo y 2 o más lesiones compatibles en RM y, Diseminación en el tiempo por RM o esperar segundo brote
Inicio progresivo		LCR positivo, y Diseminación en el espacio por RM: 9 o más lesiones T2; o 2 o más lesiones en médula; o 4-8 lesiones cerebrales y 1 medular o Potencial evocado visual alterado y 4-8 lesiones cerebrales, o menos de 4 cerebrales y 1 medular en RM,y Diseminación en el tiempo por RM o progresión clínica en 1 año.

3.2.11. PRONÓSTICO

La expectativa de vida tras el diagnóstico de la enfermedad es de 25 a 35 años. Las causas de muerte más frecuentes son las infecciones y las enfermedades no relacionadas. Son factores pronósticos favorables: comienzo a edad temprana, sexo femenino, síntomas de inicio visual y sensitivo y curso en brotes ⁴⁷. Por el contrario, son factores pronósticos desfavorables: comienzo por encima de 40 años, sexo masculino, inicio con síntomas motores y cerebelosos, recurrencia precoz tras el primer brote y curso progresivo desde el inicio ⁴⁷.

Se denominan formas benignas las que permiten desarrollar una vida normal tras 10 – 15 años de evolución (EDSS≤3); se asocian a un 20 – 30% de los pacientes ⁴⁷.

3.2.12. TRATAMIENTO

Se dispone de fármacos dirigidos a tratar el brote agudo, reducir la actividad de la enfermedad y con ello posponer la discapacidad a largo plazo; y otros fármacos dirigidos a tratar los síntomas de la enfermedad; sin embargo no hay disponibles fármacos profilácticos, curativos ni reparadores.

3.2.12.1. TRATAMIENTO DEL BROTE AGUDO

- a. GLUCOCORTICOIDES: el carácter inflamatorio de las lesiones ha llevado a que los fármacos más utilizados sean los glucocorticoides, en general la 6-metilprednisolona a dosis de 1 gramo al día por vía intravenosa durante 3 a 5 días, y antiguamente la ACTH. Ambos han demostrado su utilidad en acortar la duración de los brotes,

acelerando la recuperación. Sin embargo, no parece que aporten ningún beneficio funcional a largo plazo. Tampoco existen datos concluyentes que indiquen que el beneficio clínico dependa de la vía de administración, el tipo de glucocorticoide administrado o la dosis utilizada ⁵⁴.

- b. PLASMAFÉRESIS: el estudio de Hauser y cols. ⁵⁵ mostró la utilidad del recambio plasmático o plasmaféresis en pacientes con episodios agudos y graves de enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC que no hubiesen respondido al tratamiento con glucocorticoides. Un 44% de los 59 pacientes así tratados presentó una mejoría funcional importante. Los factores asociados a esta buena respuesta fueron el sexo masculino, la preservación de reflejos y el inicio precoz del tratamiento (inferior a 60 días).

3.2.12.2. TRATAMIENTO PARA MODIFICAR EL CURSO DE LA ENFERMEDAD

Los fármacos aprobados para el tratamiento de la EM en España son de dos tipos: inmunomoduladores (interferón β , acetato de glatirámico) o inmunodepresores (azatioprina, mitoxantrona). Ambos han demostrado en ensayos clínicos aleatorizados ^{54 56} su utilidad para disminuir la actividad de la enfermedad (reducir el número y la gravedad de los brotes, posponer la progresión o discapacidad).

- a. INTERFERÓN β : el mecanismo de acción de los tres interferones β (IFN β) disponibles es básicamente el mismo: a) disminuyen la expresión de moléculas necesarias para la presentación antigénica, y con ello inhiben la expansión de células T autorreactivas, y b) inhiben el tráfico de células inflamatorias al SNC a través de la disminución de la

expresión de moléculas de adhesión, de quimiocinas, y de la disminución de la producción y actividad de las metaloproteinasas de matriz. El IFN β 1b (Betaferón®) es una proteína recombinante que reproduce la secuencia del IFN β natural con la excepción de la sustitución de un aminoácido. Se administra en dosis de 8 millones de Unidades Internacionales por vía subcutánea a días alternos. El IFN β 1a (Avonex®) es una proteína recombinante que presenta una secuencia idéntica al IFN natural. Se administra en dosis de 30 mg semanal por vía intramuscular. El IFN β 1a (Rebif®) se administra a dosis de 22 o 44 mg por vía subcutánea tres días a la semana. La aprobación de los tres IFN β para el tratamiento de la EM remitente-recidivante se basó en su eficacia para disminuir la frecuencia anual de recaídas (reducción del 30 – 37%), aumentar la tasa de pacientes libres de brotes y disminuir los parámetros de actividad medidos por RM (lesiones captantes de gadolinio, y carga lesional en T2) ⁵⁶. Además, los dos IFN β 1a (Avonex® y Rebif®) han demostrado que su utilización en pacientes con alto riesgo de desarrollar una EM (un primer brote sugestivo de EM con una RM anormal) pueden retrasar la conversión en EM clínicamente definida, es decir, retrasar la aparición de un segundo brote ⁵⁴. Para las formas de EM secundariamente progresivas existen dos IFN β aprobados, el Betaferón® y el Rebif®. Ambos han mostrado un efecto modesto en retrasar el avance de la discapacidad y la progresión, y un mayor efecto en disminuir la tasa de brotes y los parámetros de actividad por RM ⁵⁶. El hecho de que la eficacia sea más evidente en los pacientes que continúan presentando los brotes sugiere que estos fármacos actúan más sobre la inflamación que sobre los cambios degenerativos asociados. Las reacciones cutáneas y los síntomas pseudogripales son

los efectos adversos más frecuentes, seguidos de alteraciones leves en los enzimas hepáticos y linfopenia. El tratamiento puede inducir la producción de anticuerpos neutralizantes. La tasa de producción es menor con el IFN β 1a que con el IFN β 1b, y es posible que su presencia se asocie a una reducción de la eficacia⁵⁷.

- b. ACETATO DE GLATIRÁMERO (Copaxone®). Es una mezcla de varios polipéptidos sintéticos. Se administra en dosis de 20mg subcutáneo diario. El mecanismo de acción que se postula es el de desviar la respuesta inmune Th1 hacia un patrón Th2. Así, la entrada de células Th2 específicas en el SNC determinaría la liberación de citocinas antiinflamatorias y éstas alterarían la expansión de células T autorreactivas contra la mielina, un mecanismo de acción que se conoce como “bystander supression”⁵⁸. El tratamiento reduce de forma significativa la tasa de brotes (a un nivel similar al de los IFN, 29%), así como el número de lesiones captantes de gadolinio y la carga lesional en RM⁵⁹. A diferencia de los IFN, no produce anticuerpos neutralizantes, y provoca síndrome seudogripal con menor frecuencia⁵⁸.
- c. AZATIOPRINA. Es un nucleósido análogo de la 6-mercaptopurina que altera la síntesis de DNA y RNA. Un metanálisis retrospectivo⁶⁰ ha demostrado que es eficaz para reducir la tasa de brotes e incrementar la probabilidad de estar libre de brotes. No se ha mostrado eficaz en reducir la progresión⁶¹. La dosis empleada es de 2-3 mg/kg de peso y día por vía oral. En España está indicada para la EM remitente-recurrente. Tarda varios meses en tener efecto y sus efectos tóxicos más comunes son leucopenia, fiebre, náuseas, vómitos, rash y hepatotoxicidad⁶⁰.

- d. MITOXANTRONE. Es un derivado de la antraciclina con elevado efecto antitumoral. Está indicada en pacientes con EM remitente-recurrente o secundariamente progresiva con brotes que presenten una elevada actividad clínica y por RM y en los que haya fracasado el tratamiento inmunomodulador convencional ⁶². El tratamiento ha mostrado eficacia para reducir la progresión de la discapacidad y la tasa de brotes ⁶³. Se administra en pulsos intravenosos de 12 mg/m² cada 3 meses.
- e. NATALIZUMAB. Es un anticuerpo monoclonal humanizado antagonista de la integrina $\alpha 4$, que pertenece a la clase de agentes conocidos como inhibidores selectivos de las moléculas de adhesión ⁶⁴. El empleo de natalizumab en pacientes con EM remitente-recurrente ha mostrado su eficacia para reducir el número de lesiones captantes de gadolinio en la RM, así como el número de brotes, conservando una buena tolerancia al tratamiento ⁶⁵. Dado que se ha asociado el empleo de natalizumab al desarrollo, en raros casos, de leucoencefalopatía multifocal progresiva, el empleo de natalizumab quedaría relegado para aquellos pacientes que no respondan o que no puedan tolerar el tratamiento con interferón o con acetato de glatirámico ⁶⁵.

3.3. AFECTACIÓN OFTALMOLÓGICA EN EM

3.3.1. NEURITIS ÓPTICA RETROBULBAR

Suele presentarse como una pérdida subaguda de visión monocular que se instaura en el transcurso de varios días. Cursa con papila óptica de aspecto normal inicialmente. Existe un DPAR a menos que la neuropatía óptica sea bilateral y simétrica. El campo visual central suele estar afectado, con disminución de agudeza visual; sin embargo el defecto campimétrico adopta la forma de un estocoma central aislado con menor frecuencia (8% de los casos en el Ensayo de Tratamiento de la Neuritis Óptica: ONTT) que una pérdida difusa dentro de los 30° centrales (48% de casos) o escotomas altitudinales (15% de casos)⁴⁶. Es habitual la discromatopsia, sobre todo para el rojo, que a menudo es proporcionalmente peor que el grado de pérdida de agudeza visual.

La neuritis retrobulbar puede darse aislada o asociada a enfermedades víricas, demielinizantes, vasculíticas o granulomatosas.

La neuritis óptica retrobulbar se manifiesta durante la evolución de la EM hasta en el 75% de los casos. Es uno de los cuadros de presentación de EM en aproximadamente el 25% de los pacientes⁶⁶. Hay indicios de afectación del nervio óptico en más del 90% de los casos de EM en algún momento de su evolución, con independencia de los síntomas, según datos obtenidos con potenciales provocados visuales⁶⁷.

Se recomienda RM cerebral en todos los casos de neuritis retrobulbar. La búsqueda de lesiones en la sustancia blanca periventricular compatibles con desmielinización es la mejor prueba aislada para valorar el riesgo de EM futura, así como para orientar en la decisión de

usar terapia inmunomoduladora⁶⁸. Los datos a 5 años del Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)⁶⁹ indican un riesgo de EM del 16% cuando no hay lesiones desmielinizantes en el SNC, y del 51% con 3 o más lesiones desmielinizantes; siendo la tasa global del 30%. En el estudio a 10 años se basó la estratificación en la presencia de una única lesión en la sustancia blanca, siendo el riesgo de EM del 22% si no había lesiones, frente a un 56% cuando había al menos una lesión; no se valoró el riesgo a los 10 años con más de una lesión, como se había hecho a los 5 años. La tasa global de conversión a EM fue del 38% a los 10 años⁶⁹. Las bandas oligoclonales del análisis del LCR tenían valor predictivo positivo para el desarrollo de EM sólo en pacientes con RM normal al comienzo del estudio⁶⁹.

La agudeza visual se recupera a niveles de 20/40 o mejores en el 91% de los pacientes con neuritis óptica⁶⁹. La recuperación no depende de la presencia de dolor o edema de papila, ni de la gravedad de pérdida visual. Tras 10 años de seguimiento en el ONTT, la agudeza visual general era de 20/20 o mejor en el 74% de los casos, 20/25 a 20/40 en el 18% de los casos y peor de 20/200 en el 3 % de los casos. La pérdida intensa de visión al principio condujo a un peor pronóstico visual. La neuritis óptica recidivó en el ojo afecto o en el contralateral en el 35% de los casos globales y en el 48% de los que desarrollaron EM⁶⁹.

Tratamiento de Neuritis Óptica:

El ONTT⁷⁰ demostró que la corticoterapia no tenía efecto beneficioso sobre la visión, aunque el uso de metil-prednisolona intravenosa a dosis de 250mg cada 6 horas durante 3 días, seguida de prednisona oral a dosis de 1mg/kg al día durante 11 días, aceleró la recuperación una o dos semanas. La prednisona oral aislada, a la dosis indicada (1mg/kg al día durante 14 días), no produjo beneficios y se asoció al doble de recidivas que en los otros grupos, por lo que no se recomienda su uso. La terapia intravenosa mostró una

reducción en la tasa de desarrollo de EM clínica tras la neuritis óptica inicial sólo en el subgrupo de pacientes con RM que mostraban dos o más lesiones en la sustancia blanca: a los 2 años, el riesgo de EM en estos pacientes fue del 36% sin tratamiento y del 16% con tratamiento⁶⁹. Sin embargo, a partir de los 3 años de seguimiento desaparece este efecto protector. No se ha comprobado el valor de los corticoesteroides intravenosos aislados para reducir el riesgo de EM a largo plazo⁶⁶.

Se ha demostrado el efecto beneficioso de la terapia inmunomoduladora (IFN β 1A, INF β 1B, o acetato de glatiramero) para reducir la morbilidad en la forma recidivante-recurrente de EM. El Estudio Controlado de Prevención de Esclerosis Múltiple con Avonex[®] (IFN β 1A) en Sujetos de Alto Riesgo (CHAMPS)⁷¹ fue un ensayo clínico que se diseñó con el fin de valorar el efecto del Avonex[®] para reducir la tasa de desarrollo de EM tras un episodio desmielinizante aislado. De los 393 pacientes enrolados en este ensayo aleatorizado y controlado frente a placebo, 192 (50%) tuvieron una neuritis óptica como primer episodio; todos ellos tenían dos o más lesiones en RM y recibieron corticoterapia intravenosa y oral durante 14 días tras el comienzo. Luego fueron asignados aleatoriamente a recibir inyecciones semanales de Avonex[®] o placebo. Tras 18 meses de seguimiento la probabilidad acumulada de desarrollo de EM fue del 35% en el grupo tratado frente al 50% del grupo placebo⁵⁶.

Este estudio⁷¹ no valoró el riesgo en pacientes con RM normal, y el valor de la terapia inmunomoduladora en este grupo de bajo riesgo no se ha demostrado. No se ha estudiado el efecto de los agentes inmunomoduladores en la recuperación visual de la neuritis óptica⁷⁰.

3.3.2. TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD OCULAR

La diplopía es un síntoma frecuente de EM. Pueden ocurrir ataques de diplopía transitoria antes de que se manifiesten clínicamente defectos observables de la movilidad ocular. Las alteraciones de la movilidad suelen localizarse en las porciones supranuclear, nuclear y fascicular del sistema oculomotor. La oftalmoplejía internuclear, sobre todo si es bilateral, es muy sospechosa de EM en pacientes menores de 50 años. Otros signos pueden ser parálisis completa o parcial de la mirada horizontal o vertical o la presencia de desnivelación ocular no atribuible a disfunción de un único nervio o músculo. Aunque poco frecuente, debe pensarse en una EM en todo adulto joven con una parálisis aislada de algún par craneal oculomotor sin antecedentes traumáticos ⁶⁷. La afectación del VI pc. es la más frecuente, aunque también se ha descrito paresias del III y IV pc ⁶⁶.

El nistagmo es frecuente en la EM ⁷⁰. Puede ser horizontal, vertical o rotatorio y de tipo pendular o en resorte. No es rara la aparición de diversos tipos de alteraciones cerebelosas de la motilidad ocular, como nistagmo de rebote, inestabilidad de fijación (oscilaciones macrosacádicas), dismetría sacádica y movimientos de seguimiento anormales. El nistagmo vertical y horizontal simultáneo sin concordancia de fase produce movimientos oculares circulares o elípticos muy sugerentes de EM. En ocasiones las lesiones de EM producen un síndrome mesencefálico dorsal (de Parinaud) ⁶⁶.

3.3.3. INFLAMACIÓN OCULAR EN PACIENTES CON EM

La incidencia de uveítis en pacientes afectos de EM se estima alrededor de un 1%, sin embargo, la uveítis constituye una entidad 10 veces más frecuente en este grupo que en la

población general ⁶⁸. Generalmente afecta a mujeres caucásicas de edades comprendidas entre los 20 y 50 años. El espectro clínico de uveítis es muy amplio, si bien la uveítis intermedia y la panuveítis constituyen las dos formas más frecuentes de uveítis asociada a EM; y hasta un 95% de los pacientes desarrolla afectación bilateral. El debut de la uveítis puede preceder al diagnóstico de EM hasta en el 25% de los afectados, y la uveítis intermedia puede manifestarse entre 5 y 10 años antes de la EM. Se estima que hasta un 15% de los afectados por una uveítis intermedia desarrollan en última instancia una EM ⁷².

La uveítis anterior aislada, tanto de tipo granulomatoso como no granulomatoso, es poco frecuente en pacientes con EM; y obliga a descartar otras causas de uveítis anterior granulomatosa, como sarcoidosis, tuberculosis, Vogt-Koyanagi-Harada, y sífilis. Las características clínicas de la uveítis anterior asociada a EM son inespecíficas y no han demostrado valor para predecir el riesgo de desarrollar EM clínicamente definida ⁶⁸.

La uveítis intermedia se caracteriza por la presencia de inflamación en el gel vítreo con exudados a nivel de la pars plana y formación de bancos de nieve. Pueden asociarse múltiples complicaciones que determinan una disminución de la agudeza visual como cataratas, formación de membranas epirretinianas, o edema macular. Aunque la uveítis intermedia representa un pequeño porcentaje del total de pacientes afectados de uveítis en la población general, la incidencia de EM en pacientes con uveítis intermedia se estima en un 16% ⁷². Los pacientes afectados de EM con uveítis intermedia pueden presentar inflamación concomitante de la cámara anterior en un porcentaje importante de los casos,

siendo ésta de tipo granulomatoso en aproximadamente la mitad de los individuos afectados ⁶⁸.

Parece existir una relación entre el alelo HLA-DR15 y la combinación de EM y uveítis.

La gravedad de la uveítis intermedia descrita en pacientes con EM parece ser inferior a la referida en casos idiopáticos, siendo el edema macular una complicación menos frecuente.

Casi todos los pacientes afectados de uveitis intermedia asociada a EM desarrollan vitritis leve con periflebitis.

Se ignora si el tratamiento de la EM con $\text{INF}\beta$ incide en la uveítis intermedia.

A medida que el empleo de terapias biológicas en el tratamiento de la uveítis se generaliza, debemos considerar la coexistencia de EM en pacientes con uveítis, en particular antes de iniciar ningún tratamiento que interfiera con $\text{TNF}\alpha$, dado que estos agentes se han mostrado ineficaces y perjudiciales en sujetos afectos de EM ³⁵.

La periflebitis retiniana puede aparecer asociada a EM en el 10-39% de los casos ⁶⁸. La periflebitis retiniana se caracteriza por presentar exudados y hemorragias perivasculares, así como signos de envainamiento venoso. Las complicaciones derivadas de la periflebitis retiniana son poco frecuentes, aunque pueden ser severas ⁷³: como isquemia macular, neovascularización retiniana, hemovítreo o desprendimiento traccional de retina. Estos casos precisarán tratamiento mediante fotocoagulación láser o vitrectomía. La periflebitis no presenta ninguna asociación clara con la neuritis óptica, las reagudizaciones sistémicas, ni la gravedad del proceso ⁷².

4. MATERIAL Y **MÉTODOS**

4.1. PACIENTES

Se ha diseñado un estudio retrospectivo observacional en base a historias clínicas del Servicio de Oftalmología del Hospital General Vall d`Hebrón de Barcelona.

4.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen pacientes que acuden a consultas de la unidad de uveítis, en el servicio de oftalmología de nuestro hospital con diagnóstico de Esclerosis múltiple; y que cumplan los siguientes requisitos:

- Pacientes diagnosticados de EM por el servicio de Neurología de nuestro hospital, con un período mínimo de seguimiento de 12 meses.
- Pacientes diagnosticados de uveítis asociadas a inflamación intraocular que haya requerido tratamiento específico.

Clasificamos los pacientes incluidos en función de la afectación ocular predominante que haya guiado el tratamiento oftalmológico específico en cada caso:

a. UVEITIS ANTERIOR

Pacientes con inflamación predominante en cámara anterior que precisa tratamiento tópico.

b. UVEITIS INTERMEDIA

Pacientes con inflamación predominante en vítreo que condiciona el tratamiento. Posible asociación de edema macular quístico, afectación de polo anterior o vasculitis periférica.

c. VASCULITIS

Pacientes con vasculitis predominante en polo posterior que condiciona el tratamiento. Posible asociación de edema macular quístico, afectación de polo anterior o inflamación vítrea.

d. UVEÍTIS POSTERIOR

Pacientes con lesiones coroideas de etiología inflamatoria que condicionan el tratamiento.

Los pacientes han sido remitidos a la unidad de uveítis a través de las siguientes vías:

1. Remitidos directamente del servicio de urgencias de nuestro hospital, tras ser valorados por el oftalmólogo de guardia.
2. Remitidos por el oftalmólogo del Centro de Atención Primaria.
3. Remitidos por el servicio de oftalmología de otro hospital.
4. Remitidos desde el servicio de Neurología de nuestro hospital, ante la sospecha de inflamación ocular en pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple.

4.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cualquier etiología que clínicamente tuviera rasgos comunes con una posible uveítis de etiología idiopática, y que incluso en las primeras visitas fuera etiquetada como tal pero durante el seguimiento haya sido diagnosticada de otra patología.
- Pacientes con rasgos clínicos comunes con una posible EM, y que incluso en las primeras visitas fueran etiquetados como tales, pero durante el seguimiento hayan sido diagnosticados de otra patología por parte del servicio de Neurología de nuestro hospital.
- Pacientes que presentasen historias clínicas incompletas o con pérdidas de seguimiento de varios meses.
- Pacientes diagnosticados de EM con vasculitis retiniana periférica **SIN** fenómenos inflamatorios asociados que requieran un tratamiento específico.

4.2. MÉTODOS

Se han revisado 23 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de EM y de diferentes formas clínicas de uveítis.

Todos los pacientes incluidos fueron sometidos a exploraciones oftalmológicas completas en las visitas de seguimiento, con la realización de las exploraciones complementarias oportunas (AGF, OCT,...) según el criterio clínico de los especialistas de la unidad de uveítis de nuestro servicio.

4.2.1. VARIABLES REGISTRADAS

- Género
- Edad del paciente al diagnóstico de EM.
- Edad del paciente al diagnóstico de uveítis.
- Demora en meses entre el diagnóstico de EM y el diagnóstico de uveítis.
- Demora en meses entre el diagnóstico de uveítis y el diagnóstico de EM.
- Pacientes fallecidos.
- Síntoma inicial de EM.
- Seguimiento de EM (en meses).
- Forma clínica de EM inicial.
- Forma clínica de EM en el momento de uveítis.
- Progresión desde forma clínica inicial de EM a formas secundariamente progresivas.
- Gravedad de EM según Escala Kurtzke (EDSS):
 - En el momento del diagnóstico de EM.
 - En el momento del diagnóstico de uveítis.
 - Al final del seguimiento.
- Otras patologías oculares asociadas.
- Forma clínica de uveítis.
- Lateralidad de afectación de uveítis (formas unilaterales vs bilaterales).
- Número de brotes de uveítis.
- Seguimiento en meses desde el diagnóstico de la uveítis.

- Pacientes que requieren tratamiento para la uveítis al final del período de seguimiento.
- Pacientes perdidos o fallecidos vs en seguimiento actual.
- Formas remitentes o crónicas
- Agudeza visual
 - Inicial.
 - A los 5 años.
 - A los 10 años.
 - Al final del seguimiento.
- Forma de presentación inicial de uveítis.
- Causa de deterioro final de AV.
- Inflamación en cámara anterior:
 - Condiciona tratamiento tópico.
 - Granulomatoso.
 - Provoca sinequias iridianas.
 - Normotensiva vs hipertensiva.
- Inflamación en vítreo:
 - Condiciona tratamiento.
 - Presencia Snow balls.
- EMQ:
 - Condiciona tratamiento.
- Vasculitis en polo posterior:
 - Condiciona tratamiento

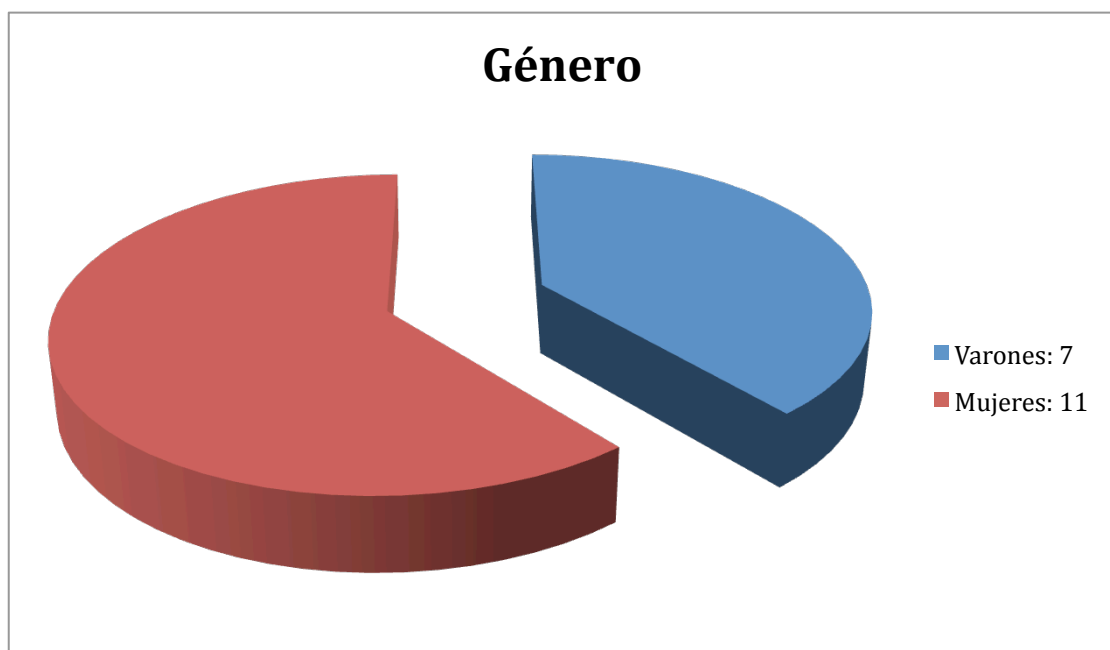
- Produce formación de Neovasos retinianos.
- Lesiones coroideas:
 - Condiciona tratamiento.
- Tipo de tratamiento requerido para control de uveítis.
 - Corticoides tópicos / intravítreos / subtenonianos
 - Efectos secundarios.
 - Fotocoagulación.
 - Vitrectomía
 - Tratamiento sistémico para control de uveítis: corticoides, inmunosupresores.
- Complicaciones derivadas de tratamientos recibidos.
- Mejoría en AV (líneas de visión)
- Tratamiento sistémico de EM.
 - Tratamiento de los brotes de EM.
 - Terapia inmunomoduladora de EM.

5. RESULTADOS

Se registraron un total de 23 pacientes diagnosticados de EM y Uveítis entre 1982 y 2010. Sin embargo, dado el carácter retrospectivo del estudio hemos excluido del análisis a 5 pacientes por falta de información clínica relevante o inexactitudes en la recogida de datos, por lo que en adelante haremos referencia a una serie de 18 pacientes.

5.1 DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO

De los 18 casos incluidos, el 39% fueron varones (7 casos) y el 61% fueron mujeres (11 casos).



5.2 DISTRIBUCIÓN POR EDAD

La media de edad al diagnóstico del primer brote de EM fue de $33,65 \pm 7,83$ años, con un rango comprendido entre 21 y 49 años.

La media de edad al diagnóstico del primer brote de Uveítis fue de $37,56 \pm 9,36$ años, con un rango comprendido entre 21 y 57 años.

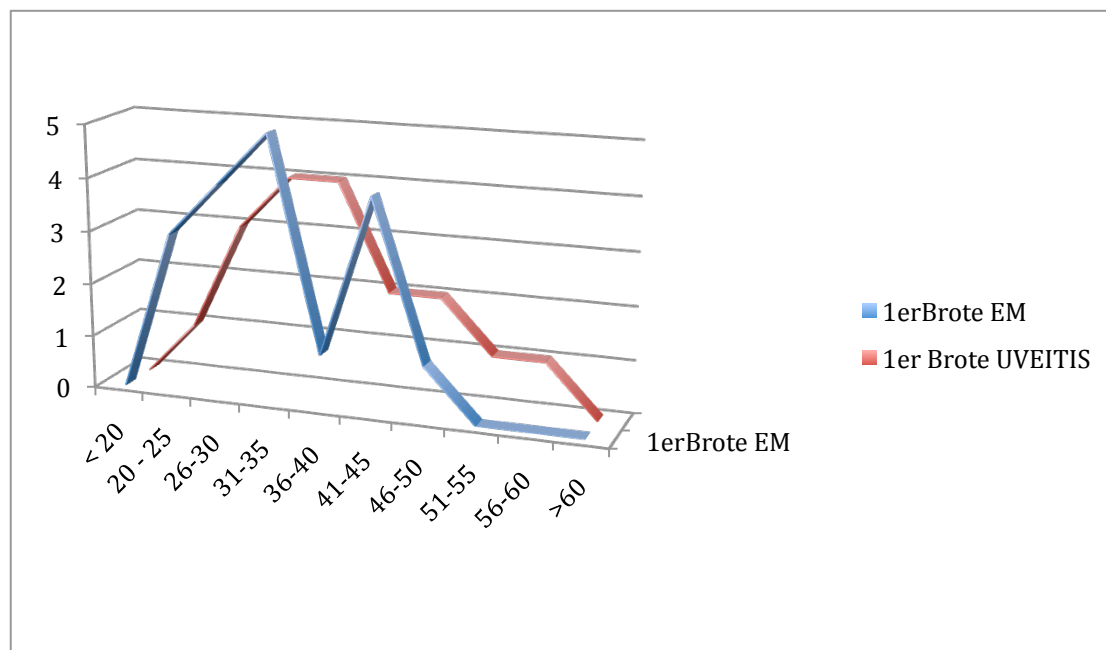
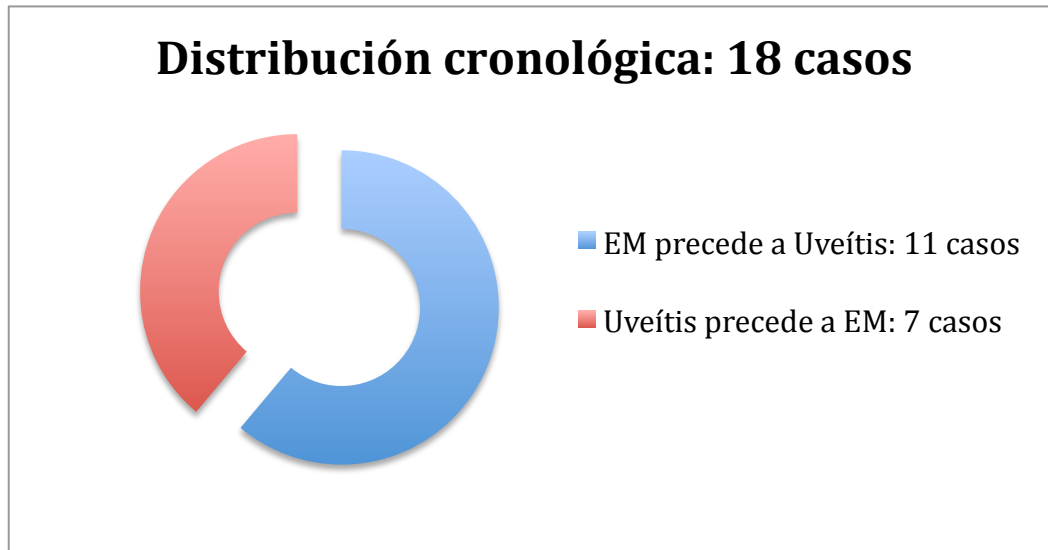


Fig. 11: Distribución según edad del primer brote de EM y de uveítis

En 11 casos el diagnóstico del primer brote de EM fue previo al diagnóstico del primer brote de uveítis; lo cual supone un 61,11% del total de los 18 casos recogidos. En este subgrupo, el diagnóstico del primer brote de EM precedió al diagnóstico del primer brote de uveítis con una media de $106,6 \pm 52,08$ meses, con un rango comprendido entre 32 y 216 meses.

En 7 casos el diagnóstico del primer brote de uveítis fue previo al diagnóstico del primer brote de EM; lo cual supone un 38,89% del total de los 18 casos recogidos. En este subgrupo, el diagnóstico del primer brote de Uveítis precedió al diagnóstico del

primer brote de EM con una media de $86 \pm 64,94$ meses, con un rango comprendido entre 20 y 216 meses.



5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA EM

El seguimiento medio de los 18 casos de EM por parte de la unidad de Neuroinmunología ha sido de $160,83 \pm 89,47$ meses ($13,4 \pm 7,46$ años), siendo el mínimo requerido de 12 meses, y el máximo seguimiento de 311 meses.

Del total de 11 casos en los que el primer brote de EM precede al primer brote de uveítis, en 10 casos la forma clínica de EM en el momento del diagnóstico de la uveítis era una fase recurrente-remitente, correspondiéndose con un valor medio en la escala de discapacidad funcional de Kurtzke (EDSS) de 2. De estos 10 casos, en una paciente se modificó la forma clínica de EM al final del seguimiento, progresando

desde una forma recurrente-remitente al inicio del seguimiento (valor EDSS de 6) a una fase secundariamente progresiva (valor EDSS de 8).

De los 11 casos recogidos en los que el primer brote de EM precede al primer brote de uveítis, tan sólo encontramos 1 caso en la fase secundariamente progresiva de la EM en el momento del diagnóstico del primer brote de uveítis, el cual se correspondía con un valor en la escala de discapacidad funcional (EDSS) de 6. Al final del seguimiento la gravedad de la EM progresó hasta presentar un valor de 8 en la escala EDSS.

De los 7 casos recogidos en los que el primer brote de uveítis precede al inicio de síntomas neurológicos, todos ellos han mostrado una forma recurrente remitente de EM al final del seguimiento

La grado de gravedad medio del total de los 18 casos al final del seguimiento, cuantificado mediante la escala EDSS, fue de 3.6.

Del grupo de 11 pacientes que debutan con síntomas de EM, su discapacidad final media medida en escala EDSS fue de 4,3; siendo el seguimiento medio de este subgrupo de 196,6 meses.

Del grupo de 7 pacientes que debutan con un primer brote de uveítis, su discapacidad final media fue de 2,42 medida en escala EDSS; siendo el seguimiento medio en este grupo de 144,67 meses.

Si comparamos ambos subgrupos mediante el test U de Mann Whitney para 2 muestras independientes por ser medidas no paramétricas (ya que $n < 20$), obtenemos un valor de p de 0,126 (*Fig.12*).

Ranks

	Grupo	N	Mean Rank	Sum of Ranks
EDSS_fin	1,00	11	11,09	122,00
	2,00	7	7,00	49,00
	Total	18		

Grupo 1: EM diagnosticada previamente a uveítis.

Grupo 2: Uveítis diagnosticada previamente a EM.

Test Statistics^b

	EDSS_fin
Mann-Whitney U	21,000
Wilcoxon W	49,000
Z	-1,589
Asymp. Sig. (2-tailed)	,112
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,126 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Grupo

Fig.12 Test U-Mann Whitney comparando EDSS final en pacientes con síntomas de EM previos a episodio de uveítis (grupo 1) vs. pacientes con brote de uveítis previo a primer síntoma de EM (grupo 2).

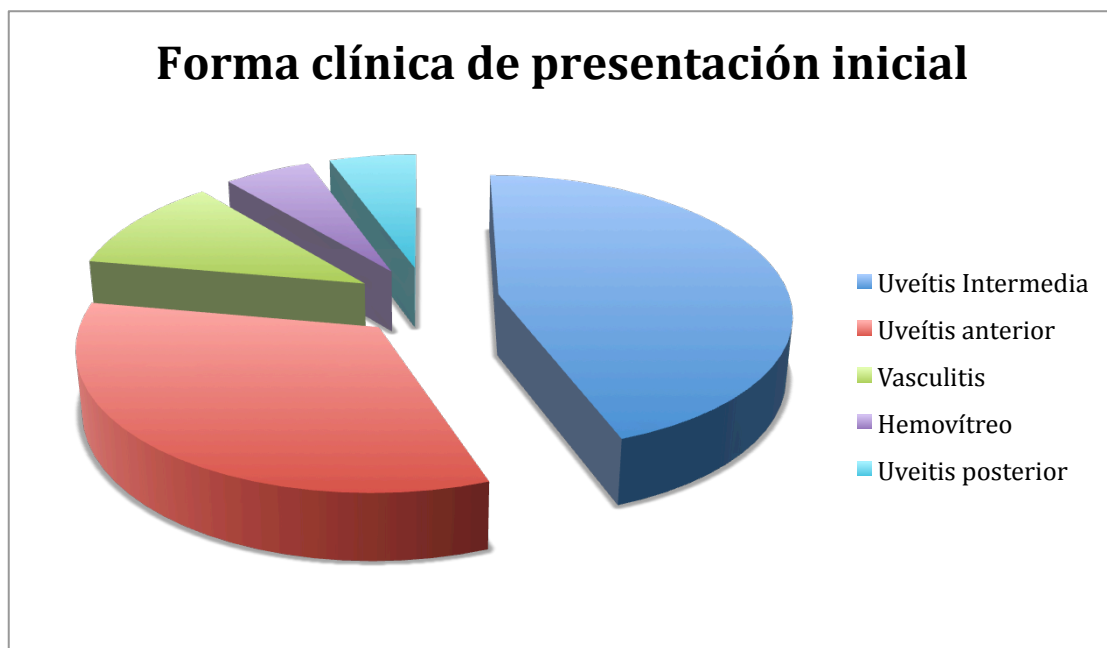
Del total de 18 casos recogidos, tan sólo en 6 de ellos objetivaron al menos 1 episodio de neuritis óptica retrobulbar (33,33%); de los cuales sólo 4 han presentado

atrofia del nervio óptico (debido a que en 2 casos la neuritis óptica ha ocurrido recientemente y todavía no se ha instaurado la atrofia en la cabeza del nervio óptico).

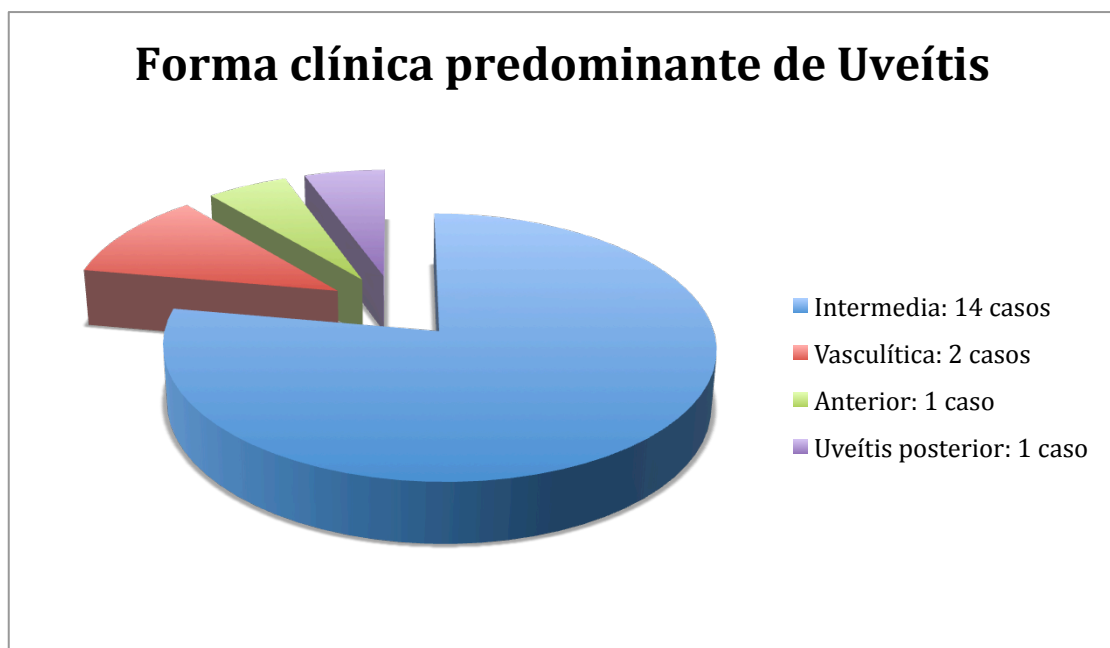
5.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS UVEÍTIS

El seguimiento medio de los pacientes diagnosticados de uveítis fue de $133,39 \pm 90,39$ meses (valor mínimo de 7 meses y máximo de 336 meses).

La forma clínica más frecuente de presentación inicial fue la uveítis intermedia (8 casos: 44% casos), seguida de la uveítis anterior (6 casos: 33% casos), siendo las menos frecuentes formas de presentación inicial la vasculitis (3 casos: 16% casos), y la uveítis posterior (1 caso: 5% casos).



La forma clínica predominante fue la uveítis intermedia (14 casos: 77% casos), seguida de la forma vasculítica (2 casos: 11%), siendo las formas de uveítis anteriores y uveítis posterior las menos frecuentes (1 caso de uveítis anterior, y 1 caso de uveítis posterior). Hemos recogido bajo el término uveítis posterior aquellas formas de uveítis que presentan focos de coroiditis que han requerido un tratamiento específico.



Se registraron un 83,33 % de casos bilaterales (15 casos), frente a un 16.67% de casos unilaterales (3 casos).



El número medio de brotes de uveítis contabilizados fue de $5,2 \pm 3,64$ brotes, con un mínimo de 1 brote y un máximo de 12 episodios de uveítis.

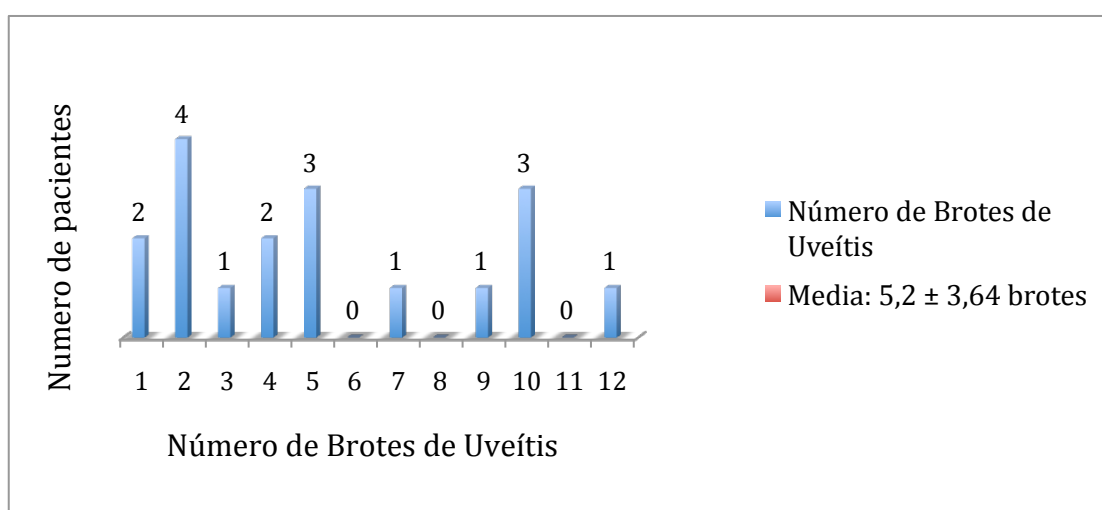


Fig.12: Distribución del número de pacientes que presentaron un determinado número de brotes de uveítis

Al finalizar el seguimiento, 14 pacientes continúan visitas en la unidad de Uveítis de nuestro hospital, 3 casos han fallecido, y en 1 caso se ha perdido el seguimiento, dado que el paciente no ha acudido a las siguientes visitas programadas.

Atendiendo a la clasificación del grupo SUN ¹³ sobre la historia evolutiva de las uveítis, deberíamos diferenciar las formas crónicas / de las recurrentes en función de si muestran / o no, recidivas en un plazo menor a 3 meses tras la interrupción del tratamiento. En nuestra serie, encontramos 7 casos que pertenecen a formas de uveítis recurrentes, y los restantes 11 casos que se comportan como formas crónico-recidivantes. Diremos por tanto que la mayoría de casos de nuestra serie son formas crónico-recidivantes; ya que muestran períodos donde las recidivas tardan más de 3 meses en producirse tras la finalización del tratamiento, mientras que en otros períodos las recurrencias de los brotes inflamatorios tardan menos de 3 meses en producirse tras la interrupción del tratamiento.

En la serie, la AV inicial media ha sido de 0,47 en el ojo derecho, y de 0,38 en el ojo izquierdo (Log MAR inicial ojo derecho: 0,3313; Log MAR inicial ojo izquierdo: 0,4243).

La agudeza visual media al final del seguimiento ha sido de 0,50 en el ojo derecho, y de 0,40 en el ojo izquierdo (Log MAR final ojo derecho: 0,2944; Log MAR final ojo izquierdo: 0,3957).

	Inicial	5 años	10 años	Final Seguimiento
Agudeza Visual Media: Escala Decimal				
OD	0,4663	0,5489	0,6051	0,5077
OI	0,3764	0,5242	0,4454	0,4020
Agudeza Visual Media: Escala Log MAR				
OD	0,3312	0,2604	0,2181	0,2944
OI	0,4243	0,2804	0,3512	0,3957

Consideraciones a la tabla:

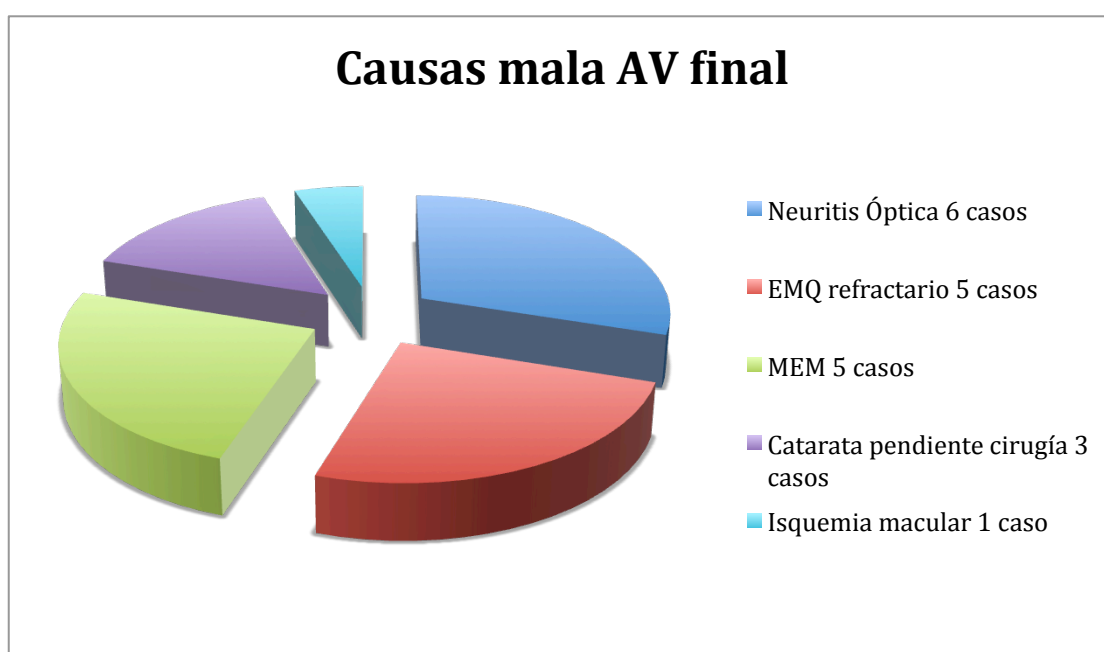
Nº pacientes analizados al inicio seguimiento: 18 pacientes
 Nº pacientes analizados a los 5 años de seguimiento: 13 pacientes
 Nº pacientes analizados a los 10 años de seguimiento: 10 pacientes
 Nº pacientes analizados al final de seguimiento: 18 pacientes

Seguimiento medio: $133,39 \pm 90,39$ meses (valor mínimo de 7 meses y máximo de 336 meses)

Fig. 13: Tabla resultados Agudeza Visual

A pesar de haber conseguido un adecuado control de los brotes inflamatorios en nuestra serie de pacientes, no hemos conseguido demostrar una mejora de agudeza visual media al final del seguimiento debido a la aparición de secuelas irreversibles en algunos de ellos, consecuencia de los múltiples brotes inflamatorios que han presentado.

Analizando las causas que ocasionan una mala AV final en nuestros pacientes encontramos: neuritis óptica en 6 casos (18,18% casos); edema macular quístico refractario a tratamiento en 5 casos (15,15%), membranas epimaculares en 5 casos (15,15%), opacificación de cristalino pendiente de intervención quirúrgica en 3 casos (9%), e isquemia macular en 1 caso.

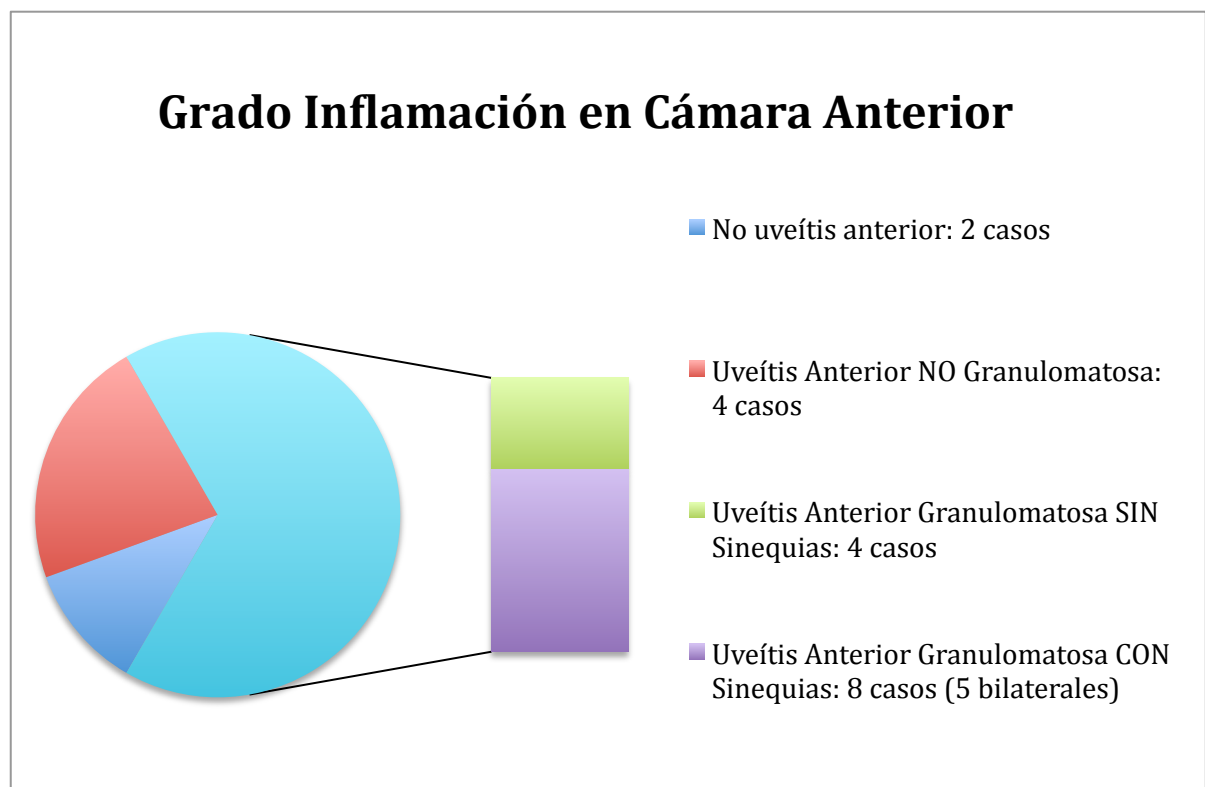


5.5.1. Características de la inflamación en Cámara Anterior

Del total de 18 casos recogidos, 12 pacientes presentaron brotes de uveítis anterior de características granulomatosas, 4 pacientes presentaron brotes de uveítis anterior de características no granulomatosas (PKs finos dispersos y de predominio inferior), y 2 pacientes no presentaron brotes de inflamación en el segmento anterior del ojo. Todos los brotes de uveítis anterior precisaron tratamiento con Corticoides tópicos y fueron de características normotensivas (PIO medida ≤ 21),

salvo en un caso, que precisó tratamiento adyuvante con fármacos betabloqueantes tópicos durante la duración de un brote de uveítis anterior, si bien no requirió ningún tratamiento anti-hipertensivo al finalizar dicho brote, ni en los sucesivos brotes de uveítis anterior que presentó dicho paciente.

De los 12 pacientes que presentaron uveítis anteriores granulomatosas, en 8 pacientes se objetivaron durante el seguimiento sinequias iridianas posteriores, siendo estas bilaterales en 5 casos y unilaterales en 3 casos.



5.5.2. Características de la Inflamación en Cavidad Vítrea

14 pacientes mostraron brotes de uveítis intermedia, precisando tratamiento con Corticoides orales durante los brotes inflamatorios. La dosis de Corticoides orales

empleados variaba en función del grado de inflamación en cavidad vítrea y del grado de respuesta a tratamiento en brotes previos: siendo el tratamiento habitual de 60 mg de prednisona.

5 pacientes presentaron Edema Macular Quístico a lo largo del seguimiento. En 3 casos el tratamiento propuesto fue realizar inyecciones de Corticoides periorbitales, los cuales mostraron una mejoría parcial del EMQ y AV, si bien mostraron cierto grado de EMQ al final del seguimiento. En un paciente administramos Corticoides intravítreos para el tratamiento del EMQ: siendo los resultados similares a los pacientes tratados con Corticoides periorbitales. La paciente restante ya presentaba un EMQ residual de larga evolución al inicio de nuestro seguimiento, por lo que no la consideramos tributaria del tratamiento con corticoides periorbitales dado el pronóstico sombrío en estos casos. En esta paciente se optó por instaurar un tratamiento con prednisona vía oral a una dosis de 1mg/kg/día durante los brotes de actividad inflamatoria; el cual fue eficaz para el control de los episodios inflamatorios en cavidad vítrea y evitar la progresión del EMQ de base que presentaba la paciente.

5.5.3. Características de las formas Vasculíticas

7 ojos de 5 pacientes (21,21% casos) presentaron vasculitis oclusiva en la retina que requirió el tratamiento mediante fotocoagulación con láser Argón del sector retiniano afectado. En 6 ojos dicho tratamiento se administró en consultas mediante la terapia externa convencional de láser argón dado que los medios oculares eran transparentes. Sin embargo 1 caso requirió vitrectomía y aspiración de la hemorragia

subhialoidea que presentaba dicho paciente, asociado a endofotocoagulación del sector retiniano afectado. En 2 de los 7 ojos, se desarrollaron neovasos retinianos secundarios a la extensa isquemia retiniana periférica que presentaban. En ninguno de los casos se detectó neovascularización en la superficie del iris, ni en la malla trabecular; por lo que no hubo ningún caso de glaucoma neovascular en nuestra serie.

5.5.4 Características de las lesiones coroideas

Una paciente de nuestra serie presentó lesiones coroideas inflamatorias en polo posterior (*Fig 14, 15*). Dicha paciente fue tratada con prednisona 1mg/kg/día en el primer brote de lesiones inflamatorias coroideas, mostrando una mejoría de las mismas. Sin embargo, en el segundo brote de las lesiones coroideas inflamatorias, el tratamiento con prednisona sistémica provocó una recidiva de un herpes cutáneo, por lo que se decidió bajar la dosis de corticoides sistémicos y combinarlos con ciclosporina. Como efecto secundario del tratamiento con ciclosporina la paciente sufrió un aumento de la tensión arterial, la cual fue manejada con calcio-antagonistas hasta la sustitución de la ciclosporina por una pauta descendente de corticoides sistémicos. Dicha paciente mostró una mejoría global de la agudeza visual de 3 líneas de visión tras el tratamiento médico expuesto anteriormente.

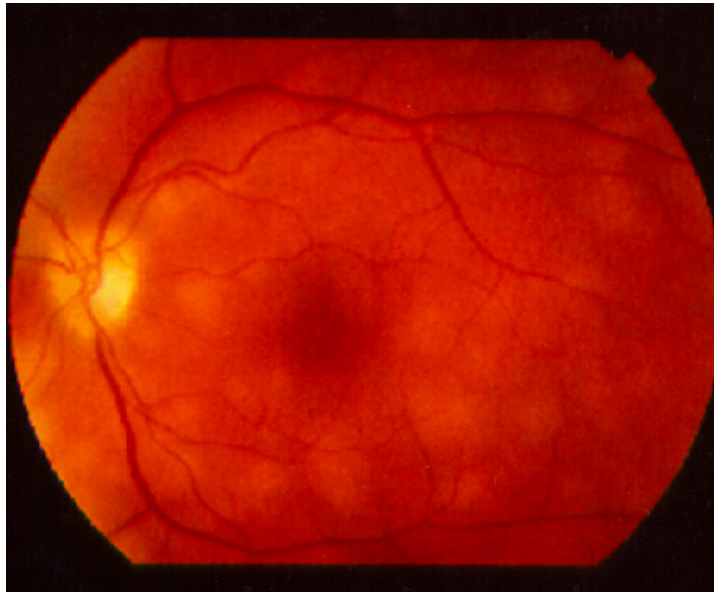


Fig. 14: Retinografía de paciente de 48 años con EM que muestra lesiones coroideas inflamatorias en polo posterior.



Fig. 15: Angiografía fluoresceínica de la misma paciente: Múltiples lesiones hiperfluorescentes en tiempos medios y tardíos que corresponden a las lesiones coroideas.

5.5.5. Distribución del tratamiento inmunomodulador

A lo largo del seguimiento, 13 de los 18 (72,22%) pacientes recibieron algún tipo de tratamiento inmunomodulador (IFN β o Acetato de Glatirámero) durante el curso de su EM, guiados por el criterio clínico de los especialistas del servicio de neurología. De ellos, 11 de los 18 (61,11%) pacientes recibieron tratamiento con IFN β en algún momento durante la evolución de la EM; mientras que 4 pacientes (22,22%) recibieron tratamiento con Acetato de Glatirámero.

En los pacientes que recibieron IFN, la media de la duración del tratamiento fue de 57 ± 35.16 meses. Durante el empleo del tratamiento con IFN, se objetivó una reducción en el número de brotes de uveítis, obteniendo una reducción media de 0,0348 brotes/mes en los pacientes bajo tratamiento con IFN, comparados con ellos mismos antes de recibir dicho tratamiento; si bien dicha reducción no fue estadísticamente significativa dado el pequeño tamaño de la muestra ($p: 0,08$; test Wilcoxon para datos emparejados).

En los 4 pacientes que recibieron tratamiento con Acetato de Glatirámero, la media de duración del tratamiento fue de $11 \pm 4,85$ meses. Durante el empleo del tratamiento con Acetato de Glatirámero, se objetivó una reducción en el número de brotes de uveítis en nuestros pacientes, obteniendo una reducción media de 0,0251 brotes/mes en los pacientes bajo tratamiento con Acetato de Glatirámero, comparados con ellos mismos antes de recibir dicho tratamiento, si bien dicha

reducción no fue estadísticamente significativa dado el pequeño tamaño muestral (p: 0,180; test Wilcoxon para datos emparejados).

5.5.6. Efectos Secundarios de Tratamientos

En cuanto a los efectos secundarios de los tratamientos locales instaurados (*Fig. 16*), cabe mencionar un episodio de hipertensión ocular en uno de los pacientes, el cual fue atribuido al tratamiento con corticoides subtenonianos como parte del tratamiento del EMQ que presentaba. Dicho episodio fue satisfactoriamente manejado con colirios de fármacos antihipertensivos tópicos; no siendo necesaria ninguna intervención quirúrgica en nuestro grupo de pacientes para el control de la Presión Intraocular.

En nuestro grupo de pacientes, tan solo precisamos la inyección de Corticoides intravítreos en una paciente, debido al grado severo de inflamación que presentaba en vítreo y al EMQ asociado, el cual no respondía al tratamiento con prednisona oral a dosis de 1mg/kg/día. En dicha paciente no hemos observado episodios de hipertensión ocular a lo largo del seguimiento realizado hasta la fecha (18 meses tras la inyección de corticoides intravítreos).

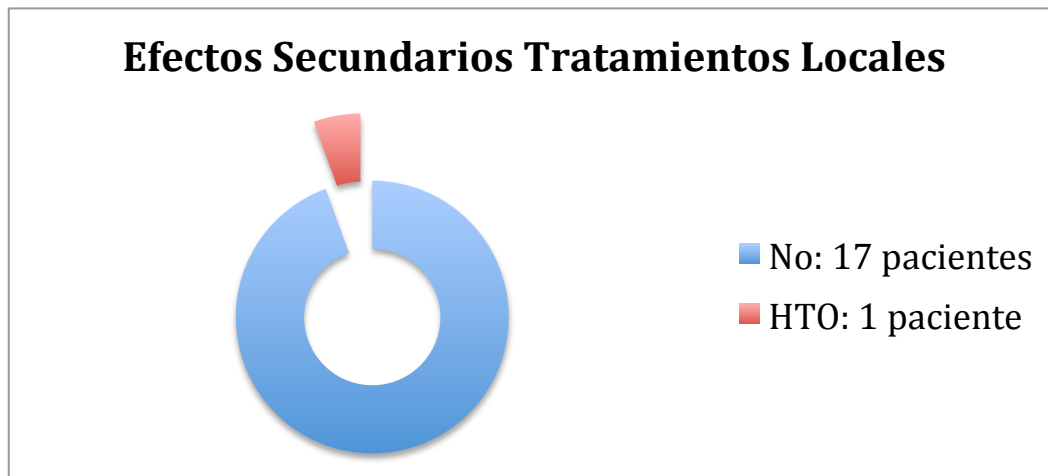


Fig. 16: Efectos secundarios de tratamientos locales

En el grupo de 11 pacientes tratados con IFN, esta tuvo que ser retirado en 4 de ellos (36,36%) debido a la aparición de un síndrome pseudogripal, Así mismo, también fue retirado en otros 2 pacientes (18,18%) debido a la aparición de un rash cutáneo (Fig. 17.).

En el grupo de 4 pacientes tratados con Acetato de Glatirámero, este tratamiento tuvo que ser interrumpido en 1 caso debido a la aparición de un síndrome pseudogripal (25%), y en otro caso debido a la aparición de un rash cutáneo (25%).

En 2 de los 3 pacientes (67%) tratados con Ciclosporina mostraron un aumento de las cifras de tensión arterial, lo cual motivó la suspensión de dicha medicación.

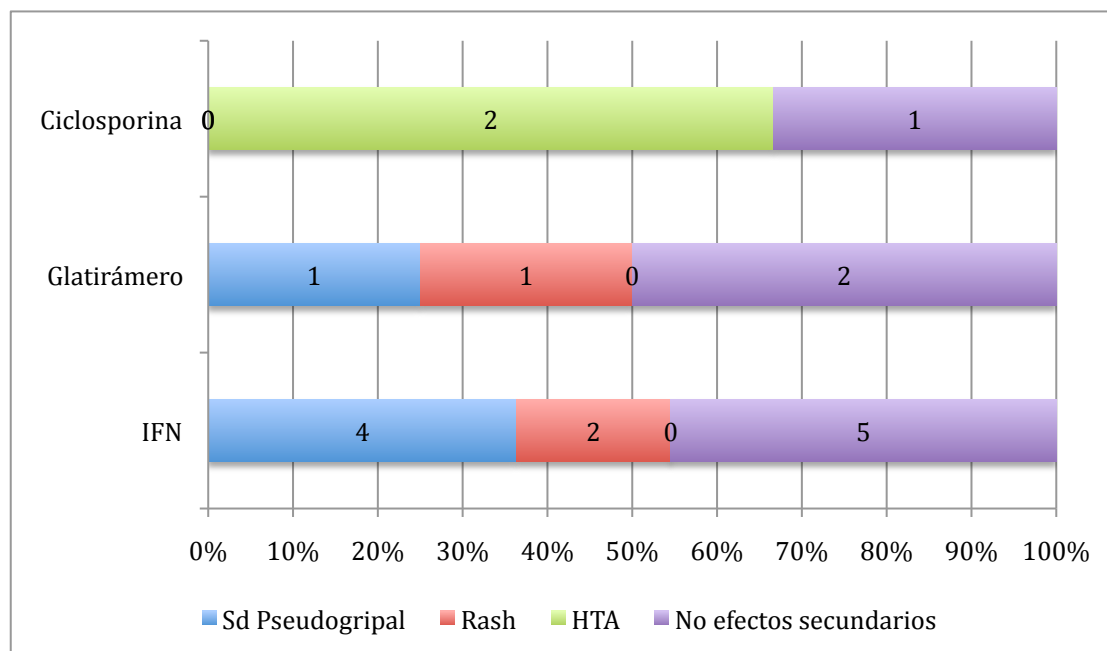


Fig. 17: Efectos secundarios de los tratamientos sistémicos

5.5.7. Mejoría de líneas de visión

1. Tratamiento Médico:

En nuestra serie aplicamos tratamiento médico en 33 ojos de 18 pacientes, en función de la severidad y del tipo de inflamación intraocular predominante en cada brote de uveítis. Los resultados que hemos obtenido muestran una mejoría media global de $1,68 \pm 1,47$ líneas de visión tras el tratamiento médico de los brotes inflamatorios.

2. Tratamiento Quirúrgico

Se realizó cirugía de facoemulsificación e implante de lente intraocular (LIO) en 11 ojos de 8 pacientes, obteniéndose una mejoría global de $3,36 \pm 2,46$ líneas de visión tres meses después de la cirugía (Fig. 18). Todos los pacientes fueron intervenidos

siguiendo la misma técnica quirúrgica y se aplicó el mismo tratamiento previo y posterior a la cirugía: el cual consiste en administrar corticoides orales (prednisona 0,5-1mg/kg/día) durante una semana antes y dos semanas después de la intervención, además de instaurar un tratamiento tópico con corticoides (dexametasona 1 gota 4 veces al día) durante la semana previa a la cirugía y cuatro semanas tras la misma, en pauta lentamente descendente. Además, siguieron el tratamiento antibiótico tópico habitual tras la cirugía de facoemulsificación. La evolución postoperatoria fue favorable en todos los casos, sin objetivarse ninguna complicación relevante tras la cirugía de facoemulsificación.

Tan sólo en un paciente no se obtuvo una mejoría ni empeoramiento en las líneas de visión tras la cirugía. La indicación quirúrgica en dicho paciente fue una catarata madura que imposibilitaba valorar el fondo de ojo. Tras la intervención quirúrgica el paciente no recuperó visión dado que presentaba un EMQ refractario a tratamiento.

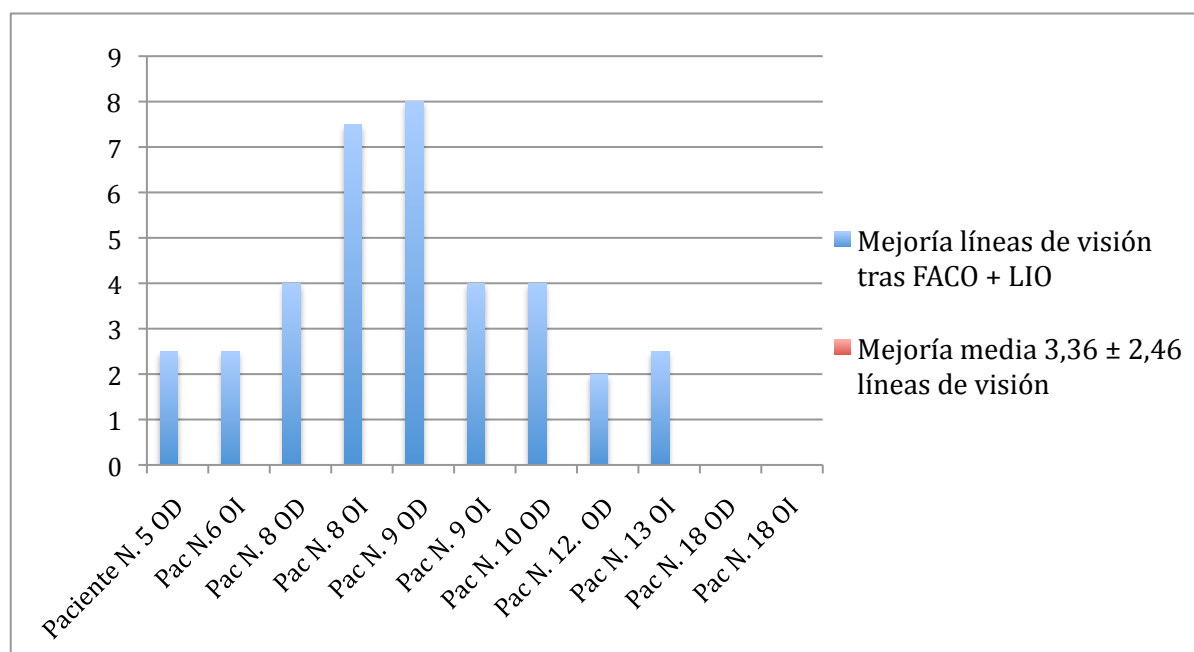


Fig. 18: Mejoría líneas de visión tras cirugía de facoemulsificación + LIO

En 4 ojos de 4 pacientes se realizó vitrectomía vía pars plana (VPP) de calibre 20G. Las indicaciones para la misma fueron membranas epimaculares que causaban engrosamiento retiniano y alteración de la arquitectura foveal normal (2 pacientes), isquemia retiniana severa con neovascularización retiniana y hemorragia subhialoidea asociada (1 paciente) y opacidades vítreas persistentes secundarias a múltiples episodios de vitritis de repetición que impedían una correcta visualización del fondo de ojo de la paciente (1 caso). En el grupo de los pacientes sometidos a VPP se obtuvo una mejoría media de $2,25 \pm 0,56$ líneas de visión tres meses tras la cirugía, sin presentar ninguna complicación relevante en las sucesivas visitas de seguimiento (Fig. 19).

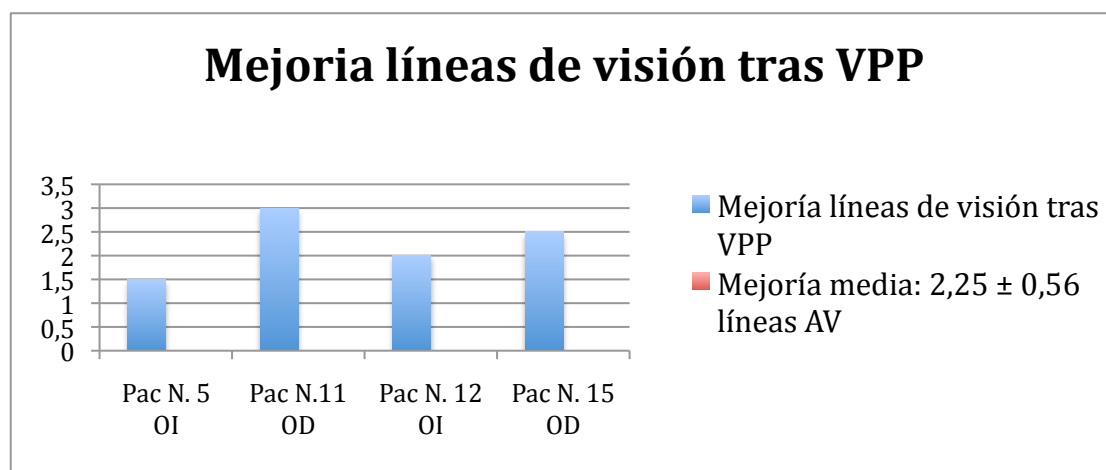


Fig 19: Mejoría líneas de visión tras vitrectomía vía pars plana

En ningún caso de nuestra serie fue preciso realizar cirugía combinada de vitrectomía pars plana asociada a cirugía de facoemulsificación.

6. DISCUSIÓN

6.1. Inclusión de pacientes

En nuestra serie hemos recogido 33 ojos de 18 pacientes. Hemos excluido de nuestro estudio 5 pacientes diagnosticados de EM que presentaron brotes de uveítis debido a falta de información relevante para el análisis de resultados, o bien por presentar un período de seguimiento inferior a 12 meses.

Es posible que hayamos incurrido en un sesgo de selección al no haber registrado brotes de uveítis poco sintomáticos que no hayan motivado a los pacientes a acudir al servicio de Urgencias de Oftalmología de nuestro servicio, y que no hayan sido referidos por los propios pacientes en las visitas de seguimiento. Sin embargo, el objetivo de nuestro estudio es contabilizar los brotes de uveítis clínicamente relevantes para los pacientes o que justifiquen una disminución de agudeza visual en los mismos.

6.2. Datos Epidemiológicos

En primer lugar, debemos resaltar que existen pocas series clínicas en la literatura científica con un número importante de casos que recojan la asociación entre EM y formas de uveítis con episodios de inflamación clínicamente relevantes que hayan precisado un tratamiento específico. En nuestra revisión no hemos considerado aquellos pacientes con formas de vasculitis retiniana periférica sin fenómenos inflamatorios intraoculares que no requieren un tratamiento específico. Sólo 5 publicaciones recogen un número de casos de formas de EM asociadas a uveítis

mayor de 12 pacientes ^{8 9 11 12}; y tan sólo 2 series superan los 18 pacientes incluidos en el análisis ^{8 11}.

Nuestra serie, con 18 pacientes en los que se ha confirmado la asociación entre EM y uveítis clínicamente significativa, si bien no permite obtener resultados estadísticamente relevantes dado el pequeño tamaño muestral; sí permite mostrar los resultados obtenidos con nuestro enfoque terapéutico.

En nuestro estudio hemos recogido un 39% de casos en varones y un 61% de casos en mujeres. Estos resultados son concordantes con los de otras series publicadas, donde se muestra una preponderancia por el sexo femenino que oscila entre el 58-67 % de los casos ^{3 8 9 6}. La edad media al diagnóstico del primer brote de uveítis es de $37,56 \pm 9,36$ años, con un rango comprendido entre 21 y 57 años; siendo dichos datos comparables también a los de las otras series publicadas ^{8 9 6}.

En 11 de los 18 pacientes (61.1%), los síntomas neurológicos precedieron al primer brote de uveítis, con una media de $106,6 \pm 52,08$ meses; mientras que en 7 casos (38,9%) el diagnóstico del primer brote de uveítis precedió al primer síntoma de EM, con una media de $86 \pm 64,94$ meses.

Estos datos concuerdan con algunas series publicadas ^{3 9}, en los cuales los síntomas neurológicos preceden a la uveítis en la mayor parte de casos (el porcentaje oscila entre un 57% - 62% de casos); si bien en otras series aproximadamente la mitad de los casos debutan con síntomas neurológicos y la otra mitad con un brote de uveítis⁸

¹¹; o incluso la forma de debut con brotes de uveítis precede a los síntomas neurológicos ¹².

6.3 Características clínicas de EM

En nuestra serie, todos los casos debutaron como formas clínicas recurrentes-remitentes de EM, si bien un paciente había evolucionado a una forma secundariamente progresiva antes del diagnóstico del primer brote de Uveítis, y otra paciente evolucionó a una forma secundariamente progresiva al final del seguimiento.

En nuestra serie la gravedad media al final del seguimiento fue de 3.6 en EDSS (rango 0,5 a 8).

Los datos de otras series arrojan resultados comparables, siendo los valores de gravedad media al final del seguimiento cercanos a 3.0 según escala EDSS ^{3 8 12}.

En nuestra serie, comparamos el grupo de pacientes que debutaron con síntomas de EM frente al grupo de pacientes que debutaron con un brote de uveítis, con el objetivo de intentar determinar si el debut con una u otra forma podía ser relevante de cara al pronóstico funcional final medido en escala EDSS. Para ello englobamos al grupo de 11 pacientes que debutaron con síntomas de EM y los comparamos con el grupo de 7 pacientes en los cuales el brote de uveítis ocurrió con anterioridad al primer síntoma de EM.

Según el análisis de resultados de nuestro estudio, parece que aquellas formas en las que el primer brote de uveítis antecede al primer síntoma de EM tienen un mejor pronóstico final deambulatorio (EDSS final media del grupo que debuta con brote de uveítis: 2,42) que aquellas formas que debutan con síntomas de EM (EDSS final media del grupo que debuta con síntomas de EM: 4,3); si bien, dicha diferencia no es estadísticamente significativa en nuestro estudio (valor p: 0,126 en Test U-Mann Whitney para 2 muestras independientes con medidas no paramétricas por $n < 20$ sujetos).

Al interpretar nuestros resultados debemos tener en cuenta que son pocos sujetos en cada grupo como para poder obtener una potencia suficiente en nuestro estudio que nos permita encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Además puede que estemos incurriendo en un sesgo en nuestro análisis de resultados, ya que la media de seguimiento del grupo de pacientes que debutan con síntomas de EM es de 196 meses, y el seguimiento medio del grupo que se inicia con uveítis es de 144 meses. Por este motivo, puede que al tener un mayor seguimiento en el grupo de pacientes que debutan con síntomas de EM, las secuelas de la EM muestren un valor más alto en la escala EDSS como consecuencia de un mayor tiempo de evolución de la EM, y que esta diferencia en la escala EDSS no esté influenciada por la forma de debut con síntomas de EM o con síntomas de Uveítis.

Sin embargo, también debemos tener en mente que en el análisis de estos resultados no estamos teniendo en cuenta el posible efecto beneficioso de los fármacos inmunomoduladores (IFN y Acetato de Glatirámico) para retrasar el avance de la discapacidad y la progresión de la EM. Dentro del grupo de 11 pacientes

que debutaron con EM, 9 de ellos (81,8%) habían recibido tratamiento con IFN o con Acetato de Glatirámero; mientras que dentro del grupo de 7 pacientes que debutaron con un primer brote de Uveítis, tan sólo 4 de ellos (57,1%) habían recibido algún tipo de tratamiento inmunomodulador con IFN o Acetato de Glatirámero. Por tanto, esta desigual distribución en la administración de tratamiento inmunomodulador entre ambos grupos pudiera favorecer al grupo de pacientes que se inician con síntomas de EM en cuanto a la progresión de la discapacidad medida en escala EDSS.

En conclusión, nuestra apreciación clínica nos indica que aquellos pacientes con formas de uveítis asociadas a EM que han debutado con un primer brote de uveítis parece que se asocian a un mejor pronóstico funcional final comparados con aquellas formas que se inician con síntomas de EM, si bien las limitaciones de nuestro estudio nos impiden arrojar resultados concluyentes al respecto y nos conducen a recomendar estudiar dicha impresión en estudios posteriores con mayor número de pacientes.

En cuanto a la forma clínica de EM al final del seguimiento, las formas Recurrentes-Remitentes son las más frecuentes en nuestra serie, seguidas de las formas Secundariamente Progresivas. Algunas series de la literatura ^{8 9} encuentran una mayor proporción de formas secundariamente progresivas (en torno al 28%), mientras que en nuestra serie tan sólo representaron un 11% de los casos. Una posible razón que explique este hecho sea que las series mencionadas en la literatura recogían casos entre los años 1985 – 1993, época en la cual no se habían

introducido todavía los nuevos fármacos inmunomoduladores en el tratamiento de la EM.

Según las series publicadas en la literatura ^{11 6}, la incidencia de neuritis óptica retrobulbar oscila entre un 44,4% y un 53% en los pacientes afectos de EM y uveítis. En nuestra serie, 6 de los 18 pacientes presentaron al menos 1 episodio de neuritis óptica retrobulbar (33,33%); y 4 de ellos desarrollaron una atrofia subsiguiente en la cabeza del nervio óptico, presentando como consecuencia una baja AV en los ojos afectados.

6.4 Características de las Uveítis

La uveítis intermedia y la panuveítis constituyen las dos formas más frecuentes de uveítis asociada a EM, y hasta un 95% de los pacientes desarrollan afectación bilateral ^{3 8 9 12}.

En nuestra serie se registraron un 83,3% de casos bilaterales, siendo la forma clínica predominante la uveítis intermedia (14 casos: 77% casos), seguida de la forma vasculítica (2 casos: 11%).

Debemos tener en cuenta que muchos de estos pacientes presentan varias formas clínicas de uveítis a lo largo de su evolución. Sin embargo, la clasificación que hemos seguido hace referencia a la necesidad de indicar el tratamiento en función de la forma clínica predominante que presente el paciente a lo largo de todo el seguimiento; no siendo posible predecir cuál será la forma clínica predominante de

cada paciente al inicio del seguimiento. De esta forma, a pesar de que inicialmente la forma de presentación de la uveítis más frecuente fuese la uveítis intermedia con un 44% de casos, seguida de la uveítis anterior con un 33% y la vasculitis con un 11% de casos; si tenemos en cuenta el global del seguimiento, la forma clínica predominante ha sido la uveítis intermedia con un 77% de casos, seguida de la forma vasculítica con un 11% de casos, mientras que las formas menos frecuentes en nuestra serie han sido la uveítis anterior y la uveitis posterior (5% de casos cada una).

En cuanto a la forma evolutiva de las uveítis en pacientes con EM, la mayoría de series de la literatura encuentran un mayor porcentaje de formas crónicas que de formas recidivantes^{8, 12}. Así, Le Scanff y cols⁸ registraron 23 casos (82%) de formas crónicas y 5 casos (18%) de formas recidivantes. Sin embargo, otras series³ recogen un mayor porcentaje de formas recidivantes (78%) que de formas crónicas.

La mayoría de formas de uveítis asociadas a EM de nuestra serie son formas crónico-recidivantes: ya que un mismo paciente a lo largo del seguimiento puede mostrar recidivas de la actividad inflamatoria intraocular en menos de 3 meses tras la interrupción del tratamiento, mientras que en otras ocasiones se comporta como formas recidivantes; de la misma manera que la Esclerosis Múltiple se considera una enfermedad crónica que se desarrolla en brotes, y la periodicidad de los mismos es muy variable dentro de un mismo paciente.

A la hora de indicar el tratamiento en pacientes afectos de uveítis intermedia, la mayoría de autores se basan en el algoritmo en 4 etapas propuesto por Kaplan y

cols⁷⁴. Según este algoritmo, si la AV es igual o mejor a 20/40 no precisaría tratamiento, salvo que exista reacción inflamatoria en cámara anterior, en cuyo caso se prescribirá tratamiento tópico con corticoides y midriáticos¹⁶. Sin embargo, no todos los autores coinciden, así Vitale y cols.⁷⁵ apuntan que un tratamiento precoz y agresivo puede prevenir la afectación macular y del nervio óptico y preservar una mejor AV.

La tendencia que hemos seguido en nuestra serie es a tratar a los pacientes con AV mejores que 20/40 en función de la clínica asociada (grado de inflamación en el segmento anterior ocular, lesiones inflamatorias en polo posterior), así como de los hallazgos encontrados en las exploraciones complementarias como la tomografía de coherencia óptica (OCT) o la angiografía fluoresceínica (AFG).

6.5.1. Características de la inflamación en Cámara Anterior

La afectación del segmento anterior suele presentarse como uveítis anterior crónica, bilateral, de características granulomatosas: con precipitados queráticos en “grasa de carnero” y con desarrollo de sinequias posteriores⁸; si bien, también se recogen en la literatura casos de uveítis anterior no granulomatosas con precipitados queráticos finos y dispersos⁹. En nuestra serie, la mayoría de pacientes presentaron algún brote de inflamación en el segmento anterior del ojo a lo largo del seguimiento (88% casos); siendo de características granulomatosas en el 75% de los casos y no granulomatosas en el 25% restante. Todos los brotes de uveítis anterior precisaron tratamiento con corticoides tópicos y fueron de características

normotensivas (PIO medida ≤ 21); salvo un caso que precisó tratamiento adyuvante con fármacos betabloqueantes y corticoides tópicos durante la duración del brote de uveítis anterior, si bien no requirió ningún tratamiento anti-hipertensivo al finalizar dicho brote, ni en los sucesivos brotes de uveítis anterior que presentó dicho paciente.

Si bien la mayoría de pacientes presentaron algún brote de inflamación en el segmento anterior, sólo hemos considerado que la uveítis anterior fuese la forma clínica predominante en el caso de un paciente de nuestra serie; ya que en el resto de casos, los brotes de inflamación en cámara anterior aparecían en el contexto de una uveítis intermedia, la cual constituía la afectación clínica predominante en dichos pacientes.

6.5.2. Características de la Inflamación en Cavidad Vítrea

En la mayoría de pacientes de nuestra serie (78%) la forma clínica predominante fue la uveítis intermedia. En ellos los brotes de inflamación se presentaban como grados variables de inflamación en cavidad vítrea, si bien la mayoría presentaban de base un grado leve de inflamación residual en cavidad vítrea, junto con los característicos “snowballs” en el vítreo inferior. La disminución de visión en este grupo puede ser debido a los brotes de vitritis, o bien al EMQ que puede desarrollarse en pacientes con inflamación crónica⁹.

6.5.2.1. Tratamiento de Uveítis Intermedia

1. CORTICOIDES:

Como en la mayoría de las uveítis endógenas, el arma clave en el tratamiento de los brotes de vitritis son los corticoides.

Los corticoides tópicos no son eficaces en la uveítis intermedia debido a la baja concentración que alcanzan en el vítreo, especialmente en pacientes fáquicos.

La inyección periocular de corticoides constituye el tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes con uveítis intermedia, especialmente en los casos unilaterales o muy asimétricos. Gran parte de los autores utilizan acetónido de triamcinolona (40mg/ml)⁷⁶ que puede ser inyectado superotemporalmente, en el espacio subtenoniano o a través del párpado inferior en el espacio retroseptal. Otros autores⁷⁷ proponen el uso de una combinación de betametasona y metilprednisolona depot para lograr un efecto más precoz y prolongado. Generalmente se administran series de tres inyecciones separadas por intervalos de 3 – 6 semanas.

Helm y Holland⁷⁸ señalaron una incidencia de hipertensión ocular tras las inyecciones perioculares de triamcinolona del 30%, que comienza a las 3 semanas de la primera inyección, con un pico máximo a las 14 semanas.

La triamcinolona también se ha utilizado mediante inyección intravítrea para el tratamiento de la uveítis y el edema macular en pacientes afectados de uveítis intermedia⁷⁹.

En los pacientes que no respondan al tratamiento periocular y/o en casos de afectación bilateral, el tratamiento de elección propuesto por la mayoría de autores sería la administración de corticoides sistémicos por vía oral ^{8 10}. La dosis inicial recomendada es de 1mg/kg/día de prednisona o su equivalente hasta lograr el control del proceso inflamatorio, seguido de una reducción en la dosis de 10mg semanales si el paciente presenta una buena respuesta al tratamiento. Dicho tratamiento no suele mantenerse más de 3 meses, debido a los efectos adversos del tratamiento esteroideo en las edades habituales de este tipo de uveítis ^{80 81}.

En nuestra serie, 27 ojos de 15 pacientes han requerido tratamiento con corticoides sistémicos en algún momento de su evolución para el control de la inflamación en cavidad vítrea. La dosis empleada fue de 1mg/kg/día de prednisona mantenida hasta el control de la inflamación. Posteriormente la dosis se reduce 10mg semanalmente; de manera similar a lo expuesto anteriormente por otros autores ^{77 81}.

En nuestro algoritmo terapéutico, reservamos el tratamiento con triamcinolona subtenoniana o intravítrea para aquellos pacientes que asociasen EMQ, o en casos de afectación exclusivamente unilateral.

En nuestra serie, el tratamiento con prednisona sistémico a dosis de 1 mg/kg/día fue suficiente para controlar los casos de inflamación en cavidad vítrea en 26 de los 27 ojos de 15 pacientes. Tan sólo hubo un caso en nuestra serie de una paciente con vitritis refractaria al tratamiento con prednisona sistémica; la cual mostraba además un grado severo de EMQ. En dicha paciente optamos por administrar triamcinolona intravítrea en dos ocasiones. A pesar de obtener una mejoría inicial

con dicho tratamiento, la paciente mostró recidivas del EMQ, por lo que no fueron realizadas más inyecciones de triamcinolona intravítreas en dicha paciente. No observamos episodios de hipertensión ocular durante el seguimiento de dicha paciente.

El Edema Macular Quístico (EMQ) es la principal causa de disminución de visión en pacientes con uveítis intermedia. Su incidencia varía entre un 28% - 50% según las series publicadas^{82 83}.

En nuestra serie, 7 ojos de 4 pacientes presentaron Edema Macular Quístico a lo largo del seguimiento. El tratamiento indicado en estos casos son los corticoides periorbitales inyectados en el espacio sub-Tenon, los cuales han demostrado buenos resultados a corto plazo⁸⁴. Sin embargo, los resultados a largo plazo muestran una recidiva del EMQ en algunos pacientes, y además se han asociado al incremento de la presión intraocular; siendo necesario el empleo de fármacos antihipertensivos o incluso la cirugía de trabeculectomía en algunos pacientes^{8, 9}. En nuestra serie realizamos inyecciones de triamcinolona 40mg/ml en el espacio subtenoniano en 4 ojos, los cuales mostraron una mejoría parcial del EMQ y AV, si bien mostraron cierto grado de EMQ al final del seguimiento. Como efecto secundario del tratamiento con corticoides periorbitales, hemos observado un episodio de hipertensión ocular en una de las pacientes tratadas con triamcinolona subtenonianas, el cual fue satisfactoriamente manejado con fármacos

antihipertensivos tópicos, no siendo necesario el empleo de cirugía para el control de la PIO en dicha paciente.

Otros autores han mostrado la eficacia de las inyecciones intravítreas de triamcinolona en el tratamiento del EMQ refractario al tratamiento en pacientes con uveítis⁸⁵. En nuestra serie administramos triamcinolona intravítrea en dos ocasiones a una paciente con EMQ severo e inflamación importante en cavidad vítrea, refractaria al tratamiento con prednisona 1mg/kg/día vía oral. A pesar de obtener una mejoría inicial con dicho tratamiento, la paciente mostró recidivas del EMQ que no mostraron mejoría tras la segunda inyección de triamcinolona intravítrea, por lo que no fueron realizadas más inyecciones en dicha paciente. No observamos episodios de hipertensión ocular durante el seguimiento de dicho caso.

En casos de EMQ que no respondan al tratamiento con corticoides periorbitales y/o en casos de afectación bilateral, se puede optar por un tratamiento corticoideo sistémico⁸⁰. La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg/día de prednisona durante 1 mes (o hasta el control de la inflamación), que debe irse reduciendo 10mg semanalmente si el paciente muestra una respuesta satisfactoria.

Una paciente de nuestra serie había sido referida desde otro centro con un EMQ crónico. Dicha paciente había sido tratada y controlada en otro centro y presentaba un EMQ residual de larga evolución al inicio de nuestro seguimiento, por lo que inicialmente ya no la consideramos tributaria del tratamiento con corticoides periorbitales ni intravítreos, dado el mal pronóstico en estos casos de EMQ crónico. En esta paciente se optó por instaurar un tratamiento con prednisona vía oral a una dosis de 1mg/kg/día durante los brotes de actividad inflamatoria; el cual fue eficaz

para el control de los episodios inflamatorios en cavidad vítrea y evitar la progresión del EMQ de base que presentaba la paciente.

2. INMUNOSUPRESORES

Los inmunosupresores más frecuentemente utilizados en pacientes con uveítis intermedia son la ciclosporina, tacrólimus, azatioprina y metotrexato ¹⁶. Sus principales indicaciones recogidas por la mayoría de autores ¹⁶ serían:

- Cuando los corticoides sistémicos no pueden controlar la inflamación o aparecen efectos adversos inaceptables de la terapia corticoidea.
- Cuando se produce un rebrote inflamatorio al reducir la dosis de corticoides sistémicos con una pauta adecuada.
- Para disminuir la dosis requerida de corticoides sistémicos, con el objeto de minimizar sus efectos adversos.

En nuestra serie, sólo hemos utilizado inmunosupresores en el manejo de las uveítis posteriores de 3 pacientes. En los dos primeros casos se optó por ciclosporina en combinación con corticoides sistémicos debido a que inicialmente se orientaron ambos casos como una enfermedad de Behçet, dado que los pacientes mostraban una vasculitis retiniana en ambos ojos y no habían presentado síntomas compatibles con EM. Posteriormente ambos casos fueron diagnosticados de EM, y se etiquetaron como formas de EM que asociaban uveitis intermedia y vasculitis retiniana. En los dos casos se consiguieron controlar los brotes de uveítis intermedia y vasculitis, prescindiendo del tratamiento con ciclosporina, mediante el empleo de corticoides sistémicos y fotocoagulación de los sectores retinianos afectados.

El tercer caso tratado con ciclosporina en nuestra serie corresponde a una forma de panuveítis con lesiones coroideas de etiología inflamatoria en el polo posterior. La paciente fue inicialmente tratada con prednisona sistémica 1 mg/kg/día, mostrando una mejoría de las lesiones. Sin embargo, en el segundo brote de las lesiones coroideas inflamatorias, el tratamiento con prednisona sistémica provocó una recidiva de un herpes cutáneo, por lo que se decidió bajar la dosis de corticoides sistémicos y combinarlos con ciclosporina. Como efecto secundario del tratamiento con ciclosporina la paciente sufrió un aumento de la tensión arterial, la cual fue manejada con calcioantagonistas hasta la sustitución de la ciclosporina por una pauta descendente de corticoides sistémicos.

Basándonos en los resultados de nuestra serie, podemos afirmar que el tratamiento con corticoides locales o sistémicos logra un control adecuado sobre los brotes de actividad inflamatoria intraocular en los pacientes con distintas formas de uveítis asociadas a EM; siendo tan sólo necesario asociar otros inmunosupresores sistémicos en raros casos que no respondan a la terapia corticoidea.

De manera similar, otros autores han demostrado la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de las uveítis intermedias ²⁷. Nussenblatt y cols. ²⁷ consideran a la ciclosporina como el tratamiento de primera elección en casos no respondedores a los corticoides sistémicos en pacientes con uveítis intermedias.

Los anticuerpos monoclonales anti-TNF y el daclizumab (anticuerpo monoclonal anti receptor de IL-2) también han sido empleados en el tratamiento de las uveítis intermedias ¹⁶. Becker y cols. ¹¹ trataron a 13 pacientes afectados de EM y uveitis intermedia con IFN, mostrando un posible efecto beneficioso de dicho tratamiento

en cuanto a mejoría de AV y disminución de la inflamación intraocular. Sin embargo, no se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados y randomizados sobre el empleo de estos medicamentos en pacientes con uveítis intermedia ¹⁶.

3. AINES

Vitale y cols.⁷³ proponen el empleo de AINES orales si recurre la inflamación tras la tercera inyección de corticoides, basándose en que algunos pacientes tratados con AINES orales tras varias inyecciones, permanecían libres de recaídas. Otros autores también señalaron el papel de los AINES orales en la prevención de los brotes de uveítis: así Lee y cols.⁸⁶ sugieren la relación entre la menor prevalencia de uveítis en pacientes con artritis reumatoide juvenil en pacientes que recibieron naproxeno. También Waheed y cols.⁸⁷ destacan la importancia de los AINES orales en el control de la inflamación. Samson y cols.⁸⁸ proponen el uso de AINES orales en el tratamiento de la pars planitis en niños, usando naproxeno 10 – 15 mg/kg/día en 2 dosis cuando la uveítis recurre tras una serie de 3 inyecciones de esteroides separadas al menos 3 semanas.

En el algoritmo terapéutico de las uveítis intermedias, Vitale y cols. sitúan a los AINES orales tras las inyecciones periorbitales, por delante de los corticoides sistémicos ⁷³.

En nuestra serie, no hemos optado por el tratamiento con AINES sistémicos en ningún paciente.

6.5.3. Características de las formas Vasculíticas

La frecuencia de formas vasculíticas entre el total de formas clínicas de uveítis en pacientes diagnosticados de EM varía ampliamente entre las diferentes series de la literatura, situándose entre el 25% en la serie de Towler y cols.⁹, y el 17% en la serie de Le Scanff y cols.⁸

En nuestra serie, 7 ojos de 5 pacientes (21,21% de los ojos) presentaron vasculitis oclusiva en la retina que requirieron tratamiento mediante fotocoagulación con láser argón del sector retiniano afectado. En 6 ojos dicho tratamiento se administró en consultas mediante la terapia externa convencional de láser argón dado que los medios oculares eran transparentes. Sin embargo 1 caso requirió vitrectomía y aspiración de la hemorragia subhialoidea que presentaba dicho paciente, asociado a endofotocoagulación del sector retiniano afectado. En 2 de los 7 ojos, se desarrollaron neovasos retinianos secundarios a la extensa isquemia retiniana periférica que presentaban. En ninguno de los casos se detectó neovascularización en la superficie del iris, ni en la malla trabecular; por lo que no hubo ningún caso de glaucoma neovascular en nuestra serie.

Otras series de la literatura también recogen casos de neovascularización retiniana asociada a vasculitis oclusiva en pacientes con uveítis y EM. En la serie de Towler y cols.⁹ de los 16 pacientes con uveítis y EM, encontraron 7 ojos de 4 pacientes con neovascularización del disco óptico o de la retina periférica, secundarios a zonas de isquemia retiniana periférica, que requirieron fotocoagulación con láser. En 4 de los 7 ojos el tratamiento fotocoagulador fue administrado mediante la terapia externa

convencional con láser argón, alcanzando la resolución de los neovasos. En los restantes 3 ojos, tuvieron que recurrir a una cirugía de vitrectomía 20G para la aplicación de endofotocoagulación, dado que la opacidad de medios causada por los sucesivos episodios de hemovítreo persistentes impedían la aplicación de la terapia externa con láser argón. En su serie, Towler y cols.⁹ detectaron 1 caso de neovascularización en la superficie del iris, aunque dicho paciente no llegó a desarrollar un glaucoma neovascular.

6.5.4. Características de las lesiones Coroideas

La frecuencia de lesiones coroideas entre el total de formas clínicas de uveítis en pacientes diagnosticados de EM varía ampliamente en las series recogidas en la literatura; situándose entre el 10,7% en la serie de Biousse y cols.³, y el 35,7% en la serie de Le Scanff y cols.⁸.

Towler y cols.⁹ registraron en su serie 4 casos de pacientes con lesiones coroideas de naturaleza inflamatoria en pacientes diagnosticados de EM, los cuales representaron un 21 % del total de casos de uveítis asociados a EM en su serie. Estos autores proponen un tratamiento con prednisona vía oral a dosis de 1mg/kg/día para aquellos casos de uveítis posteriores en los cuales la agudeza visual disminuya por debajo de 20/40 en escala Snellen en casos de afectación unilateral, a pesar del tratamiento con inyecciones de corticoesteroides periorbitales; o para aquellos casos de afectación bilateral en los que la agudeza visual de ambos ojos sea inferior a 20/40 en escala Snellen.

En nuestra serie, recogemos el caso de una paciente que presentó lesiones coroideas inflamatorias en el polo posterior. Dicha paciente fue tratada con prednisona 1 mg/kg/día en el primer brote de lesiones inflamatorias coroideas, si bien precisó tratamiento con ciclosporina + metil-prednisolona 8mg/día en el segundo brote de lesiones coroideas inflamatorias en el polo posterior, presentando una evolución clínica favorable y una ganancia de 3 líneas de visión en escala Snellen.

6.5.5. Distribución del tratamiento inmunomodulador

Becker y cols.¹¹ realizaron un estudio retrospectivo en una pequeña muestra de pacientes con uveítis asociados a EM en el que evaluaron la eficacia del tratamiento con IFN sobre la agudeza visual final, la disminución de células inflamatorias en el humor acuoso y gel vítreo y la persistencia del EMQ. En su estudio incluyeron a 13 pacientes con EM y uveítis, 12 de los cuales padecían formas bilaterales de uveítis. La duración media del tratamiento con IFN en este grupo de pacientes fue de 24,6 meses (rango 7,9 a 78,7 meses). Los resultados obtenidos mostraron una mejora de AV en 17 ojos, mostrando una mejoría de ≥ 3 líneas de agudeza visual en Escala Snellen en el 36% de los ojos. Además tras el tratamiento con IFN, los autores obtuvieron una mejoría de los parámetros inflamatorios intraoculares en todos los pacientes y mostraron una mejoría en el EMQ en el 60% de los casos.

No tenemos constancia de que exista ninguna comunicación en la literatura que evalúe el efecto del Acetato de Glatirámico en el tratamiento de las uveítis asociadas a EM.

En nuestra serie, 11 de los 18 (61,11%) pacientes recibieron tratamiento con IFN en algún momento durante la evolución de la EM; mientras que 4 pacientes (22,22%) recibieron tratamiento con Acetato de Glatirámero. El tratamiento médico con INF o con Acetato de Glatirámero fue indicado según el criterio clínico de los especialistas del servicio de neurología.

En los pacientes que recibieron IFN, la media de la duración del tratamiento fue de 57 ± 35.16 meses. Durante el empleo del tratamiento con IFN, se objetivó una reducción en el número de brotes de uveítis de nuestros pacientes, obteniendo una reducción media de 0,0348 brotes/mes menos en los pacientes bajo tratamiento con IFN, comparados con ellos mismos antes de recibir dicho tratamiento; si bien dicha reducción no fue estadísticamente significativa dado el pequeño tamaño de la muestra ($p: 0,08$; test Wilcoxon para datos emparejados).

En los 4 pacientes que recibieron tratamiento con Acetato de Glatirámero, la media de duración del tratamiento fue de $11 \pm 4,85$ meses. Durante el empleo del tratamiento con Acetato de Glatirámero, se objetivó una reducción en el número de brotes de uveítis en nuestros pacientes, obteniendo una reducción media de 0,0251 brotes/mes menos en los pacientes bajo tratamiento con Acetato de Glatirámero, comparados con ellos mismos antes de recibir dicho tratamiento, si bien dicha reducción no fue estadísticamente significativa dado el pequeño tamaño muestral ($p: 0,180$; test Wilcoxon para datos emparejados).

Debemos ser cautos a la hora de interpretar estos resultados, puesto que se trata de un grupo reducido de pacientes, y además en algunos casos la enfermedad

inflamatoria intraocular estaba estabilizada antes de introducir el tratamiento inmunomodulador, por lo que el hecho de que no se presentasen nuevos brotes de uveítis no se puede atribuir exclusivamente a la terapia inmunomoduladora. Sin embargo, nuestra valoración personal de este grupo de pacientes tratados con terapia inmunomoduladora nos conduce a afirmar que el tratamiento inmunomodulador es un tratamiento seguro en este grupo de pacientes, ya que no han aparecido ningún efecto adverso grave entre los pacientes tratados, y además esta terapia puede ejercer cierto efecto beneficioso al disminuir la frecuencia de los brotes inflamatorios en algunos pacientes con uveítis asociada a EM. Este estudio puede abrir el camino a futuros ensayos clínicos donde se confirme el papel beneficioso de la terapia inmunomoduladora en pacientes con uveítis asociada a EM, tanto en términos de mejora de AV como en la clínica neurológica de la EM; y por tanto supondría un cambio en el esquema del tratamiento en estos pacientes hacia una vía inmunomoduladora en lugar de un mecanismo inmunosupresor.

6.5.6. Efectos Secundarios de Tratamientos

Del total de 4 ojos de 2 pacientes tratados con inyecciones de triamcinolona subtenoniana y 1 ojo de 1 paciente tratado con inyecciones de triamcinolona intravítrea, cabe mencionar un episodio de hipertensión ocular asociado al tratamiento con corticoides subtenonianos. Dicho episodio fue satisfactoriamente manejado con colirios de fármacos antihipertensivos tópicos; no siendo necesaria

ninguna intervención quirúrgica en nuestro grupo de pacientes para el control de la Presión Intraocular.

Helm y Holland⁷⁸ señalaron una incidencia de hipertensión ocular tras las inyecciones periorbitales de triamcinolona del 30%, que comienza a las 3 semanas de la primera inyección, con un pico máximo a las 14 semanas.

En un estudio realizado por Jonas y cols⁸⁹ con 305 ojos sometidos a una inyección intravítrea de 20mg de triamcinolona vieron que aproximadamente un 40% presentaba hipertensión ocular (HTO) secundaria, apareciendo el aumento de la PIO entre la primera semana y el segundo mes post-inyección. Otros estudios han mostrado una incidencia de aumento de la PIO entre 25-41% utilizando 4mg de triamcinolona, y que sólo requirieron tratamiento médico para su control⁹⁰. Parece que la menor edad y la inflamación intraocular propician los picos tensionales tras la inyección de triamcinolona, especulándose que podría deberse a un compromiso en el drenaje angular secundario a la inflamación crónica⁹¹.

Tanto la administración de corticoides por vía tópica, como la subtenoniana o intravítrea se han asociado al desarrollo de cataratas. Suele ser de tipo subcapsular posterior y guardar relación con tratamientos prolongados con corticoides por vía tópica⁹². Parece ser que el mecanismo de formación de la catarata tras la administración de corticoides sería multifactorial, figurando entre los factores implicados las alteraciones en el metabolismo del cristalino, anomalías en las microbombas celulares y el estrés oxidativo⁹³. Sin embargo es difícil demostrar que el único responsable del desarrollo de la catarata sean los corticoides, ya que las cataratas suelen desarrollarse con mayor frecuencia en pacientes afectos de uveítis a

una edad más joven ⁹³. En nuestra serie hemos realizado 11 intervenciones de cirugía de facoemulsificación asociadas al implante de LIO, si bien consideramos que en el desarrollo de dichas cataratas han contribuido el estímulo inflamatorio crónico derivado de los episodios repetidos de las distintas formas de uveítis, así como el empleo de la terapia corticoidea..

En el grupo de 11 pacientes tratados con IFN, dicho fármaco tuvo que ser retirado en 4 de ellos (36,36%) debido a la aparición de un síndrome pseudogripal, Así mismo, también fue retirado en otros 2 pacientes (18,18%) debido a la aparición de un rash cutáneo.

En el grupo de 4 pacientes tratados con Acetato de Glatirámero, dicho tratamiento tuvo que ser interrumpido en 1 caso debido a la aparición de un síndrome pseudogripal (25%), y en otro caso debido a la aparición de un rash cutáneo (25%).

En otras series de la literatura⁹⁴, las reacciones cutáneas y los síntomas pseudogripales son los efectos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con IFN, seguidos de alteraciones leves en los enzimas hepáticos y linfopenia.

En la serie publicada por Becker y cols.¹¹ en la que aplicaron tratamiento con IFN a 13 pacientes afectos de uveítis y de EM, observaron efectos secundarios en el 23% de los casos, consistentes en síndrome pseudogripal y miopatía. Sin embargo, estos autores no precisaron la retirada del tratamiento con IFN en ninguno de sus pacientes.

En 2 de los 3 pacientes (67%) tratados con Ciclosporina mostraron un aumento de las cifras de tensión arterial, lo cual motivó la suspensión de dicha medicación. Entre los efectos adversos más destacados en la literatura ²⁷ figuran la nefrotoxicidad

(usualmente ligera y reversible si se detecta precozmente) e hipertensión arterial hasta en un 20% de los casos; la cual se debe tratar con calcioantagonistas. Otros efectos menos frecuentes de la ciclosporina son: hirsutismo, cefaleas y molestias gastrointestinales.

6.6. Resultados Visuales

6.6.1. Resultados Visuales tras Tratamiento médico

En nuestra serie aplicamos tratamiento médico en 33 ojos de 18 pacientes, en función de la severidad y del tipo de inflamación intraocular predominante en cada brote de uveítis; de la manera que hemos expuesto anteriormente en el texto: corticoides tópicos en caso de un brote inflamatorio predominante en cámara anterior, corticoides subtenonianos o intravítreos en casos de EMQ o inflamación en cavidad vítrea unilateral, y corticoides sistémicos vía oral en casos de inflamación predominante en cavidad vítrea. Los resultados que hemos obtenido muestran una mejoría media global de $1,68 \pm 1,47$ líneas de visión en escala Snellen tras el tratamiento médico de los brotes inflamatorios, incluyendo el total de las formas de uveítis asociadas a EM de nuestra serie ($p < 0,002$; empleando el test de Wilcoxon para datos emparejados).

Los resultados de mejoría global del tratamiento de nuestra serie son comparables a los de otras series similares de la literatura: Towler y cols.⁹ refieren una mejoría media de 2 líneas de visión en escala Snellen tras el tratamiento médico de los brotes inflamatorios en pacientes con uveítis asociada a EM.

6.6.2. Resultados Visuales tras tratamiento quirúrgico

- **Cirugía Facoemulsificación e Implante de LIO**

La formación de cataratas es una complicación frecuente de la uveítis intermedia, que resulta de la combinación del estímulo inflamatorio crónico y del tratamiento con corticoesteroides. Una vigilancia exhaustiva en el control de la inflamación intraocular en estos pacientes en el periodo previo y posterior a la cirugía, es la clave para obtener unos resultados satisfactorios tras la misma la misma ¹⁶. La mayoría de autores coinciden en realizar un tratamiento con corticoides sistémicos y tópicos en el periodo previo y posterior a la cirugía para prevenir una posible reactivación de la inflamación intraocular en este tipo de pacientes ^{9, 16}.

En cuanto a la técnica quirúrgica, Estafanous y cols ⁹⁵ publican la existencia de un menor número de recidivas inflamatorias significativas con cirugía de facoemulsificación frente a la EECC en pacientes afectos de uveítis no asociadas a EM (41% con facoemulsificación frente a un 51% con cirugía EECC). Estos autores también describen la aparición de sinequias anteriores y posteriores, edema macular, y membranas epirretinianas con menor frecuencia en los pacientes intervenidos mediante cirugía de facoemulsificación. Rainer y cols. ⁹⁶ comparan la facoemulsificación con la EECC y señalan un menor grado de inflamación en pacientes intervenidos mediante facoemulsificación, atribuyendo este hallazgo al menor tamaño de la incisión, al menor grado de manipulación quirúrgica y al menor tiempo de la cirugía.

La mayoría de autores defienden realizar la cirugía de facoemulsificación asociada al implante de LIO en la mayoría de uveítis⁹⁷, si bien, Nussenblatt y cols.¹⁶ señalan que algunos pacientes con uveítis intermedias con enfermedades crónicas-recidivantes, EMQ y sinequias posteriores, podrían verse beneficiados mediante una cirugía de facoemulsificación sin implante de LIO, ya que en estos casos es más frecuente el desarrollo de membranas ciclólicas recidivantes sobre la superficie de la LIO.

Michelson y col.⁹⁸ realizaron cirugía de cataratas e implante de LIO en 15 ojos de 8 pacientes con uveitis intermedia no asociada a EM. En su serie el 40% de los pacientes intervenidos terminaron con una AV inferior a 20/40. Los autores lo justificaron debido a que algunos de sus pacientes presentaron membranas ciclólicas recidivantes sobre la superficie anterior de la LIO que requirieron múltiples procedimientos con láser YAG para dejar despejado el eje visual.

La complicación más frecuente tras la cirugía de cataratas en pacientes con uveítis es la opacificación de la cápsula posterior del cristalino (OCP). Estafanous⁹⁵ cifra la incidencia de OCP en un 62% tras el implante de LIO acrílicas, mientras que Kawaguchi⁹⁹ encuentra un 23,7% tras el implante de diferentes tipos de LIO (PMMA, silicona y acrílicas). Alió¹⁰⁰ encuentra un porcentaje menor de OCP con LIOs acrílicas o PMMA con superficie modificada con heparina que con LIO de silicona. Rauz¹⁰¹ no encuentra relación entre la OCP y el material de las LIOs. Dana¹⁰² describe que la OCP está relacionada con la edad de los pacientes con uveítis, ya que estos pacientes necesitan la cirugía a una edad más temprana y la reacción inflamatoria suele ser más agresiva, por lo que el porcentaje de OCP es mayor que en ojos normales.

El tratamiento previo a la realización de capsulotomía con láser Nd-Yag en casos de uveítis consiste en añadir AINEs tópicos al tratamiento de base; desde dos días antes de la aplicación del láser hasta varias semanas después. El empleo de AINEs tópicos tiene efecto protector para el desarrollo de EMQ postcirugía y postcapsulotomía¹⁰³.

En nuestra serie, se realizó cirugía de facoemulsificación e implante de lente intraocular (LIO) en 11 ojos de 8 pacientes, obteniéndose una mejoría global de $3,36 \pm 2,46$ líneas de visión medidas en escala Snellen tres meses después de la cirugía. Todos los pacientes fueron intervenidos siguiendo la misma técnica quirúrgica y se aplicó el mismo tratamiento peroperatorio: el cual consistió en administrar corticoides orales (prednisona 0,5-1mg/kg/día) durante una semana antes y dos semanas después de la intervención, además de instaurar un tratamiento tópico con corticoides (dexametasona 1 gota 4 veces al día) durante la semana previa a la cirugía y cuatro semanas tras la misma, en pauta lentamente descendente. Siguiendo dicha pauta de tratamiento, la evolución postoperatoria fue favorable en todos los casos, sin objetivarse ninguna complicación relevante tras la cirugía de facoemulsificación. Hemos considerado arbitrariamente tomar como referencia el periodo de 3 meses tras la cirugía para valorar la mejora de agudeza visual derivada de ella, ya que consideramos que el grado de inflamación intraocular derivado de la cirugía puede ser correctamente controlado en este periodo, y no queremos provocar un sesgo en los resultados propiciado por sucesivos brotes de actividad inflamatoria que deterioren los buenos resultados de la cirugía.

Nuestros resultados son comparables a otras series de la literatura: Towler y cols.⁹ realizaron cirugía de cataratas e implante de LIO en 10 ojos de 16 pacientes con uveítis intermedia y EM. Obtuvieron una mejora media de 3 líneas de AV en la escala Snellen, medidos 3 meses tras la cirugía.

- **Vitrectomía**

La vitrectomía y la crioterapia han sido las dos técnicas quirúrgicas más empleadas en el tratamiento de la uveítis intermedia. La aplicación de la crioterapia sobre los exudados de la pars plana ha sido empleada en el tratamiento de la pars planitis, puesto que se piensa que destruye el componente vascular de la retinitis o vitritis periférica y elimina la entrada de mediadores inflamatorios dentro del ojo¹⁰⁴. La crioterapia suele combinarse con inyecciones de corticoesteroides periorbitales, y su efecto dura entre 3 y 6 meses. Un segundo tratamiento con crioterapia puede ser indicado si el primero se muestra eficaz. Ensayos clínicos randomizados sobre el uso de la crioterapia son escasos en la literatura. Devenyi y cols.¹⁰⁵ emplearon la crioterapia en 27 ojos con uveítis intermedia resistente a corticoides y con neovascularización de la base del vítreo. El seguimiento de los pacientes varió entre 2 y 12 años, y ellos registraron la supresión del componente inflamatorio en el gel vítreo en el 78% de los casos. En su estudio, la crioterapia eliminó la necesidad de aplicar tratamiento esteroideo en el 90% de los casos. Las complicaciones del tratamiento que ellos publicaron incluyeron la formación de cataratas, hipema e incremento transitorio de la inflamación vítreo. Otros autores¹⁹ defienden que la crioterapia reduce la neovascularización de la base del vítreo, la inflamación en

cavidad vítrea y el EMQ; aunque también registran un aumento incremento en la formación de membranas epirretinianas. Algunos autores han dejado de emplear la crioterapia para el tratamiento de la uveítis intermedia debido al aumento en la incidencia de desprendimientos retinianos registrados tras la aplicación del tratamiento¹⁹. Actualmente, Nussenblatt y cols.¹⁶ proponen limitar el empleo de la crioterapia en pacientes con uveítis intermedia con neovascularización de la base del vítreo y con episodios de hemorragia en cavidad vítrea.

En el grupo de los pacientes sometidos a VPP de nuestra serie, se obtuvo una mejoría media de $2,25 \pm 0,56$ líneas de visión medida en escala Snellen tres meses tras la cirugía, sin presentar ninguna complicación relevante en las sucesivas visitas de seguimiento.

Se aplicó el mismo tratamiento previo y posterior a la cirugía que en el caso de la cirugía de cataratas: el cual consiste en administrar corticoides tópicos y sistémicos. Al igual que en el grupo intervenido de cirugía de catarata, la evolución postoperatoria fue favorable en todos los casos, sin objetivarse ninguna complicación relevante tras la cirugía

En la serie de Towler y cols.⁹, realizaron cirugía de vitrectomía pars plana en 3 casos de pacientes afectos de vasculitis retiniana oclusiva asociada a EM, dado que presentaban hemorragias vítreas persistentes secundarios a neovasos retinianos. Asociada a la cirugía de vitrectomía aplicaron fotocoagulación panretiniana con endo-láser de argón. Estos autores emplearon un tratamiento profiláctico con esteroides sistémicos durante el periodo previo y posterior a la cirugía (prednisona 40mg/día durante las 2 semanas previas a la cirugía, seguido de una pauta

descendente disminuyendo la dosis de prednisona 5mg a la semana) para prevenir una posible reactivación de la inflamación intraocular.

Algunos autores ¹⁰⁴ apuntan una disminución de la actividad inflamatoria tras la vitrectomía pars plana en casos de inflamación crónica de pacientes con uveítis intermedia, postulando que mediante la cirugía se consiguen eliminar los mediadores inflamatorios del interior ocular ¹⁰⁶. Bacskulin y cols. ¹⁰⁷ mostraron una mejora significativa en 12 de los 19 ojos tratados con vitrectomía en pacientes con uveítis crónica. En su serie se obtuvo una reducción del EMQ en la mayor parte de los pacientes intervenidos, así como una reducción de la dosis de corticoides necesaria para el control de la inflamación intraocular en el 66% de sus pacientes.

Miller y cols. ¹⁰⁴ también encontraron una mejora de la agudeza visual en su serie de pacientes vitrectomizados con uveítis intermedia. Sin embargo, el 50% de los patients de su serie requirieron una nueva cirugía tras la VPP, debido al desarrollo de cataratas, hemorragia vítrea persistente o desprendimiento de retina.

Debemos considerar que pueden haber sesgos en estos resultados, ya que la terapia anti-inflamatoria suele aumentarse de manera profiláctica antes, durante y después de la cirugía; y además, los pacientes suelen ser mejores cumplidores de la medicación tras una cirugía. Por tanto, considerando que no existen ensayos clínicos randomizados demostrando la eficacia de la vitrectomía en pacientes con uveítis crónica, nuestra opinión es que la vitrectomía debe ser reservada para pacientes con hemorragia vítrea persistente o con detritus celulares residuales importantes en vítreo que no se resuelven con tratamiento médico; así como los casos en que se

detectan membranas epimaculares clínicamente significativas, susceptibles de tratamiento quirúrgico.

6.6.3. Valoración Global de Resultados de Agudeza Visual

En nuestra serie hemos obtenido una mejora media global de $1,68 \pm 1,47$ líneas de visión en escala Snellen tras el tratamiento médico de los brotes inflamatorios (p 0,002; empleando el test de Wilcoxon para datos emparejados); una mejora media global de $3,36 \pm 2,46$ líneas de visión tras la cirugía de cataratas (p: 0,007; Test de Wilcoxon); y una mejora media de $2,25 \pm 0,56$ líneas de visión tras la cirugía de Vitrectomía (p: 0,068; Test Wilcoxon).

Sin embargo, considerando el global de pacientes, no hemos conseguido demostrar una mejora de agudeza visual al final del seguimiento debido a la aparición de secuelas irreversibles en algunos de estos pacientes, consecuencia de los múltiples brotes inflamatorios que han presentado.

Analizando las causas que ocasionan una mala AV final en nuestros pacientes encontramos: neuritis óptica en 6 casos (18,18% casos); edema macular quístico refractario a tratamiento en 5 casos (15,15%), membranas epimaculares en 5 casos (15,15%), opacificación de cristalino pendiente de intervención quirúrgica en 3 casos (9%), e isquemia macular en 1 caso.

Estos resultados son comparables a los de otras series; entre las causas de disminución de AV final, en la serie de Towler y cols.⁹ encuentran 5 casos de EMQ refractario (20% casos), 3 casos de neuropatía óptica (12%), 2 casos de membranas epimaculares (8%), y 1 caso de isquemia macular.

6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El hecho de que hayamos realizado una revisión con carácter retrospectivo nos ha condicionado a excluir del estudio a otros 5 pacientes con formas de uveítis asociadas a EM por falta de información clínica relevante o por inexactitudes en la recogida de los datos. Además al tratarse de un estudio descriptivo y de carácter retrospectivo, la inferencia poblacional que podemos realizar es menor que en otros estudios prospectivos.

El hecho de contar con una serie de tamaño muestral inferior a 30 sujetos nos ha condicionado el tener que emplear métodos no paramétricos para el análisis de los resultados (Test U de Mann Whitney para datos independientes o Test de Wilcoxon para datos emparejados: donde cada paciente es su propio control antes/ después de una exposición de interés); por lo que esto ha impedido el cálculo de intervalos de confianza en los parámetros estudiados en nuestra serie.

Existen pocas series clínicas en la literatura científica con un número importante de casos que recojan la asociación entre EM y formas de Uveítis con episodios de

inflamación clínicamente relevantes que hayan precisado un tratamiento específico, dado que se trata de una asociación muy poco frecuente en la práctica clínica diaria. Sólo 5 publicaciones recogen un número de casos mayor de 12 pacientes^{3 8 9 11 12}; y tan sólo 2 series superan los 18 pacientes incluidos en el análisis⁸.

Nuestra serie, con 18 pacientes en los que se ha confirmado la asociación entre EM y uveítis clínicamente significativa, si bien no permite obtener resultados estadísticamente relevantes dado el pequeño tamaño muestral; sí permite mostrar los resultados obtenidos con nuestro enfoque terapéutico. No hemos considerado en nuestra serie aquellos pacientes con formas de vasculitis retiniana periférica sin fenómenos inflamatorios intraoculares.

Es posible que hayamos incurrido en un sesgo de selección al no haber registrado brotes de uveítis poco sintomáticos que no hayan motivado a los pacientes a acudir al servicio de Urgencias de Oftalmología de nuestro servicio, y que no hayan sido referidos por los propios pacientes en las visitas de seguimiento. Sin embargo, el objetivo de nuestro estudio es contabilizar los brotes de uveítis clínicamente relevantes para los pacientes o que justifiquen una disminución de agudeza visual en los mismos.

Si bien en este estudio se apuntan tendencias claras en cuanto al manejo y al pronóstico de estos pacientes, nuestra serie no posee una potencia suficiente como para demostrar conclusiones estadísticamente significativas dado el reducido tamaño muestral, por lo que sería conveniente englobarla en un estudio

multicéntrico para poder incluir un mayor número de pacientes y así poder realizar cálculos estadísticos inferenciales, realizando contrastes de hipótesis y estimación de intervalos de confianza.

7. CONCLUSIONES

1. Las formas de uveítis asociadas a esclerosis múltiple tienen una mayor incidencia en mujeres jóvenes, entre la segunda y la cuarta décadas de la vida; siendo la forma clínica más frecuente en este grupo la uveítis intermedia.
2. Aquellas formas de EM asociadas a Uveítis que debutan con un primer brote de Uveítis parecen tener un mejor pronóstico funcional final medido en escala EDSS respecto a las formas que debutan con síntomas de EM, si bien hacen falta estudios prospectivos con mayor número de casos para confirmar estos resultados.
3. El tratamiento con corticoides locales o sistémicos logra un control adecuado sobre los brotes de actividad inflamatoria intraocular en los pacientes con distintas formas de uveítis asociadas a EM; siendo tan sólo necesario asociar otros inmunosupresores sistémicos en raros casos que no respondan a la terapia corticoidea.

La terapia inmunomoduladora parece ejercer un efecto beneficioso disminuyendo el número de brotes de inflamación intraocular sobre este grupo de pacientes, si bien hacen falta estudios prospectivos con mayor número de casos para confirmar estos resultados.
4. Los resultados de la cirugía de facoemulsificación o de vitrectomía son muy satisfactorios en este grupo de pacientes, obteniendo en nuestra serie una

mejora media tras la cirugía de facoemulsificación de $3,36 \pm 2,46$ líneas de visión medidas en escala Snellen, y de $2,25 \pm 0,56$ líneas de visión en el grupo de pacientes sometidos a vitrectomía. En nuestro grupo de pacientes sometidos a facoemulsificación o vitrectomía no hemos encontrado ninguna complicación relevante tras la cirugía.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition*. 17o ed. McGraw-Hill Professional; 2008.
2. Wybar, KC. The ocular manifestations of disseminated sclerosis. *Proc. R. Soc. Med.* 1952;45(5):315-320.
3. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E, Roullet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology*. 1999;52(1):179-181.
4. RUCKER CW. Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1950;28:396-402.
5. Giles CL. Peripheral uveitis in patients with multiple sclerosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1970;70(1):17-19.
6. Porter R. Uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol.* 1972;56(6):478-481.
7. Graham EM, Francis DA, Sanders MD, Rudge P. Ocular inflammatory changes in established multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1989;52(12):1360-1363.
8. Le Scanff J, Sève P, Renoux C, et al. Uveitis associated with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008;14(3):415-417.
9. Towler HM, Lightman S. Symptomatic intraocular inflammation in multiple sclerosis. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2000;28(2):97-102.
10. Wakefield D, Jennings A, McCluskey PJ. Intravenous pulse methylprednisolone in the treatment of uveitis associated with multiple sclerosis. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2000;28(2):103-106.
11. Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T, et al. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(10):1254-1257.
12. 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;187(1-2):49-53.
13. 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(3):509-516.
14. Hogan, MJ, Kimura, SJ, Thygeson, P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1959;47(5, Part 2):155-170.

15. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985;92(4):467-471.
16. Nussenblatt, R.B. SMW. *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice*. 4o ed. Mosby; 2010.
17. Knox DL. Pars planitis: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes. *Am. J. Ophthalmol.* 2008;146(3):479; author reply 479.
18. Vidovic-Valentincic N, Kraut A, Hawlina M, Stunf S, Rothova A. Intermediate uveitis: long-term course and visual outcome. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(4):477-480.
19. Pulido JS, Mieler WF, Walton D, et al. Results of peripheral laser photocoagulation in pars planitis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:127-137; discussion 137-141.
20. Manthey KF. Nonsteroid anti-inflammatory drugs in the treatment of intermediate uveitis. *Dev Ophthalmol.* 1992;23:158-162.
21. Habet-Wilner Z, Sallam A, Roufas A, et al. Periocular corticosteroid injection in the management of uveitis in children. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(8):e299-304.
22. Kalina PH, Pach JM, Buettner H, Robertson DM. Neovascularization of the disc in pars planitis. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 1990;10(4):269-273.
23. Kaplan HJ. Surgical treatment of intermediate uveitis. *Dev Ophthalmol.* 1992;23:185-189.
24. Jabs DA, Rosenbaum JT. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;131(5):679.
25. Barañano DE, Kim SJ, Edelhauser HF, et al. Efficacy and pharmacokinetics of intravitreal non-steroidal anti-inflammatory drugs for intraocular inflammation. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(10):1387-1390.
26. Hogewind BFT, Zijlstra C, Klevering BJ, Hoyng CB. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory macular edema in idiopathic intermediate or posterior uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(3):429-434.
27. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporin (Sandimmun) therapy: experience in the treatment of pars planitis and present therapeutic guidelines. *Dev Ophthalmol.* 1992;23:177-184.
28. Ozdal PC, Ortaç S, Taskintuna I, Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Doc Ophthalmol.* 2002;105(3):301-312.

29. Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):806-808.
30. Newell FW, Krill AE. Treatment of uveitis with azathioprine (Imuran). *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1967;87:499-511.
31. Figueroa MS, Ciancas E, Orte L. Long-term follow-up of tacrolimus treatment in immune posterior uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(1):69-74.
32. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch. Ophthalmol*. 2005;123(5):634-641.
33. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am. J. Ophthalmol*. 2010;149(3):423-432.e1-2.
34. Imrie FR, Dick AD. Nonsteroidal drugs for the treatment of noninfectious posterior and intermediate uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(3):212-219.
35. Theodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2007;27(4):399-413.
36. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(3):319-324.
37. Mackensen F, Max R, Becker MD. Interferon therapy for ocular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(6):567-573.
38. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(3):335-339.
39. Nussenblatt RB, Peterson JS, Foster CS, et al. Initial evaluation of subcutaneous daclizumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional case series. *Ophthalmology*. 2005;112(5):764-770.
40. Jabs DA, Akpek EK. Immunosuppression for posterior uveitis. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2005;25(1):1-18.
41. Hamon MA, Nicolas G, Deviere F, Letournel F, Dubas F. [Demyelinating neuropathy during anti-TNF alpha treatment with a review of the literature]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2007;163(12):1232-1235.
42. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat J-P, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. *J. Rheumatol*. 2007;34(1):239-240; discussion 240.

43. Androudi S, Ahmed M, Fiore T, Brazitikos P, Foster CS. Combined pars plana vitrectomy and phacoemulsification to restore visual acuity in patients with chronic uveitis. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(3):472-478.
44. Svozilkova P, Heissigerova J, Brichova M, et al. The role of pars plana vitrectomy in the diagnosis and treatment of uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21(1):89-97.
45. Hoppenbrouwers IA, Hintzen RQ. Genetics of multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1812(2):194-201.
46. Moore GRW. Current concepts in the neuropathology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2010;37 Suppl 2:S5-15.
47. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts. *Brain Pathol.* 2005;15(3):217-222.
48. Swanson JW. Multiple sclerosis: update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin. Proc.* 1989;64(5):577-586.
49. Yang C-C. [Diagnosis of multiple sclerosis]. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14(4):213-220.
50. Anthony, F. *Harrison Principios De Medicina Interna Set, 17th Edition.* 17o ed. MC GRAW HILL; 2008.
51. Noseworthy JH. Clinical scoring methods for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1994;36 Suppl:S80-85.
52. Lassmann H. The pathologic substrate of magnetic resonance alterations in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2008;18(4):563-576, ix.
53. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult. Scler.* 1999;5(4):283-286.
54. Anon. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):655-661.
55. Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, et al. Immunosuppression and plasmapheresis in chronic progressive multiple sclerosis. Design of a clinical trial. *Arch. Neurol.* 1983;40(11):687-690.
56. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000;343(13):898-904.
57. Tselis AC, Lisak RP. Multiple sclerosis: therapeutic update. *Arch. Neurol.* 1999;56(3):277-280.

58. Simpson D, Noble S, Perry C. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2002;16(12):825-850.
59. Carter NJ, Keating GM. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *Drugs*. 2010;70(12):1545-1577.
60. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2009;80(2):131-132; discussion 132.
61. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009;15(8):965-976.
62. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004;18(6):379-396.
63. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(18):1463-1470.
64. Kappos L, Bates D, Hartung H-P, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):431-441.
65. Coyle PK. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2010;16(6 Suppl):S164-170.
66. Mowry EM, Balcer LJ, Galetta SL. Multiple sclerosis and the ophthalmologist. *Compr Ophthalmol Update*. 2007;8(1):39-49.
67. Graves J, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1409-1422.
68. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16(5):315-320.
69. Anon. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch. Neurol.* 2008;65(6):727-732.
70. 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(7):946-953.
71. Anon. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am. J. Ophthalmol*. 2001;132(4):463-471.

72. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16(5):315-320.
73. Vitale AT, Zierhut M, Foster S. *Intermediate uveitis. Diagnosis and treatment of uveitis*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
74. Kaplan HJ. Surgical treatment of intermediate uveitis. *Dev Ophthalmol*. 1992;23:185-189.
75. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1544-1551, 1551.e1.
76. Androudi S, Letko E, Meniconi M, et al. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2005;13(2-3):205-212.
77. Lanini P. [Experiences with betamethasone (celestone) in the treatment of inflammatory affections of the eye]. *Ophthalmologica*. 1965;150(4):263-269.
78. Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. *Am. J. Ophthalmol*. 1995;120(1):55-64.
79. Benítez Del Castillo Sánchez JM, García Sánchez J. [Intravitreal injection of triamcinolone acetonide in non infectious uveitis]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001;76(11):661-664.
80. de Boer J, Berendschot TTJM, van der Does P, Rothova A. Long-term follow-up of intermediate uveitis in children. *Am. J. Ophthalmol*. 2006;141(4):616-621.
81. Guest S, Funkhouser E, Lightman S. Pars planitis: a comparison of childhood onset and adult onset disease. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2001;29(2):81-84.
82. Lardenoye CWTA, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1446-1449.
83. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111(5):946-953.
84. Wakefield D, Jennings A, McCluskey PJ. Intravenous pulse methylprednisolone in the treatment of uveitis associated with multiple sclerosis. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2000;28(2):103-106.
85. Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2001;29(1):2-6.

86. Lee DH, Daud U, Wipfl J, et al. The decreasing prevalence of uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis: do NSAIDs play a role? *J Clin Rheumatol*. 2003;9(3):151-155.
87. Waheed NK, Miserocchi E, Foster CS. Ocular concerns in juvenile rheumatoid arthritis. *Int Ophthalmol Clin*. 2001;41(4):223-234.
88. Samson CM, Ekong A, Foster CS. Uveitis in children: diagnosis and management. *Int Ophthalmol Clin*. 2001;41(4):199-216.
89. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kamppeter BA. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*. 2005;112(4):593-598.
90. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2000;20(3):244-250.
91. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(1):24-27.
92. GORDON DM. Prednisone and prednisolone in ocular disease. *Am. J. Ophthalmol*. 1956;41(4):593-600.
93. Rothova A. Corticosteroids in uveitis. *Ophthalmol Clin North Am*. 2002;15(3):389-394.
94. Farrell RA, Giovannoni G. Current and future role of interferon beta in the therapy of multiple sclerosis. *J. Interferon Cytokine Res*. 2010;30(10):715-726.
95. Estafanous MF, Lowder CY, Meisler DM, Chauhan R. Phacoemulsification cataract extraction and posterior chamber lens implantation in patients with uveitis. *Am. J. Ophthalmol*. 2001;131(5):620-625.
96. Rainer G, Kiss B, Dallinger S, et al. Effect of small incision cataract surgery on ocular blood flow in cataract patients. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(7):964-968.
97. Foster CS, Rashid S. Management of coincident cataract and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14(1):1-6.
98. Michelson JB, Friedlaender MH, Nozik RA. Lens implant surgery in pars planitis. *Ophthalmology*. 1990;97(8):1023-1026.
99. Kawaguchi T, Mochizuki M, Miyata K, Miyata N. Phacoemulsification cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with uveitis. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(2):305-309.

100. Alió JL, Chipont E, BenEzra D, Fakhry MA. Comparative performance of intraocular lenses in eyes with cataract and uveitis. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(12):2096-2108.
101. Rauz S, Stavrou P, Murray PI. Evaluation of foldable intraocular lenses in patients with uveitis. *Ophthalmology.* 2000;107(5):909-919.
102. Dana MR, Chatzistefanou K, Schaumberg DA, Foster CS. Posterior capsule opacification after cataract surgery in patients with uveitis. *Ophthalmology.* 1997;104(9):1387-1393; discussion 1393-1394.
103. Lee MS, Lass JH. Rapid response of cystoid macular edema related to Nd:YAG laser capsulotomy to 0.5% ketorolac. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2004;35(2):162-164.
104. Mieler WF, Will BR, Lewis H, Aaberg TM. Vitrectomy in the management of peripheral uveitis. *Ophthalmology.* 1988;95(7):859-864.
105. Devenyi RG, Mieler WF, Lambrou FH, Will BR, Aaberg TM. Cryopexy of the vitreous base in the management of peripheral uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1988;106(2):135-138.
106. Kaplan HJ. Surgical treatment of intermediate uveitis. *Dev Ophthalmol.* 1992;23:185-189.
107. Bacskulin A, Eckardt C. Results of pars plana vitrectomy in chronic uveitis in childhood. *Ophthalmologie.* 1993;90(5):434-439.