



**Universidad de Málaga**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana,  
Anatomía Patológica y  
Educación Física y Deportiva**

**Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias  
Hospital Regional Universitario de Málaga**

## **TESIS DOCTORAL**

# **CORRELACIÓN DE LA MEDIDA DE LA PÉRDIDA AXONAL POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y LOS POTENCIALES EVOCADOS MULTIMODALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**María José Postigo Pozo**

**Málaga, 2015**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: María José Postigo Pozo

 <http://orcid.org/0000-0002-8333-7543>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



D. **OSCAR FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ**, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA, DIRECTOR DE LA UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE NEUROCIENCIAS DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

CERTIFICA que D<sup>a</sup>. **MARIA JOSÉ POSTIGO POZO**, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga, ha realizado el presente trabajo titulado “**CORRELACIÓN DE LA MEDIDA DE LA PÉRDIDA AXONAL POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y LOS POTENCIALES EVOCADOS MULTIMODALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**”, bajo mi dirección, con todo aprovechamiento. Una vez revisado el original, considero que reúne todas las condiciones para ser leída y defendida ante el Tribunal que se designe al efecto como Tesis, para optar al grado de DOCTOR.

Málaga, Diciembre de 2015

Fdo. Dr. D. Oscar Fernández Fernández



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Que D. **MIGUEL ÁNGEL BARBANCHO FERNÁNDEZ**, Profesor contratado Doctor del DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA HUMANA, HISTOLOGÍA HUMANA, ANATOMÍA PATOLÓGICA Y EDUCACIÓN FÍSICA Y DEPORTIVA

CERTIFICA que el trabajo que D<sup>a</sup>. **MARIA JOSÉ POSTIGO POZO** ha presentado el siguiente trabajo con el título “**CORRELACIÓN DE LA MEDIDA DE LA PÉRDIDA AXONAL POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y LOS POTENCIALES EVOCADOS MULTIMODALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**”, bajo mi dirección, con todo aprovechamiento. Una vez revisado el original, considero que reúne todas las condiciones para ser leída y defendida ante el Tribunal que se designe al efecto como Tesis, para optar al grado de DOCTOR.

Málaga, Diciembre de 2015

Fdo. Dr. D. Miguel Ángel Barbancho Fernández



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



D<sup>a</sup>. **VICTORIA FERNÁNDEZ SÁNCHEZ**, DOCTORA EN MÉDICINA Y CIRUGÍA, Facultativo Especialista de Área - NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA, COORDINADORA DEL SERVICIO DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA, EN LA UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE NEUROCIENCIAS, DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA.

CERTIFICA que D<sup>a</sup>. **MARIA JOSÉ POSTIGO POZO**, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga, ha realizado el presente trabajo titulado “**CORRELACIÓN DE LA MEDIDA DE LA PÉRDIDA AXONAL POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y LOS POTENCIALES EVOCADOS MULTIMODALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**” y ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y el rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombra la Universidad de Málaga, para optar al Grado de Doctor que es la finalidad pretendida.

Málaga, Diciembre de 2015

Fdo. Dra. Victoria Fernández Sánchez



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***Agradecimientos***





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## AGRADECIMIENTOS

Una vez finalizado el trabajo que ha ocupado el mayor número de horas de mi vida desde hace más de un año y de forma más intensa en los últimos meses, ha llegado el momento de pararme y echar la vista atrás y comenzar a dar las gracias.

Quisiera comenzar por las tres personas que desde un inicio creyeron en este proyecto, me apoyaron y animaron para llevarlo a cabo, ellos son mis tres directores de tesis iniciales:

Al **doctor Don Oscar Fernández Fernández**, con el que tengo el inmenso placer de trabajar desde hace ya muchos años y que me ha visto crecer como Neurofisióloga desde el momento que llegué como residente a su Servicio de Neurología en el Hospital Carlos Haya. Porque siempre ha sido y sigue siendo un ejemplo de buen hacer diario y porque de él aprendí entre otras muchas cosas que los pacientes son lo primero y lo más importante.

Al **profesor D. Miguel Ángel Barbancho Fernández**, por incorporarse a este proyecto y así poder sumar a él su gran talento. No podré olvidar nunca el gran esfuerzo realizado para conseguir que este trabajo pudiese llegar en tiempo y de forma correcta.

A la **doctora Dña. Victoria E. Fernández Sánchez**, por su continua y gran dedicación para que este trabajo llegara a buen puerto, por las muchas horas que sé que le ha dedicado dejando otras cosas detrás y sobre todo porque trabajando a diario con ella se descubre que además de ser muy buena profesional y compañera, es mucho mejor persona. Nunca tendré suficientes palabras de agradecimiento.

A continuación quisiera recordar a mis dos maestros en la Neurofisiología Clínica, el **doctor D. Enrique Bauzano Poley** y la **doctora Dña. María José Núñez Castaín**, porque ellos fueron los que me iniciaron en este “mundo de ondas y potenciales” y me enseñaron a quererlo y poder así dedicar mi vida a esta especialidad, con total satisfacción. Solo deseo, que algún día pueda llegar a ser tan buena profesional como ellos lo han sido.

Así mismo quiero agradecerles a todas las compañeras de mi servicio, las **doctoras Patricia Navas Sánchez, Lucía Rodríguez Santos, María Fernández-Figares Montes, Cristina González Medina, María Muñoz**, a los médicos residentes **Alexis González Acosta** e **Isabel López Molina** y a nuestra secretaria **M<sup>a</sup> Carmen Doblás** por sus apoyos y animos continuos.

A **Tere**, auxiliar de enfermería de mi servicio desde que comencé mi andadura en la Neurofisiología, por estar siempre pendiente de nuestras necesidades, gracias.

A **Belén Fernández**, auxiliar de enfermería y última incorporación en el servicio. Por traer aire fresco a la consulta y contagiarnos siempre su buen humor y alegría.

A todos los integrantes del Servicio de Neurología, neuropsicólogos, becarios y en especial a los médicos adjuntos y residentes, con los que a diario trabajo, por sus palabras siempre de aliento y apoyo. De manera especial quiera agradecerle a la **doctora Patricia Urbaneja** su ayuda inestimable en la búsqueda de datos.

A las secretarías del servicio de neurología: **Ana, Charo y Conchi** por estar siempre dispuestas a ayudarme en todo lo que he necesitado, gracias chicas.

A las supervisoras de Neurología, **Charo Col y Luisa Vergara**, por conseguir siempre que todo marche correctamente, dirigiendo de forma ejemplar al personal a su cargo y facilitando mi trabajo diario.

Al personal de enfermería y auxiliares de la planta de Neurología y en especial a **Jaime, Leo y M<sup>a</sup> José**, por prestarme siempre la ayuda que he necesitado, y hacerlo siempre con una sonrisa en los labios.

Este último bloque quisiera dedicárselo a mi familia, a ellos quiero darles las gracias con mayúsculas, comenzando por mis padres, **Juan y M<sup>a</sup> Pepa**, porque siempre me faltarán palabras y gestos suficientes para agradecerles todo lo que han hecho por mí. Por el apoyo constante, por la ayuda continua y porque después de tener dos hijos sé valorar mejor todos los esfuerzos que han hecho para que sus hijos consiguieran ser todo lo que deseaban. Solo puedo decir GRACIAS y no me cansaré nunca de repetiroslo.

A mi marido, **Álvaro**, porque sin él este trabajo no se hubiera llevado a cabo. Él es el que ha estado trabajando en la sombra, haciendo que yo pudiera sacar horas de donde no las tenía y siempre con una sonrisa y dándome ánimos. GRACIAS, porque para mí no estabas en la sombra.

A mis dos ángeles **Alvarito y Pablete**, gracias por ser fuente de alegrías e ilusión diarias, porque sois los soles que alumbran mi día a día, OS QUIERO.

A mi hermano, **Sergio**, por siempre estar dispuesto para ayudarme, por guiarme y aconsejarme en estos temas de Universidad, pero para mí lo más importante es que sé que puedo contar contigo en mi vida.

Al resto de mi familia: mis tíos en especial **Ana, Lola y Salvador**, mis primas **Mónica y Belén**, a **Lolilla** y mis dos ahijados **Alito y Gonzalo**, por

vuestro apoyo constante a lo largo de mi vida y demostrarme siempre vuestro cariño.

A mis suegros **Salvador y Pilar** y a mis cuñados: **Salva, Julia, Ale y Eva**, porque sois mi familia y siempre sé que cuento con vosotros. Por vuestro cariño, apoyo y ayuda en mí día a día.

A mis grandes **amigos** y a mi **grupo Victoria**, porque con ellos la vida es más fácil. Por demostrarme vuestro apoyo y comprensión y siempre tener una palabra de aliento.

He dejado para el último agradecimiento el que considero el más importante para que este trabajo se haya podido realizar y va para todos y cada uno de los **Pacientes** que han participado en él y a todos los que a diario visitan nuestra unidad, así como a sus **familiares**, que siempre están dispuestos a ayudarnos de forma desinteresada.

*De todo corazón, muchas gracias a todos*

# ***Dedicatoria***

*A mi familia*



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Índices





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Índice

I.	INTRODUCCIÓN.....	3
A.	ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM).....	3
1-	DEFINICIÓN.....	3
2-	ANATOMIA PATOLÓGICA .....	4
3-	EPIDEMIOLOGÍA .....	6
4-	PATOGENIA.....	7
5-	FISIOPATOLOGÍA .....	9
6-	CLÍNICA .....	11
7-	DIAGNÓSTICO .....	19
8-	TRATAMIENTO.....	25
B.	TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA (OCT) .....	29
1.	DEFINICIÓN.....	29
2.	FUNDAMENTO TÉCNICO DE LA OCT .....	29
3.	UTILIDAD DE LA OCT EN PATOLOGIA RETINIANA.....	32
4.	ANATOMÍA IN VIVO DE LA RETINA .....	32
5.	TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EM .....	38
C.	POTENCIALES EVOCADOS.....	44
1.	DEFINICIÓN.....	44
2.	POTENCIALES EVOCADOS VISUALES.....	44
3.	POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO .....	46
4.	POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSITIVOS .....	46
5.	POTENCIALES EVOCADOS MOTORES MAGNÉTICOS .....	48
6.	FUNDAMENTO TÉCNICO DE LOS POTENCIALES EVOCADOS.....	51
7.	LOS POTENCIALES EVOCADOS EN LA EM .....	55
D.	NEURODEGENERACIÓN/LESIÓN AXONAL EN EM .....	58
II.	HIPÓTESIS .....	65
III.	OBJETIVOS .....	69
A.	OBJETIVO GENERAL .....	69
B.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	69

## Índices

IV. MATERIAL Y METODO.....	73
A. PACIENTES.....	73
B. MATERIAL Y MÉTODO .....	74
1. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA .....	74
2. POTENCIALES EVOCADOS .....	76
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	83
V. RESULTADOS .....	93
A. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO.....	93
1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	93
2. VARIABLES CLÍNICAS .....	94
3. VARIABLES DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA ....	96
4. VARIABLES DE POTENCIALES EVOCADOS .....	100
5. ESCALA GLOBAL PARAMÉTRICA DE PUNTUACIÓN DE VARIOS POTENCIALES EVOCADOS (EPAS).....	119
B. ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL .....	120
1. ESTUDIO CASO-CONTROL PARA OCT Y VARIABLES DE POTENCIALES EVOCADOS VISUALES.....	120
2. ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE MEDIDAS CLÍNICAS DE NEURODEGENERACIÓN-PROGRESIÓN (ESCALA EDSS) DE EM CON MEDIDAS DE OCT Y PE .....	140
3. MODELO DE REGRESIÓN COMPLETO .....	157
4. ANÁLISIS DISCRIMINANTE .....	168
5. MODELO DE NEURODEGENERACIÓN/LESIÓN AXONAL .....	168
6. CURVAS ROC PARA EDSS >4 .....	169
VI. DISCUSIÓN.....	175
VII. CONCLUSIONES.....	191
VIII.BIBLIOGRAFÍA.....	195

# Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Papeles sucesivos e interacciones de los mecanismos patógenos en la EM.....	<b>8</b>
<b>Figura 2.</b> Historia natural de la esclerosis múltiple en clínica y resonancia magnética.....	<b>9</b>
<b>Figura 3.</b> Formas evolutivas de la EM.....	<b>13</b>
<b>Figura 4.</b> Reexamen de los fenotipos de la EM por los investigadores del comité internacional de ensayos clínicos de EM.....	<b>15</b>
<b>Figura 5.</b> Esquema de funcionamiento del interferómetro de Michelson.....	<b>30</b>
<b>Figura 6.</b> Estructura esquemática e histológica de la anatomía de la retina. .	<b>34</b>
<b>Figura 7.</b> Imagen de ultra-alta resolución con OCT de mácula normal. Sección histopatológica a través de la macula normal. ....	<b>35</b>
<b>Figura 8.</b> Estudio del disco del nervio óptico con OCT. Análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) normal. ....	<b>36</b>
<b>Figura 9.</b> Estudio de la mácula con OCT. Análisis del grosor de la capa de células ganglionares con OCT normal. ....	<b>37</b>
<b>Figura 10.</b> Estudio del disco del nervio óptico con OCT en paciente con EM. Análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) patológico.....	<b>42</b>
<b>Figura 11.</b> Estudio de la capa de células ganglionares con OCT en paciente con EM.....	<b>43</b>
<b>Figura 12.</b> Potencial evocado visual normal.....	<b>45</b>
<b>Figura 13.</b> Potencial evocado visual alterado en el ojo derecho.....	<b>45</b>
<b>Figura 14.</b> Potencial evocado acústico de tronco normal.....	<b>46</b>
<b>Figura 15.</b> Potencial evocado somatosensitivo: A: miembros superiores normales; B: miembros inferiores normales. C: miembros inferiores patológicos .....	<b>48</b>
<b>Figura 16.</b> Potencial evocado motor transcraneal para MMSS y MMII normal.	<b>50</b>
<b>Figura 17.</b> Potencial evocado motor transcraneal para MMII alterados .....	<b>51</b>

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Mecanismos de reparación neuronal y recuperación clínica de la esclerosis múltiple.....	11
<b>Tabla 2.</b> Sistemas Funcionales de Kurtzke.....	18
<b>Tabla 3.</b> Escala ampliada del Estado de Discapacidad de Kurtzke. ....	18
<b>Tabla 4.</b> Criterios diagnósticos de Poser .....	21
<b>Tabla 5.</b> Criterios diagnósticos de McDonald.....	23
<b>Tabla 6</b> Estudios de OCT en paciente con EM Desglose de las características y principales conclusiones de los mismos .....	40
<b>Tabla 7.</b> Nomenclatura de las ondas en los potenciales evocados .....	55
<b>Tabla 8.</b> Estudios de PE en pacientes con EM. Desglose de las características y principales conclusiones de los mismos.....	57
<b>Tabla 9.</b> Estudios de PE en el análisis de la neurodegeneración/lesión axonal en pacientes con EM. Desglose de las características y principales conclusiones de los mismos.....	61
<b>Tabla 10.</b> Análisis de las variables OCT .....	98
<b>Tabla 11.</b> Análisis de las variables OCT ambos ojos segmentados en presencia o ausencia de neuritis óptica.....	99
<b>Tabla 12.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados visuales (latencia y amplitud P100) .....	100
<b>Tabla 13.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados visuales (latencia y amplitud P100) de pacientes con EM (con y sin neuritis óptica) y controles..	102
<b>Tabla 14.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados somatosensitivos (latencia N20, amplitud N20, intervalo N13-N20) para miembros superiores..	107
<b>Tabla 15.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados somatosensitivos (latencia N20 y amplitud N20, intervalo N13-N20) para miembros superiores (MMSS) de pacientes con EM (sin y con síntomas sensitivos). ....	108

<b>Tabla 16.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados somatosensitivos (latencia P39, amplitud P39, intervalo N22-P39) para miembros inferiores..	111
<b>Tabla 17.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados somatosensitivos (latencia P39 y amplitud P39, intervalo N22-P39) para miembros inferiores (MMII) de pacientes con EM (sin y con síntomas sensitivos).....	112
<b>Tabla 18.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados motores (TCC y amplitud normalizada) para miembros superiores .....	114
<b>Tabla 19.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados motores (TCC y amplitud normalizada) para miembros superiores (MMSS) de pacientes con EM (sin y con síntomas motores).....	115
<b>Tabla 20.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados motores (TCC y amplitud normalizada) para miembros inferiores .....	117
<b>Tabla 21.</b> Análisis de las variables de potenciales evocados motores (TCC y amplitud normalizada) para miembros inferiores (MMII) de pacientes con EM (sin y con síntomas motores).....	118
<b>Tabla 22.</b> Correlación bivariada entre las variables EDSS y tiempo de evolución en años, escala EPAS y edad.....	140
<b>Tabla 23.</b> Correlación bivariada entre las variables EDSS y escala EPAS....	141
<b>Tabla 24.</b> Correlación bivariada entre la variable EDSS con potenciales evocados visuales y con OCT.....	142
<b>Tabla 25.</b> Correlación bivariada entre la variable EDSS con potenciales evocados acústicos.....	143
<b>Tabla 26.</b> Correlación bivariada entre la variable EDSS con potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores e inferiores .....	144
<b>Tabla 27.</b> Correlación bivariada entre la variable EDSS con potenciales evocados motores de miembros superiores e inferiores.....	145
<b>Tabla 28.</b> Correlación bivariada entre la variable tiempo de evolución y escala EPAS, potenciales evocados visuales, OCT, potenciales evocados acústicos, potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores e inferiores,	

## Índices

<i>potenciales evocados motores (PEM) para miembros superiores e inferiores (MMII).....</i>	<b>147</b>
<b>Tabla 29.</b> <i>Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) con la variable de OCT (capa de células ganglionares-CCG), edad, tiempo de evolución en años y EDSS .....</i>	<b>148</b>
<b>Tabla 30.</b> <i>Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) con la escala EPAS, variables de potenciales evocados visuales.....</i>	<b>148</b>
<b>Tabla 31.</b> <i>Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y potenciales evocados acústicos, potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores e inferiores, potenciales evocados motores para miembros superiores e inferiores (MMII). .....</i>	<b>150</b>
<b>Tabla 32.</b> <i>Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de células ganglionares (CCG) y la EDSS, tiempo de evolución en años, edad y escala EPAS. ....</i>	<b>153</b>
<b>Tabla 33.</b> <i>Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de células ganglionares (CCG) y las variables de potenciales evocados visuales .....</i>	<b>154</b>
<b>Tabla 34.</b> <i>Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de células ganglionares (CCG) y potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores e inferiores.....</i>	<b>154</b>
<b>Tabla 35.</b> <i>Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de células ganglionares (CCG) y potenciales evocados motores (PEM) para miembros superiores e inferiores (MMII). ....</i>	<b>156</b>
<b>Tabla 36.</b> <i>Correlación bivariada entre la variable EDSS con potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores e inferiores y con los potenciales evocados motores de miembros superiores e inferiores (MMII)...</i>	<b>157</b>
<b>Tabla 37.</b> <i>Regresión lineal simple (peor escenario).....</i>	<b>158</b>
<b>Tabla 38.</b> <i>Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS&gt;4 (peor escenario) .....</i>	<b>160</b>

<b>Tabla 39.</b> Regresión lineal simple (mejor escenario).....	<b>161</b>
<b>Tabla 40.</b> Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4 (mejor escenario) .....	<b>162</b>
<b>Tabla 41.</b> Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, para las formas clínicas RR.....	<b>163</b>
<b>Tabla 42.</b> Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en pacientes sin síntomas visuales. ....	<b>165</b>
<b>Tabla 43.</b> Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en pacientes sin síntomas sensitivos. ....	<b>166</b>
<b>Tabla 44.</b> Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en pacientes sin síntomas motores. ....	<b>167</b>
<b>Tabla 45.</b> Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en pacientes sin síntomas motores (mejor escenario) .....	<b>167</b>
<b>Tabla 46.</b> Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en el modelo de neurodegeneración. ....	<b>168</b>
<b>Tabla 47.</b> Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en el modelo de neurodegeneración modificado.....	<b>169</b>

# Índices

# Índice de gráficas

<b>Gráfica 1.</b> Edad. Histograma de frecuencias absolutas.....	<b>94</b>
<b>Gráfica 2.</b> Gráfica de barras (porcentajes) de la forma clínica de la enfermedad. Histograma tiempo de evolución en años .....	<b>95</b>
<b>Gráfica 3.</b> Histograma de la puntuación EDSS en el momento del estudio. Gráfica de sectores de la segmentación según EDSS > o <4. ....	<b>96</b>
<b>Gráfica 4.</b> Espesor medio de la CFNR y CCG. Histograma para la media de ambos ojos.....	<b>98</b>
<b>Gráfica 5.</b> Latencia P100. Histograma para media de ambos ojos.....	<b>101</b>
<b>Gráfica 6.</b> Amplitud P100. Histograma para la media de ambos ojos .....	<b>101</b>
<b>Gráfica 7.</b> Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PEV .....	<b>103</b>
<b>Gráfica 8.</b> Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PEAT .....	<b>105</b>
<b>Gráfica 9.</b> Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PESS de miembros superiores.....	<b>109</b>
<b>Gráfica 10.</b> Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PESS de miembros inferiores.....	<b>113</b>
<b>Gráfica 11.</b> Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PEM para los miembros superiores.....	<b>116</b>
<b>Gráfica 12.</b> Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PEM para los miembros inferiores.....	<b>119</b>
<b>Gráfica 13.</b> Escala EPAS. Histograma. ....	<b>119</b>
<b>Gráfica 14.</b> Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la CFNR de los pacientes vs controles .....	<b>121</b>
<b>Gráfica 15.</b> Diagrama de cajas de la diferencia de las medias CFNR por cuadrantes de pacientes EM con NO vs controles.....	<b>122</b>
<b>Gráfica 16.</b> Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la CFNR de los pacientes con NO vs sin NO, vs controles.....	<b>124</b>

## Índices

<b>Gráfica 17.</b> Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la CCG de los pacientes con NO vs sin NO vs controles.....	<b>124</b>
<b>Gráfica 18.</b> Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la latencia P100 de los pacientes con NO vs sin No vs controles .....	<b>125</b>
<b>Gráfica 19.</b> Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la amplitud P100 de los pacientes con NO vs sin No vs controles .....	<b>125</b>
<b>Gráfica 20.</b> Diferencia de las medias de CFNR de ojos con NO vs ojos sin NO .....	<b>126</b>
<b>Gráfica 21.</b> Diferencia de las medias de CCG de ojos con NO vs ojos sin NO .....	<b>127</b>
<b>Gráfica 22.</b> Diferencia de las medias de la latencia P100 de ojos con NO vs ojos sin NO.....	<b>127</b>
<b>Gráfica 23.</b> Diferencia de las medias de la amplitud P100 de ojos con NO vs ojos sin NO.....	<b>128</b>
<b>Gráfica 24.</b> Diferencia de las medias de CFNR de ojos con NO vs controles y ojos sin NO vs controles .....	<b>130</b>
<b>Gráfica 25.</b> Diferencia de las medias de CCG de ojos con NO vs controles y ojos sin NO vs controles .....	<b>130</b>
<b>Gráfica 26.</b> Diferencia de las medias de la latencia P100 de ojos con NO vs controles y ojos sin NO vs controles .....	<b>131</b>
<b>Gráfica 27.</b> Diferencia de las medias de la amplitud de P100 de ojos con NO vs controles y ojos sin NO vs controles .....	<b>131</b>
<b>Gráfica 28.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CFNR de pacientes EM-RR vs controles.....	<b>132</b>
<b>Gráfica 29.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CCG de pacientes EM-RR vs controles.....	<b>133</b>
<b>Gráfica 30.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la latencia P100 de pacientes EM-RR vs controles.....	<b>133</b>

<b>Gráfica 31.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la amplitud P100 de pacientes EM-RR vs controles.....	<b>134</b>
<b>Gráfica 32.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CFNR de pacientes EM-PS vs controles .....	<b>135</b>
<b>Gráfica 33.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CCG de pacientes EM-PS vs controles .....	<b>135</b>
<b>Gráfica 34.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la latencia P100 de pacientes EM-PS vs controles.....	<b>136</b>
<b>Gráfica 35.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la amplitud P100 de pacientes EM-PS vs controles.....	<b>136</b>
<b>Gráfica 36.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CFNR de pacientes EM-SCA vs controles.....	<b>138</b>
<b>Gráfica 37.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CCG de pacientes EM-SCA vs controles.....	<b>138</b>
<b>Gráfica 38.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la latencia P100 de pacientes EM-SCA vs controles .....	<b>139</b>
<b>Gráfica 39.</b> Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la amplitud de la P100 de pacientes EM-SCA vs controles.....	<b>139</b>
<b>Gráfica 40.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y tiempo de evolución en años.....	<b>140</b>
<b>Gráfica 41.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y la edad. ....	<b>141</b>
<b>Gráfica 42.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y la escala EPAS.....	<b>142</b>
<b>Gráfica 43.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y PEV.....	<b>142</b>
<b>Gráfica 44</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y OCT.....	<b>143</b>

## Índices

<b>Gráfica 45.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y PESS para el nervio mediano y nervio tibial .....	<b>145</b>
<b>Gráfica 46.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y potenciales evocados motores (PEM) para miembros superiores e inferiores (MMII). .....	<b>146</b>
<b>Gráfica 47.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT y EDSS, tiempo de evolución en años, escala EPAS y capa de células ganglionares .....	<b>149</b>
<b>Gráfica 48.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (CFNR) y potenciales evocados visuales.....	<b>149</b>
<b>Gráfica 49.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (CFNR) y potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores.....	<b>151</b>
<b>Gráfica 50.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (CFNR) y potenciales evocados somatosensitivos de miembros inferiores.....	<b>151</b>
<b>Gráfica 51.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (CFNR) y potenciales evocados motores de miembros superiores .....	<b>152</b>
<b>Gráfica 52.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (CFNR) y potenciales evocados motores de miembros inferiores .....	<b>152</b>
<b>Gráfica 53.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (CCG) y EDSS y escala EPAS.....	<b>153</b>
<b>Gráfica 54.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (CCG) y latencia de P100 .....	<b>154</b>
<b>Gráfica 55.</b> Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (CCG) y amplitud de N20 e intervalo N13-N20.....	<b>155</b>

**Gráfica 56.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (capa de células ganglionares CCG) y latencia de P39, amplitud de P39 e intervalo N22-P39..... **155**

**Gráfica 57.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (CCG) y el tiempo de conducción central de los miembros inferiores ..... **156**

**Gráfica 58.** Curva ROC para las variables con mayor fuerza de asociación en los modelos de regresión ..... **170**

**Gráfica 59.** Curva ROC para las variable EPAS..... **171**

# Índices



# ***Introducción***





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# I. INTRODUCCIÓN

---

La esclerosis múltiple (EM) es la causa más frecuente de alteraciones neurológicas en la población joven y de mediana edad, después de la etiología traumática, constituyendo la principal causa de afectación desmielinizante del sistema nervioso central (SNC).

De este modo, se convierte en una de las principales causas de discapacidad de origen neurológico en la población de mediana edad.

## A. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### 1- DEFINICIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad conocida desde principios del siglo XIX, cuando Cruveilhier (1835), Carswell (1838) y posteriormente Charcot (1868) describieron las características clínicas y patológicas de dicha enfermedad (1).

Tras el trabajo de descripción sistemática de la enfermedad realizado por Charcot, se produjeron numerosos trabajos de investigadores que fueron profundizando en la enfermedad de esclerosis en placas. Un ejemplo fue la obra de Leopold Ordenstein (1835-1902), probablemente la primera monografía escrita sobre EM, en la cual se describe con detalle la anatomía patológica de la enfermedad, identificando inflamación y pérdida axonal (2).

## *Introducción*

Se acredita a Edward Seguin el mérito de las primeras descripciones de la enfermedad en Estados Unidos, siendo él quien introdujo el término de “esclerosis múltiple” en la literatura médica en 1878 (3).

Esta enfermedad continúa a día de hoy siendo un reto para los investigadores que tratan de comprender la patogénesis de la enfermedad y prevenir su progresión (1).

## 2- ANATOMIA PATOLÓGICA

La EM se caracteriza por su anatomía patológica, consistente en la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca, denominadas placas, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización) con preservación relativa de los axones, pues siempre está presente un grado variable de destrucción axonal desde el inicio de la enfermedad.

Estas lesiones suelen ser múltiples, están distribuidas por todo el SNC, se caracterizan por disposición perivenular y se localizan con más frecuencia en la sustancia blanca periventricular y subpial. Su tamaño es variable, en general no mayor de 1.5 cm de diámetro, y tienden a coalescer, dando como resultado placas de mayor tamaño.

Las placas de desmielinización son de dos tipos, según la fase de la enfermedad, y permiten distinguir:

- una lesión aguda, en la que los fenómenos anatomopatológicos fundamentales son inflamación (bordes mal definidos, con importante infiltrado de Linfocitos T, B, microglía activada y macrófagos), desmielinización (pérdida de oligodendrocitos-degradación de la vainas

de mielina) y degeneración axonal en grado variable, con posterior proliferación de astrocitos.

- una lesión crónica es la lesión clásica de la anatomía patológica macroscópica, en la que existe poca actividad inflamatoria, pero donde hay una importante pérdida de vainas de mielina y de oligodendrocitos, mostrándose los axones desmielinizados, en ocasiones degenerados, con formación de redes de prolongaciones astrocitarias. Las localizaciones preferentes de estas lesiones son el nervio óptico, las regiones periventriculares, el tronco encefálico y la médula espinal

Otras placas que se pueden observar en ocasiones, son las que muestran un fenómeno de remielinización parcial (placas sombreadas), que mediante las tinciones de la mielina y microscopía electrónica, demuestran la existencia de oligodendrocitos o de sus prolongaciones y axones finamente mielinizados (4).

Los estudios publicados sugieren que la EM se inicia como una enfermedad inflamatoria focal del SNC, lo que da lugar a placas circunscritas de desmielinización en la sustancia blanca. Conforme la enfermedad se va haciendo crónica, la inflamación se acumula de forma difusa por todo el cerebro, además de asociarse un daño axonal lentamente progresivo en la sustancia blanca aparentemente normal y con desmielinización cortical (5).

Hay evidencias de que en la EM hay infiltrados de linfocitos B subpiales. La formación de estos folículos B ectópicos acompañan a la progresión de la enfermedad. Los casos con folículos demuestran una desmielinización subpial más extensa con mayor número de lesiones corticales activas y una activación más pronunciada de la microglía y pérdida axonal, de manera que los folículos B o el entorno inflamatorio que genera su formación están involucrados en un mayor daño cortical (6).

## Introducción

Se han individualizado cuatro patrones anatomopatológicos de desmielinización (I, II, III y IV). Estos se definen según el grado de pérdida de mielina, la localización y extensión de las placas, el patrón de destrucción de los oligodendrocitos y la evidencia de remielinización y de activación del complemento (4).

### 3- EPIDEMIOLOGÍA

Tras los estudios epidemiológicos realizados desde que se describió la EM, se han generado dos hipótesis etiológicas de la EM, ninguna de las cuales excluye a la otra, siendo más bien complementarias(7, 8).

#### a) Hipótesis genética:

- Resistencia de algunas etnias
- Asociación con antecedentes escandinavos
- Los hermanos presentan una recurrencia empírica aumentada de 10 a 50.
- Concordancia de gemelos monocigóticos del 30% frente al 3% que existe en los dicigóticos.
- Asociación de ciertos genotipos HLA, fundamentalmente DR15, en población caucásica
- Aumento de la transmisión vía materna

#### b) Hipótesis ambiental

- Prevalencia variable en todo el mundo
- La incidencia ha cambiado en periodos cortos de tiempo
- Se han descrito focos y epidemias

- Varía la susceptibilidad a padecer EM por la emigración a edades críticas como la pubertad
- La susceptibilidad de los descendientes emigrados es diferente a la de los progenitores.

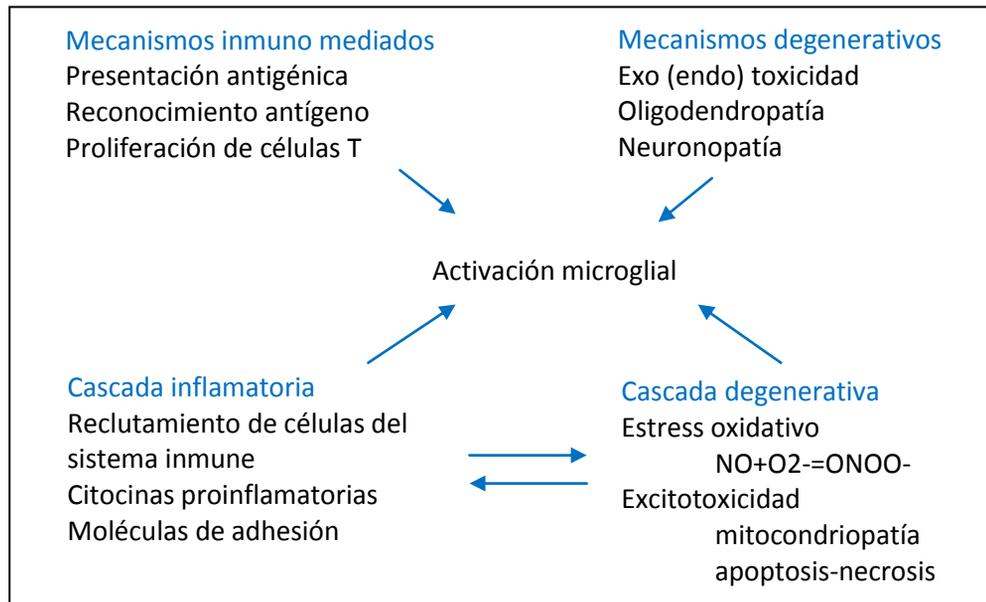
## 4- PATOGENIA

La EM podemos describirla desde el punto de vista de su patogenia en dos fases.

1ª- FASE INICIAL O FASE COMPENSATORIA: coincide con la fase remitente-recurrente (RR), en la que interviene principalmente, el sistema inmunitario adaptativo. Se caracteriza por la alteración de la barrera hematoencefálica y la existencia de lesiones focales restringidas. Aquí existe una gran diferenciación de los precursores de los oligodendrocitos (OCP) y una capacidad de remielinización elevada (80%).

2ª- FASE DE EVOLUCIÓN: tiene lugar un fenómeno de compartimentalización de la inflamación y se pasa a una fase no compensatoria que coincide con el periodo secundariamente progresiva (SP). Aquí interviene el sistema inmunitario innato con un papel predominante de la microglía. Coexiste una inflamación “atrapada” dentro de una barrera hematoencefálica parcialmente cerrada, folículos de células B en torno a los vasos de la piamadre en los espacios de Virchow-Robin y una inflamación difusa del SNC. Existe restricción de la diferenciación de los OCP, con una capacidad de remielinización escasa (20%) y la presencia de desmielinización cortical prominente.

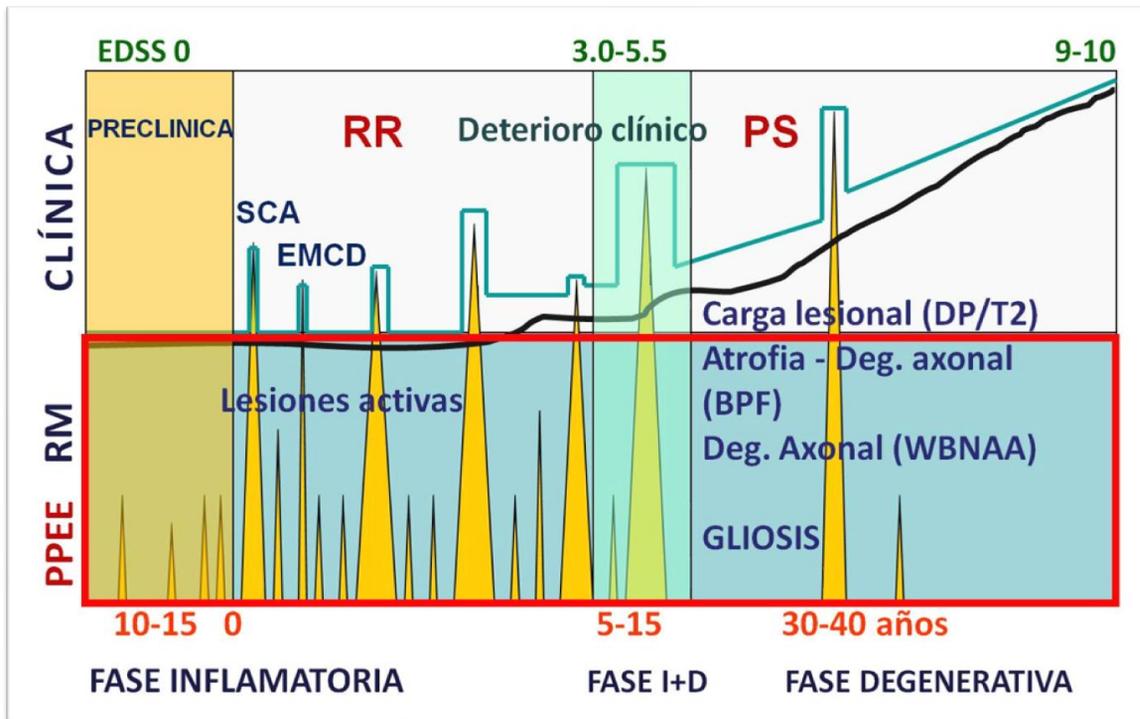
## Introducción



**Figura 1.** Papeles sucesivos e interacciones de los mecanismos patógenos en la EM según la hipótesis de inflamación inmuno mediada y la hipótesis degenerativa. Tomado de Gonsette R. Immunosuppressants in multiple sclerosis: the past, the present and the future. Revista Española de Esclerosis múltiple 2008; 6: 11-21

Se puede resumir la secuencia de los fenómenos neuropatológicos siguiendo el siguiente esquema:

- Disminuyen a lo largo del tiempo: la inflamación/remielinización, pérdida axonal aguda/plasticidad.
- Aumentan a lo largo del tiempo: pérdida axonal-neuronal extensa, desmielinización cortical.



**Figura 2.** Historia natural de la esclerosis múltiple en clínica y resonancia magnética (RM): relación entre curso clínico, brotes, progresión de la discapacidad neurológica (EDSS), carga lesional en DP/T2 en RM, atrofia cerebral (BPF: Brain Parenchymal Fraction) y degeneración axonal en ERM. PPEE: Potenciales evocados. DP (densidad protónica). SCA (síndrome clínico aislado). EMCD (esclerosis múltiple clínicamente definida). WBNA (Whole Brain N-acetilaspártato). RR (remitente-recurrente). PS (progresiva secundaria)(4)

## 5- FISIOPATOLOGÍA

Las lesiones anatomopatológicas observadas en el sistema nervioso central de los pacientes con EM son: inflamación, desmielinización, degeneración axonal y gliosis.

La *inflamación* por edema y otros productos tóxicos endocelulares, van a bloquear la transmisión sináptica, alterando la funcionalidad de los axones y de este modo lentificando la conducción nerviosa.

## Introducción

La *desmielinización* produce una alteración en la conducción saltatoria a través de los nodos de mielina que recubren los axones, lo que origina una lentificación de la conducción, pudiendo llegar a bloqueos que se manifestarán como síntomas agudos de la enfermedad, según la vía nerviosa alterada(9).

Los axones pueden también verse alterados de forma indirecta por modificaciones en las *células gliales* y por las lesiones que aparecen en la sustancia gris, que darán cambios en la transmisión sináptica que a su vez originarán alteraciones de la conducción.

Podemos encontrar dos tipos de recuperación:

- *Rápida de la función*: resolución de edema, reducción de las células que infiltran alrededor de los vasos y la disolución de citoquinas, con el consiguiente alivio de los déficits funcionales(9).
- *A largo plazo*: por fenómenos de neuroplasticidad a distancia (vías nerviosas alternativas)

Las placas crónicas y los déficits permanentes son debidos a la degeneración axonal, y a los fallos en los mecanismos reparadores de la conducción.(4)

Fase remitente	Fase progresiva
<b>Resolución de la inflamación:</b> resolución del edema, reducción de las células perivasculares infiltrantes y disminución de las citoquinas	<b>Remielinización:</b> limitada e incompleta.
<b>Remielinización:</b> migración de las células progenitoras de oligodendrocitos a las lesiones desmielinizantes y formación de delgadas vainas de mielina por oligodendrocitos premielinizantes. Más extensa en lesiones corticales que en la sustancia blanca.	

<p><b>Excitabilidad internodal:</b> aparición de los canales de sodio a lo largo del axolema desmielinizado, conducción continua o microsaltatoria y conducción defectuosa (velocidad más baja, el aumento de los periodos refractarios, bloqueo de la conducción intermitente).</p>	
<p><b>Cambios adaptativos:</b> reorganización anatómica y funcional debido a la plasticidad neuronal (mayor grado de activación de áreas del cerebro, reclutamiento de áreas cerebrales adicionales; nuevas sinapsis</p>	<p><b>Cambios adaptativos:</b> cambios parciales de compensación de plasticidad, activación de diferentes sistemas funcionales y reorganización cortical funcional</p>

**Tabla 1.** Mecanismos de reparación neuronal y recuperación clínica de la esclerosis múltiple(9)

## 6- CLÍNICA

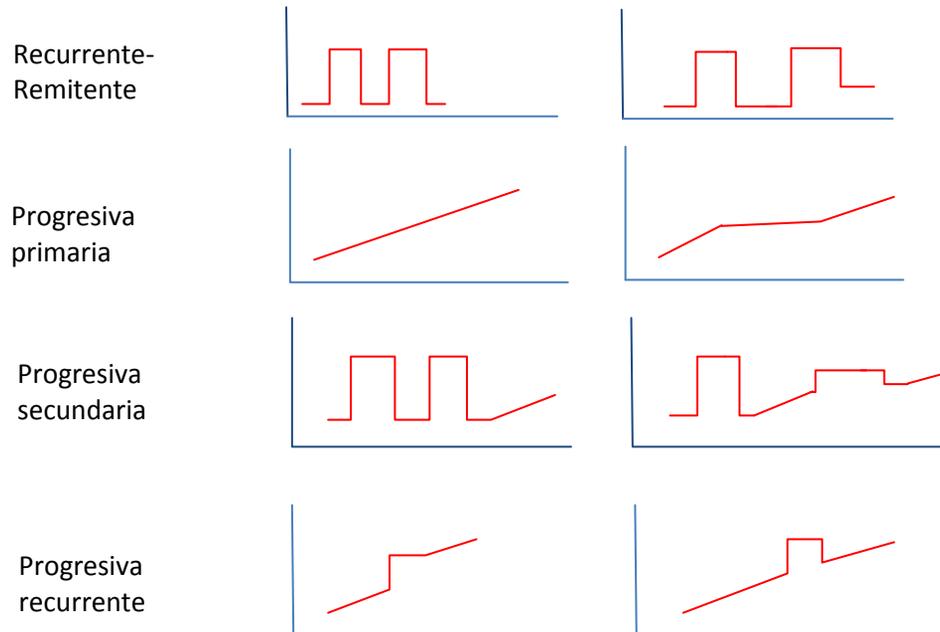
La EM se caracteriza por su amplia variabilidad de síntomas y signos, debidos a las lesiones desmielinizantes que pueden ocurrir a lo largo del neuroeje. Las lesiones se observan típicamente en determinadas zonas del SNC (periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos, médula), que originarán debilidad, parestesias, alteración de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor intencional, ataxia, alteración de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, paraparesia, alteraciones emocionales y deterioro intelectual, formándose complejos de síntomas y signos más o menos característicos, que permiten su fácil reconocimiento, posibilitando establecer el diagnóstico, que no debe considerarse como seguro hasta que no se hayan descartado otras enfermedades y en la presencia de evidencia clínica o por pruebas complementarias, de diseminación en el espacio (más de una lesión en el neuroeje) y en el tiempo (más de un episodio de disfunción neurológica).(10)

## Introducción

Se describen cuatro formas clínicas clásicas de presentación de la EM:

- Forma en brotes o recurrente-remitente (EM RR): el 90% de los pacientes se inicia con episodios o brotes de disfunción neurológica, más o menos reversibles, que se repiten cada cierto tiempo y que van dejando secuelas funcionales neurológicas.
- Forma secundariamente progresiva (EM PS): el 50% de los pacientes con EMRR pasa a esta forma tras 10 años de evolución de la enfermedad.
- Forma primariamente progresiva (EM PP): el 10% de los pacientes con EM debutan con esta forma. Tienen una edad de comienzo mayor (45 años) que las formas clínicas RR. La forma de presentación más frecuente es la paraparesia espástica progresiva (80%)(11)
- Forma progresiva-recurrente (EM PR): aparece en un reducido número de pacientes, que tras un curso progresivo, presentan ocasionales exarcebaciones clínicas (12).

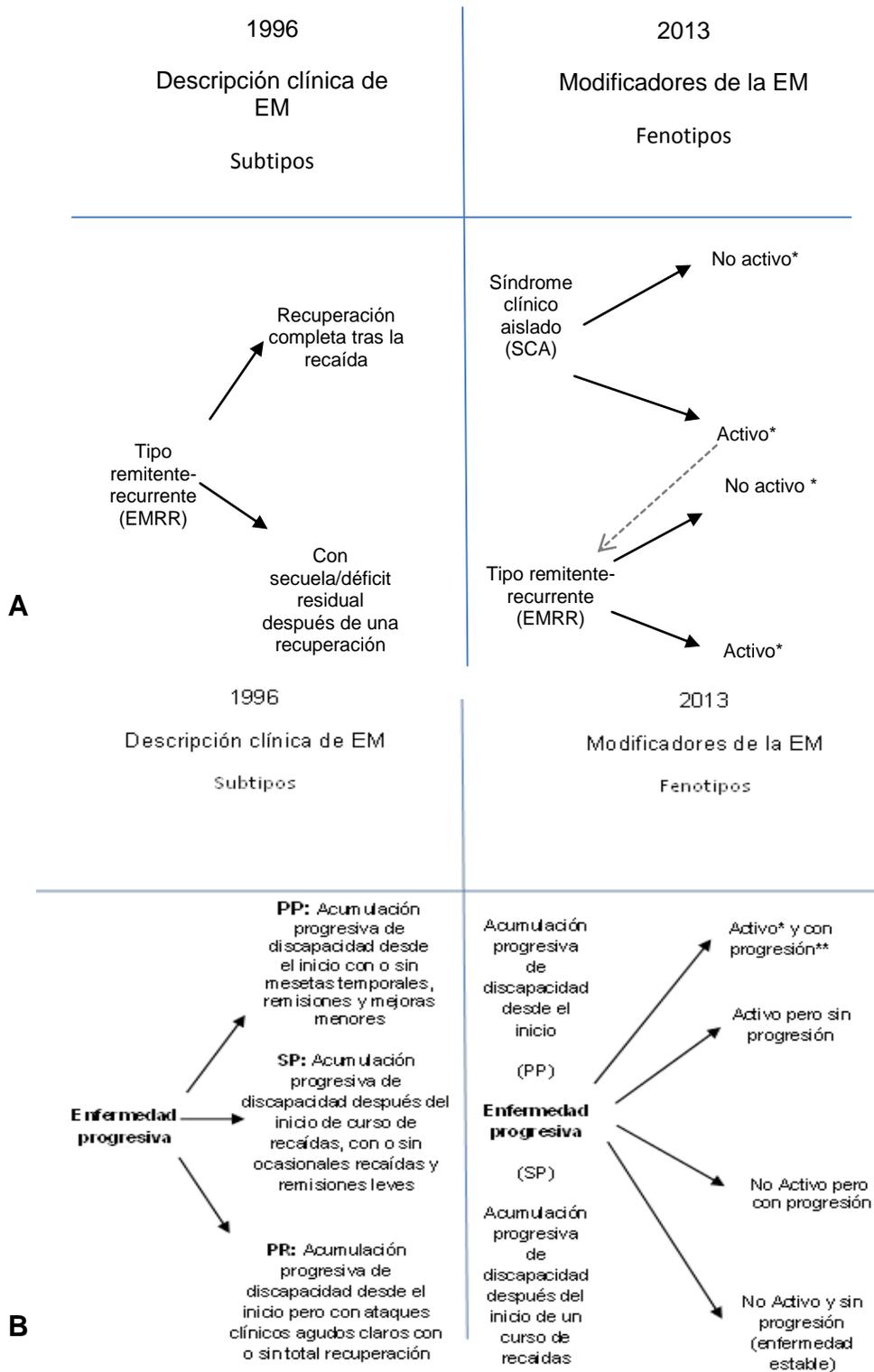
Los síndromes clínicos desmielinizantes aislados (SCA), del nervio óptico (neuritis óptica desmielinizante), médula espinal (mielitis transversa) o del tronco de encéfalo se incluyen como parte del espectro clínico de la EM debido al elevado porcentaje de pacientes que desarrollarán una EM clínicamente definida.(13)



**Figura 3.** Formas evolutivas de la EM. Modificado por Lublin FD, Ringold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46:907-911.

En 2014 los investigadores del Comité Asesor Internacional de Ensayos Clínicos en EM propusieron la primera revisión importante en fenotipos de la EM desde el consenso en su descripción publicada originalmente en 1996. La actualización en la clasificación incluye información acerca de la resonancia magnética y biomarcadores de fluidos para categorizar mejor a las personas con EM y proporcionar un marco para la investigación clínica y la atención sanitaria en curso. En esta nueva clasificación, las nuevas directrices añadirían las categorías “activo” o “no activo” en función de la actividad de la enfermedad mostrada en estas pruebas, y los investigadores sugieren dos más: “progresión” y “no progresión”(14).

# Introducción



**Figura 4.** Reexamen de los fenotipos de la EM por los investigadores del comité internacional de ensayos clínicos de EM. A: \*Activo: determinado por las recaídas clínicas y/o de actividad de la RMN. \*\*SCA, si posteriormente está clínicamente activo y cumple los criterios de EM, pasa a ser MS-RR. B: \*activo: determinado por recaídas clínicas evaluadas al menos anualmente y/o actividad en resonancia magnética. \*\*progresión: se mide por la evaluación clínica, al menos anualmente. Si las evaluaciones no están disponibles la actividad y la progresión es indeterminada. EM: esclerosis múltiple. PP: progresiva primaria. PR: progresiva recurrente. SP: secundaria progresiva.

Mediante la exploración clínica, el neurólogo tiene un primer contacto con el paciente de EM, y mediante ésta va a poder establecer un diagnóstico de la enfermedad y se va a poder llevar a cabo el seguimiento del curso de la enfermedad. No obstante únicamente con la exploración clínica no se obtienen datos estandarizados ni fácilmente comparables con los de otros exploradores.

Es necesario utilizar medidas objetivas de la evolución de los pacientes con EM, principalmente con el objetivo de optimizar las posibilidades terapéuticas.

Se han propuesto varios tipos de escalas de disfunción neurológica para la EM, cada una con sus ventajas e inconvenientes y sin que ninguna cumpla de forma ideal los objetivos de medir el grado de disfunción de manera objetiva.(4)

La más utilizada en clínica es la Escala de Kurtzke de Disfunción Neurológica (EDSS-Expanded Disability Status Scale).

En esta escala se puntúa la disfunción de 0 (normal) a 10 (fallecido), en intervalos de 0.5 puntos a partir del uno.

La puntuación final se obtiene de sumar las puntuaciones obtenidas en la valoración cuantitativa de 7 Sistemas funcionales (SF): piramidal, cerebelo, tronco-encéfalo, sistema sensitivo, esfínteres, visión, estado mental y otros.

## *Introducción*

Va a permitir el seguimiento de la enfermedad y poder determinar de forma más fácil cuando se pasa a la forma progresiva. Además permite calcular el índice de progresión (IP).

$$IP = \text{EDSS} / \text{años de evolución}$$

La media del IP es de 0.4 a 0.5 por año, lo que nos ayuda a saber si la enfermedad presenta más o menos virulencia.

Como todas las escalas presenta sus inconvenientes, como la necesidad de entrenamiento específico exhaustivo, ya que está muy sujeta a la subjetividad del explorador y que es una escala que mide fundamentalmente la capacidad motora de miembros inferiores, obviando síntomas motores de miembros superiores y otros síntomas importantes en EM, como los síntomas cognitivos; a pesar de ello es la escala clínica más ampliamente utilizada.

<p><b>FUNCIÓN PIRAMIDAL</b></p> <p>0= Normal</p> <p>1= Signos anormales, sin discapacidad</p> <p>2= Discapacidad mínima</p> <p>3= Paraparesia leve o moderada, hemiparesia o monoparesia grave</p> <p>4= Paraparesia o hemiparesia marcadas, cuadriparesia moderada o monoplejía</p> <p>5= Paraplejía, hemiplejía o cuadriparesia marcada</p> <p>6= Cuadriplejía</p>	<p>4= Disminución marcada de sensibilidad táctil o dolorosa o propioceptiva, aislada o combinada, en uno o dos miembros o disminución moderada en la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución grave de la sensibilidad propioceptiva en más de dos miembros</p> <p>5= Pérdida (esencialmente) de la sensibilidad en uno o dos miembros o disminución moderada de la sensibilidad táctil y dolorosa y/o pérdida de la sensibilidad propioceptiva en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza</p> <p>6= Esencialmente, pérdida de sensibilidad por debajo de la cabeza.</p>
<p><b>FUNCIÓN CEREBELOSA</b></p> <p>0= Normal</p> <p>1= Signos anormales, sin discapacidad</p> <p>2= Ataxia leve</p> <p>3= Ataxia moderada de tronco o miembros</p> <p>4= Ataxia grave en todos los miembros</p> <p>5= Incapaz de realizar movimientos coordinados, debido a la ataxia</p>	<p><b>FUNCIÓN INTESTINO-VEJIGA</b></p> <p>0= Normal</p> <p>1= Leves dudas urinarias, urgencia o retención</p> <p>2= Dudas urinarias moderadas, urgencia, retención de heces u orina, incontinencia urinaria rara (autosondaje intermitente, compresión manual para evacuar la vejiga, evacuación digital de las heces)</p> <p>3= Incontinencia urinaria frecuente</p> <p>4= Necesidad de sondaje vesical prácticamente constante (y medidas constantes para evacuar las heces)</p> <p>5= Pérdida de la función vesical</p> <p>6= Pérdida de la función vesical e intestinal.</p>
<p><b>FUNCIÓN TRONCO-CEREBRAL</b></p> <p>1= Normal</p> <p>2= Sólo signos</p> <p>3= Nistagmo moderado u otra discapacidad leve</p> <p>4= Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada de otros pares craneales</p> <p>5= Incapacidad para deglutir o hablar</p>	<p><b>FUNCIÓN VISUAL</b></p> <p>0= Normal</p> <p>1= Escotoma con agudeza visual (corregida) mejor de 20/30</p> <p>2= El ojo peor con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) entre 20/30 y 20/59</p> <p>3= El ojo peor con un escotoma grande, o disminución moderada del campo visual, pero con agudeza visual máxima (corregida) entre 20/60 y 20/99</p> <p>4= El peor ojo con reducción marcada del campo visual y agudeza visual máxima (corregida) entre 20/100 y 20/200; el grado 3 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor</p> <p>5= el peor ojo con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 4 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor</p> <p>6= Grado 5 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor</p>
<p><b>FUNCIÓN SENSITIVA</b></p> <p>0= Normal</p> <p>1= Disminución de sensibilidad vibratoria o grafestésica en uno o dos miembros</p> <p>2= Disminución leve de sensibilidad táctil o dolorosa o posicional y/o disminución moderada de sensibilidad vibratoria en uno o dos miembros, o disminución de sensibilidad vibratoria (o grafestésia) aisladas en tres o cuatro miembros</p> <p>3= Disminución moderada de sensibilidad táctil o dolorosa o posicional y/o esencialmente pérdida de sensibilidad vibratoria en uno o dos miembros, o disminución leve en sensibilidad táctil o dolorosa, y/o disminución moderada de todas las sensibilidades propioceptivas en tres o cuatro miembros</p>	<p><b>FUNCIÓN MENTAL</b></p> <p>0= Normal.</p> <p>1= Alteración del estado de ánimo aislado (no afecta a la puntuación EDSS).</p> <p>2= Deterioro mental leve.</p> <p>3= Deterioro mental moderado.</p> <p>4= Deterioro mental marcado.</p> <p>5= Demencia o síndrome cerebral crónico</p>

## Introducción

**Tabla 2.** Sistemas Funcionales de Kurtzke. Tomado de Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983 Nov; 33: 1444-1452(15)

<b>0.0</b> = Exploración neurológica normal (todos grado 0 en los SF)
<b>1.0</b> = Sin discapacidad, signos mínimos de un SF (grado 1)
<b>1.5</b> =Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un SF grado 1)
<b>2.0</b> =Discapacidad mínima en un SF (un SF grado 2, otros 0 o 1)
<b>2.5</b> =Discapacidad mínima en dos SF (dos SF grado 2, otros 1 o 0)
<b>3.0</b> =Discapacidad moderada en un SF (un SF grado 3, otros 0 o 1) o discapacidad leve en tres o cuatro SF (tres o cuatro SF grado 2, otros 0 o 1), aunque completamente ambulatorio.
<b>3.5</b> =Completamente ambulatorio, pero con discapacidad moderada en un SF (un SF grado 3) y uno o dos SF grado 2, o dos SF grado 3, o cinco SF grado 2 (otros 0 o 1).
<b>4.0</b> =Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500m.
<b>4.5</b> =Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o reposo unos 300m.
<b>5.0</b> =Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o reposo unos 200m.
<b>5.5</b> =Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o reposo unos 100m.
<b>6.0</b> =Necesidad de apoyo unilateral de forma constante o intermitente para caminar 100 m con o sin descanso.
<b>6.5</b> =Necesidad de apoyo bilateral para caminar 20m sin descanso.
<b>7.0</b> =Incapaz de caminar más de 5m aún con ayuda; esencialmente restringido a silla de ruedas, se autopropulsa y traslada solo.
<b>7.5</b> =Puede dar solamente unos pasos; restringido a silla de ruedas, precisa ayuda para trasladarse.
<b>8.0</b> =Esencialmente restringido a una cama o silla de ruedas, puede estar levantado la mayor parte del día, retiene muchas funciones de autocuidado, generalmente mantiene uso efectivo de los miembros superiores.
<b>8.5</b> =Esencialmente restringido a una cama la mayor parte del día, mantiene parcialmente el uso de los miembros superiores, retiene algunas funciones de autocuidado.
<b>9.0</b> =Paciente encamado, puede comunicarse y comer.
<b>9.5</b> =Paciente encamado, incapaz de comunicarse o comer.
<b>10</b> =Fallecimiento debido a EM

**Tabla 3.** Escala ampliada del Estado de Discapacidad de Kurtzke. Tomado de Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983 Nov; 33: 1444-1452(15)

## 7- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de EM se realiza teniendo en cuenta criterios clínicos de:

- diseminación espacial (al menos dos lesiones de distinta localización en el SNC)
- diseminación temporal (dos o más episodios de disfunción neurológica separados en el tiempo).

Con los estudios paraclínicos (LCR, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y potenciales evocados), es posible descartar otras enfermedades y así llegar a un diagnóstico de certeza de EM.

Los criterios más utilizados han sido los establecidos por el comité presidido por Poser en 1983(16). En ellos se evalúan los datos clínicos y paraclínicos y define los aspectos que desarrolla: brote, remisión, evidencia clínica y paraclínica, exclusiones, lesiones separadas y apoyo de laboratorio.

Los criterios de Poser clasifican a los pacientes en cuatro grados de certeza diagnóstica: Definida o probable por la clínica y definida o probable con apoyo de laboratorio. Tabla 4

Estos criterios van a permitir un diagnóstico muy certero, pero tardío. Para evitar esta demora, se han propuesto modificaciones de dichos criterios para intentar llegar lo antes posible al diagnóstico de EM.

En 2001 un comité de expertos presidido por McDonald propuso nuevos criterios, donde se valoraba fundamentalmente los hallazgos en resonancia magnética (RM) y con los que se ha conseguido adelantar el diagnóstico de

## Introducción

forma significativa y definir de forma más precisa las formas primarias progresivas(17).

En estos nuevos criterios se recomienda dejar de usar las denominaciones de EM clínicamente definidas, EM probable, para usar EM, no es EM o posible EM. (4)

En el 2005 se realiza una reevaluación de los criterios de McDonald, para intentar simplificar y acelerar el diagnóstico sin perder sensibilidad ni especificidad(18).

En esta revisión se considera que se diagnostica EM cuando se cumplen:

- Criterios de RM para lesiones cerebrales y diseminación en el espacio (tres de los siguientes):
  - Lesión realzada con gadolinio o 9 lesiones hiperintensas de T2 si ninguna capta contraste.
  - Al menos una lesión infratentorial.
  - Al menos una lesión yuxtacortical.
  - Al menos tres lesiones periventriculares.
- Criterios de RM de diseminación en el tiempo
  - Detección de lesiones de realce con gadolinio al menos tres meses después del primer evento clínico.
  - Detección de una nueva lesión en T2.(4)

En 2010, nuevas evidencias y de consenso, dieron lugar a una nueva revisión de los criterios diagnósticos de McDonald. En esta revisión, se simplificó el uso de la imagen para la demostración de la difusión de las lesiones del sistema nervioso central en el espacio y en el tiempo, llegando en

algunas circunstancias dicha difusión a poder ser establecida en una sola exploración. Con esto se simplifican los criterios, conservando su sensibilidad y especificidad diagnóstica, frente a su aplicabilidad en toda la población, permitiendo un diagnóstico más precoz y más uniforme y de uso generalizado.

Si se cumplen los criterios y no hay mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es "EM"; si hay sospecha clínica, pero los criterios no quedan totalmente cubiertos, el diagnóstico es " posible EM " y si surge otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico es " no EM. "(19) Tabla 5

Categoría	Brotos	Evidencia clínica	Evidencia Paraclínica	LCR IgG/BO
<b>EM Clínicamente Definida</b>				
EMCD A1	2	2		
EMCD A2	2	1	y 1	
<b>EM Definida con Apoyo de Laboratorio</b>				
EMDAL B1	2	1	o 1	+
EMDAL B2	1	2		+
EMDAL B3	1	1	y 1	+
<b>EM Clínicamente Probable</b>				
EMCP C1	2	1		
EMCP C2	1	2		
EMCP C3	1	1	y 1	
<b>EM Probable con Apoyo de Laboratorio</b>				
EMPAL D1	2			+

**Tabla 4.** Criterios diagnósticos de Poser. Tomado de Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227-231.(16)

## Introducción

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
<p>≥2 ataques<sup>a</sup>: Evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones, o, evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior<sup>b</sup>.</p>	<p>Ninguno<sup>c</sup> La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM.</p>
<p>≥2 ataques<sup>a</sup>: Evidencia clínica objetiva de 1 lesión</p>	<p>Diseminación en espacio demostrada por:                      &gt; ≥1 lesión T2 en por lo menos dos de 4 áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); O                      &gt; Se espera otro ataque<sup>a</sup> clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC</p>
<p>1 ataque<sup>a</sup>: Evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones</p>	<p>Diseminación en tiempo demostrada por:                      &gt; Presentación simultánea de lesiones asintomáticas que realzan y que no realzan con gadolínico, en cualquier momento; O                      Una nueva lesión(es) en T2 y/o demostradas con contrastes en la RM de seguimiento, independiente de su momento, con referencia a un análisis basal; o                      Se espera un segundo ataque<sup>a</sup> clínico</p>
<p>1 ataque<sup>a</sup>: Evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)</p>	<p>Diseminación en espacio y en el tiempo demostrada por:                      Para DIS:                      &gt; ≥1 lesión T2 en por lo menos 2 de 4 áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal)<sup>d</sup>; o Se espera otro ataque<sup>a</sup> clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC                      y Para DIT:                      &gt; Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; O                      &gt; Una nueva lesión(es) en T2 y/o demostradas con contrastes en la RM de seguimiento, independiente de su momento, con referencia a un análisis basal; O                      &gt; Se espera un segundo ataque clínico</p>
<p>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)</p>	<p>Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) y por lo menos 2 de estos 3 criterios:                      &gt; Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basada en ≥1 lesión T2 en las regiones características de EM (periventricular, juxtacortical o infratentorial);                      &gt; Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basada en ≥2 lesiones T2 en la médula;                      &gt; LCR positivo (evidencia de bandas oligoclonales y/o índice de IgG elevado)</p>

<sup>a</sup> Un ataque (recaída; exacerbación) se define como eventos típicos dichos por el paciente u observados objetivamente, como un evento desmielinizante

inflamatorio agudo en el SN, actual o histórico, con una duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. Esto deberá ser documentado por un examen neurológico actual, pero algunos eventos históricos con síntomas y evolución característicos para EM, no pueden ser documentados por una exploración neurológica objetiva, pueden proporcionar evidencia razonable de un evento desmielinizante anterior. Síntomas paroxísticos que se refieran (históricos o actuales) deberán, no obstante, consistir en múltiples episodios que duren no menos de 24 horas. Antes de poder dar un diagnóstico definitivo de EM, al menos un ataque de ser corroborado por hallazgos en el examen neurológico, potenciales evocados visuales en pacientes que presentan una alteración visual previa o una imagen de RMN concordante con un área de desmielinización del SNC implicado en los síntomas neurológicos reportados históricamente.

<sup>b</sup>El diagnóstico clínico basado en los hallazgos clínicos objetivos para 2 ataques es más seguro. Evidencia histórica razonable de 1 ataque pasado: en ausencia de hallazgos neurológicos objetivos documentados, se pueden incluir eventos históricos con síntomas y características de evolución de un evento desmielinizante inflamatorio previo; al menos 1 ataque, sin embargo, debe ser apoyado por hallazgos objetivos.

<sup>c</sup>No se requieren test adicionales. No obstante, es deseable que para cualquier diagnóstico de EM se haga con acceso a imagen basada en estos criterios. Si la imagen u otros test (por ejemplo, LCR) se llevan a cabo y son negativos, se debe extremar la precaución, antes de hacer el diagnóstico de EM, y deben ser consideradas otras alternativas diagnósticas. No debe haber una mejor explicación para la presentación clínica, y la evidencia objetiva debe estar presente para apoyar el diagnóstico de EM.

<sup>d</sup>Lesiones que realcen con gadolinio no se requieren, lesiones sintomáticas quedan excluidas del examen en sujetos con síndromes troncoencefálicos o medulares.

EM=esclerosis múltiple; SNC=sistema nervioso central; RMN=resonancia magnética nuclear; DIS= diseminación en el espacio; DIT=diseminación en el tiempo; EMPP=esclerosis múltiple primaria progresiva; LCR= líquido cefalorraquídeo; IgG= inmunoglobulina G

**Tabla 5.** Criterios diagnósticos de McDonald. Revisión 2010. Tomado de Polman CH, Reingold SC, Banwell BI, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302(17).(19)

## *Introducción*

### *Diagnóstico diferencial*

Deberemos de dudar del diagnóstico de EM si (4):

- Si no existen alteraciones visuales ni oculomotoras
- Si hay ausencia completa de alteraciones sensitivas y esfinterianas
- Si existe un curso progresivo en pacientes jóvenes
- Si todos los hallazgos clínicos pueden explicarse por una lesión única
- Si el LCR es normal o
- En presencia de elevaciones anormalmente altas del número de células (en particular, polimorfonucleares), o de las proteínas totales, y en ausencia de BOC o de lesiones en la RM de cráneo y columna cervical(20).

Dentro del diagnóstico diferencial de la EM entran numerosos procesos:

- Enfermedades genéticas
- Enfermedades infecciosas virales
- Enfermedades inflamatorias no infecciosas
- Enfermedades vasculares
- Patología estructural
- Enfermedades psiquiátricas

Para realizar un adecuado diagnóstico diferencial es aconsejado un determinado número de pruebas complementarias como:

- Análisis de sangre y orina.

- Determinación de HLA.
- Análisis de LCR con bandas oligoclonales y lactato
- Potenciales evocados multimodales.
- Resonancia magnética.
- Estudio de ADN.
- Electroneurografía-electromiografía.
- Estudio urodinámico, neurooftalmológico y neuropsicológico.

## 8- TRATAMIENTO

La mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos en la patogenia de la EM ha permitido el desarrollo de terapias con base inmunológica. Los objetivos de estas inmunoterapias comprenden

- a) tratamiento del brote agudo
- b) tratamiento para modificar la historia natural de la enfermedad.

Para el tratamiento de los brotes se considera de elección el tratamiento con altas dosis de metilprednisolona intravenosa.

El tratamiento de fondo, para modificar la historia natural de la enfermedad, se ha ido desarrollando, aplicando los conocimientos derivados del esquema patogénico descrito en la introducción, de manera que la actividad lesional en la EM se podría mejorar cuanto más pronto se interfiera con los mecanismos patogénicos: la presentación antigénica, la activación de células T, la regulación de subpoblaciones de linfocitos T colaboradores, la migración a través de la barrera hematoencefálica (BHE), la destrucción mielínica-axonal y

## Introducción

los procesos finales de reparación y remielinización.

En las últimas dos décadas, el tratamiento de la EM ha experimentado un cambio radical, a partir de la introducción del interferón beta (IFNB), medicamento que de manera clara y reproducible demostró por primera vez que era posible modificar favorablemente el curso de esta enfermedad. Actualmente, los tratamientos aprobados para la EM en España son 3 IFNBs, acetato de glatirámero (AG), azatioprina, mitoxantrona, natalizumab y fingolimod.

Los tratamientos utilizados para modificar el curso de la EM, son:

- Inmunomoduladores: interferones, acetato de glatirámero
- Inmunosupresores: azatioprina, mitoxantrona, natalizumab, fingolimod, ciclofosfamida, alemtuzumab, rituximab, olecrizumab, daclizumab, teriflunomida, laquinimod, BG12, trasplante autólogo de médula ósea

La utilización del tratamiento, será según el momento evolutivo en el que se encuentre el paciente con EM:

- **Síndrome clínico aislado:** Si riesgo de conversión a EMCD (criterios de McDonald): Están registrados en Europa los tratamientos: IFN beta 1-a im (Avonex®), IFN beta 1-b sc (Betaferón®), IFN beta 1-a sc (Rebif®) y acetato de glatirámero (Copaxone®), que también ha demostrado ser eficaz en este grupo de pacientes.

- **Formas RR:** Tratamiento con IFN beta (IFN beta 1-a im (Avonex®), IFN beta 1-a sc (Rebif®), IFN beta 1-b (Betaferón®)] o con Acetato de glatirámico (Copaxone®)
- Casos de inicio agresivo: fingolimod o natalizumab
- Ineficacia de tratamiento inicial: Fingolimod, natalizumab, mitoxantrona (usada raramente en la actualidad)
- **Formas SP y PR:** Si hay actividad de la enfermedad (brotes, RMN): IFN beta 1-a sc (Rebif ®) o IFN beta 1-b (Betaferón ®), Si no hay respuesta podrían utilizarse: natalizumab (Tysabri®) o mitoxantrona (usada raramente en la actualidad)
- **Formas PP:** No hay tratamientos aprobados para modificar su curso.

En general, en el tratamiento de la EM se ha usado una estrategia secuencial, en la que se prueba un tratamiento tras otro, suspendiendo el previo. Los tratamientos combinados de varios fármacos que tengan diferentes mecanismos de acción pueden ser mucho más eficaces a largo plazo que los tratamientos aislados.

Los tratamientos neuroprotectores podrían ser beneficiosos en la EM, a la vista del proceso neurodegenerativo que produciría el daño axonal desde fases tempranas de la enfermedad. A pesar de los avances en el tratamiento de la EM, los agentes disponibles en la actualidad actúan fundamentalmente sobre los aspectos inflamatorios de la enfermedad y siguen sin tener un claro impacto sobre la progresión de la discapacidad, que está relacionada con el daño tisular a la mielina y al axón. La remielinización terapéutica podría alcanzarse

## *Introducción*

mediante el aumento de la reparación endógena o mediante el trasplante de células remielinizantes exógenas. La investigación básica ha dirigido sus esfuerzos a investigar la posibilidad de inducir la reparación de la mielina utilizando diversos factores de crecimiento (factor de crecimiento I afín a la insulina, PDGF), neuroprotectores como el eliprodil (un agonista de los receptores  $\sigma$ ), anticuerpos bloqueantes de moléculas que impiden la remielinización como anticuerpos contra el nogo-A, contra el Lingo-1, con el que se están realizando ensayos clínicos con buenos resultados iniciales (21) sobre la neurodegeneración; o trasplantando oligodendrocitos que formarían nueva mielina. El trasplante de células madre autólogas, de origen mesenquimal (MSC), obtenidas de la médula ósea o de la grasa, en pacientes de EM podría llegar a ser una buena estrategia terapéutica. En principio, aunque las células trasplantadas no consiguen transdiferenciarse en neuronas, es posible que esta estrategia terapéutica induzca cambios inmunológicos, que favorecerían la modulación del sistema inmune y promoverían los mecanismos de regeneración e incluso de neurogénesis que permanecen presentes en el SNC adulto (22).

## B. TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA

### 1. DEFINICIÓN

La tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography- OCT) es una técnica no invasiva, con la que se puede realizar una imagen del corte transversal de estructuras internas de tejidos biológicos(23).

La OCT se fundamenta en el principio de óptica conocido como *interferometría* (su inventor fue Albert Michelson,-Premio Nóbel de Física en 1907) (24), un principio análogo al ultrasonido, pero que en lugar de ondas acústicas utiliza ondas de luz. Esta técnica permite medir estructuras y distancias en la escala de 8 a 10 micras ( $\mu\text{m}$ ), en contraste con la escala de 100  $\mu\text{m}$  característica del ultrasonido (25, 26). En los sistemas de dominio temporal (TD-OCT), la resolución axial y transversal es de 10 y 20  $\mu\text{m}$  respectivamente, siendo de 5 y 7 en los tomógrafos de dominio espectral, como el Cirrus-HD(27, 28). Se ha verificado que las medidas que obtienen ambos sistemas, se corresponden con los grosores de cortes histológicos(25, 26)

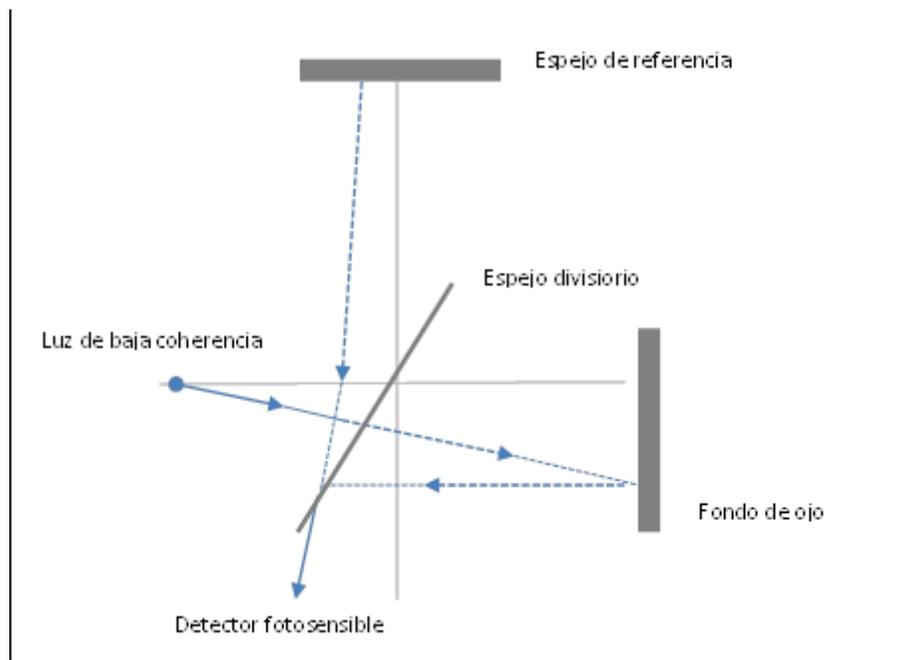
### 2. FUNDAMENTO TÉCNICO DE LA OCT

La parte fundamental del tomógrafo de coherencia óptica la constituye el interferómetro de Michelson y un láser de diodo hiperluminiscente. El láser de diodo, por medio de una fibra óptica, emite un haz de luz coherente con una longitud de onda cercana al infrarrojo, de 820 a 840 nm. Este tipo de luz tiene la característica de que es poco absorbida por los tejidos en que se proyecta.

## Introducción

El haz de luz coherente es dirigido hacia un espejo divisorio que lo refleja parcialmente, dividiéndolo en dos haces con idéntica longitud de onda, el primero es el haz de referencia y el segundo el haz de exploración. Este último es el que se proyecta sobre las estructuras retinianas y se reflejará con diferente retraso condicionado por la distancia a que se encuentran y por la diferente reflectividad de estos tejidos. El haz de referencia se dirige desde el espejo divisorio hacia un espejo de referencia, que varía su posición en función del haz de exploración con la finalidad de igualar ambos haces (Fig. 1).

Estos dos haces se reúnen a nivel del espejo divisorio y regresan nuevamente a la fibra óptica recombinándose en un detector fotosensible. El detector mide la potencia de ambos haces de luz y por tanto los dos retrasos, el sufrido por el haz de exploración tras actuar en el tejido explorado, y el retraso inducido artificialmente por el espejo en el haz de referencia.



**Figura 5.** Esquema de funcionamiento del interferómetro de Michelson

La OCT tipo Time-Domain (TD-OCT Stratus; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, EE.UU.) utiliza un láser de 800 nm para explorar un solo punto en un tiempo (400 escáneres axiales por segundo) con una resolución de 10  $\mu\text{m}$ , por lo que tarda cierto tiempo en obtener la imagen seccional del tejido que atraviesa; es prácticamente imposible obtener una imagen tridimensional.

En la OCT tipo Spectral-Domain (SD-OCT Cirrus; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, EEUU y 3D OCT-1000 (Topcon, Inc., Tokio, Japón) en cambio, los haces luminosos que regresan desde el tejido y desde el espejo de referencia se combinan en el detector, un espectrómetro resuelve las interferencias de las diferentes profundidades simultáneamente, usando una transformación de Fourier. Esta tecnología permite al SD-OCT obtener imágenes de la retina unas 50 veces más rápido que el TD-OCT (18.000-27.000 escáneres axiales por segundo). Esta mayor rapidez permite obtener imágenes tridimensionales con una superficie mayor de escaneo, asegurando que el área problema queda incluida. (29)

Las imágenes se van a obtener en una escala de colores, que representan la magnitud de retrodispersión de la luz desde los tejidos situados a las distintas profundidades de la retina. Cuando hay un bloqueo total o parcial al paso de la luz, se expresará con el espectro blanco-rojo y cuando hay poca o nula resistencia al paso de la luz aparecerá representado por banda de colores negro-azul(26).

La OCT es una técnica que se aplica hoy en día en el campo de la medicina en especialidades como cardiología, dermatología y por supuesto en oftalmología, donde su aplicación en el estudio de la retina ha supuesto un importante avance para el estudio de la patología a dicho nivel.

### 3. UTILIDAD DE LA OCT EN PATOLOGÍA RETINIANA

La OCT tiene la capacidad de dar información, sobre la patología interna de la retina, que no puede ser obtenida mediante ningún otro medio diagnóstico oftalmológico, además tiene la posibilidad de detectar alteraciones antes de que aparezcan signos clínicos o síntomas visuales(30).

Se trata de un método de exploración in vivo de forma cualitativa y cuantitativa del adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), la cabeza del nervio óptico (CNO) y la mácula(31).

Dentro de las distintas patologías en las que el estudio con OCT ha demostrado ser útil están: el glaucoma, la degeneración macular por la edad, la retinopatía serosa central, el edema macular, líquido subretiniano, membranas epirretinianas, síndromes de tracción vítreo-macular, agujeros maculares, retinopatía solar, pliegues coroideos y retinosquiasis ligada al cromosoma X entre otros(30).

Además ha resultado de gran utilidad, en los casos de neuritis óptica (NO), tanto de forma aislada, como síntoma de la Esclerosis Múltiple.

Las imágenes obtenidas por OCT, se aproximan a las imágenes de “histología in vivo” (24) Figura 10.

### 4. ANATOMÍA IN VIVO DE LA RETINA

La retina es la túnica interna de la pared del ojo y constituye su capa funcional, es decir la que convierte la energía luminosa del espectro visible en energía nerviosa.

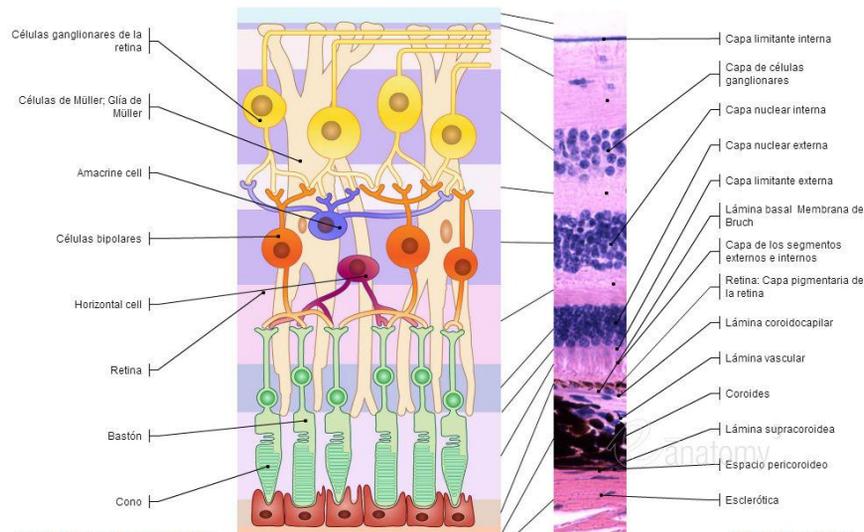
La citoarquitectura de la retina fue descrita ya por Cajal a finales del siglo XIX.

La retina está compuesta por diez capas:

- Capa I o capa pigmentaria: es la externa, y consta de una sola fila de células cúbicas con prolongaciones que introducen entre los conos y los bastones. Elaboran un pigmento, la melanina, que absorbe el rayo luminoso e impide que se refleje.
- Capa II o capa de los conos y bastones: en dicha capa se encuentran los segmentos externos de los conos y los bastones. Los bastones son muy sensibles a los rayos luminosos pero no discernen los colores (visión escotópica). Los conos en cambio, son poco sensibles, pero distinguen los colores (visión fotópica). Hay unos 120 millones de bastones y seis o siete millones de conos, de los cuales unos cien mil se concentran en un punto del polo posterior de la retina, que es la fovea (zona central de la mácula) y punto de mayor agudeza visual.
- Capa III o capa limitante externa: formada por los complejos de unión entre los fotorreceptores y las células de Müller.
- Capa IV o capa granulosa externa o capa nuclear externa: constituida por los somas con los núcleos de las células neuroepiteliales (conos y bastones).
- Capa V o capa plexiforme externa: capa integrada por las sinapsis entre los fotorreceptores, las neuronas bipolares y las neuronas horizontales.
- Capa VI o capa granulosa interna o capa nuclear interna: en ella se encuentran los somas con los núcleos de las células bipolares así como los de las neuronas horizontales, de las células amacrinas y de las células de Müller.

## Introducción

- Capa VII o capa plexiforme interna: en ella se encuentran las sinápsis entre las neuronas bipolares, las ganglionares y las células amacrinas.
- Capa VIII o capa de las células ganglionares: en esta capa se hallan los somas de las neuronas ganglionares (equivalentes de las segundas neuronas de otras vías sensitivas).
- Capa IX o capa de fibras nerviosas: formada por los axones de las neuronas ganglionares que caminando por la superficie interna de la retina, van en busca de la papila para formar el nervio óptico. En la retina son fibras amielínicas, se proveen de la vaina de mielina en el momento en que atraviesan la esclerótica para formar el nervio óptico.
- Capa X o capa limitante interna: es la más profunda y está constituida por los pies de la células de Müller y por la lámina basal(32).

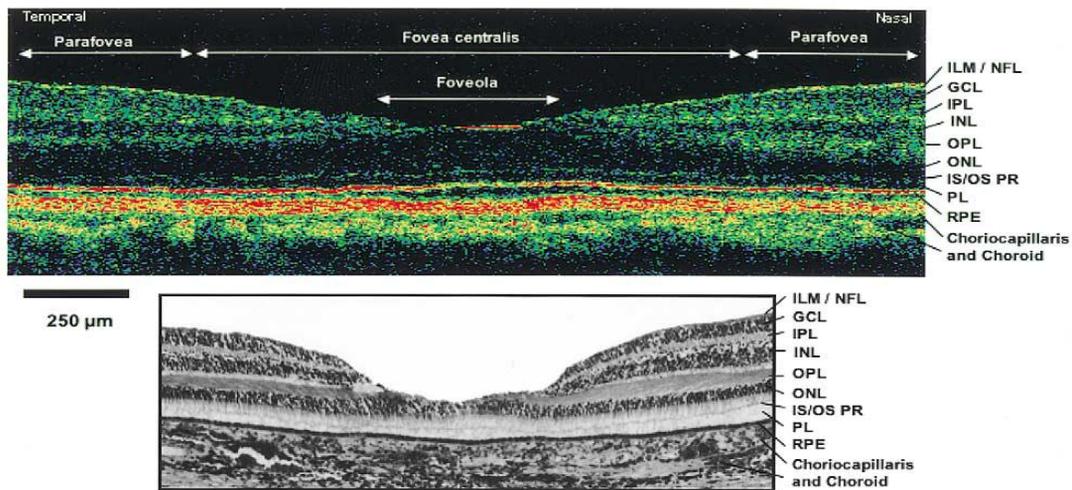


**Figura 6.** Estructura esquemática e histológica de la anatomía de la retina(33).

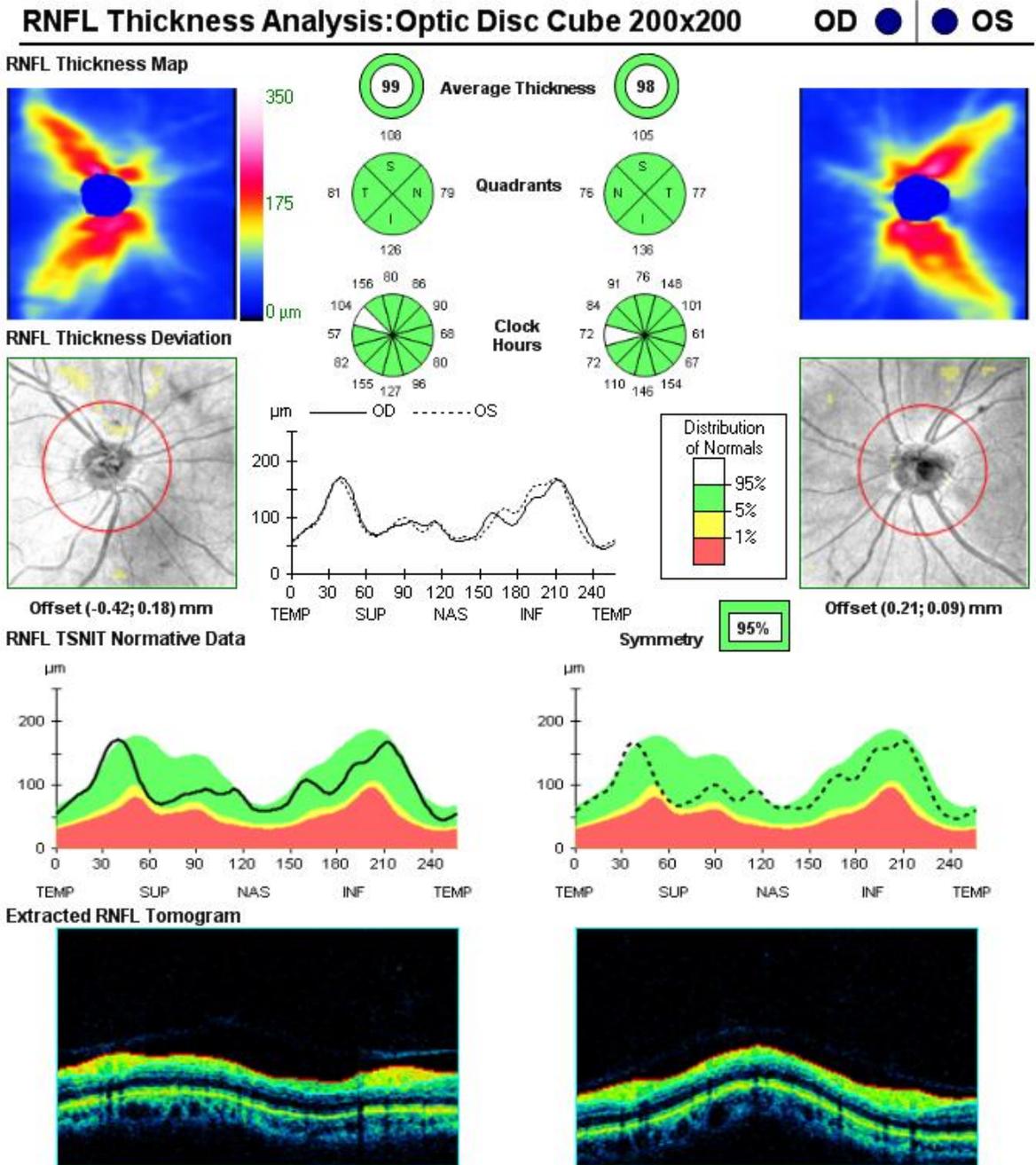
En una OCT realizada sobre una retina normal, la capa de fibras nerviosas (CFNR-NFL) y epitelio pigmentario (EPR) son las capas anatómicas

con más alta reflectividad y estarán representados por colores calientes rojo-naranja. Las capas retinianas medias tienen una reflectividad media y el color predominante es el verde. Los fotorreceptores ubicados justamente por encima del EPR tienen una reflectividad baja. Las estructuras con alta reflectividad anómala incluyen áreas con densa pigmentación, tejido cicatricial, neovascularización y exudados duros(34).

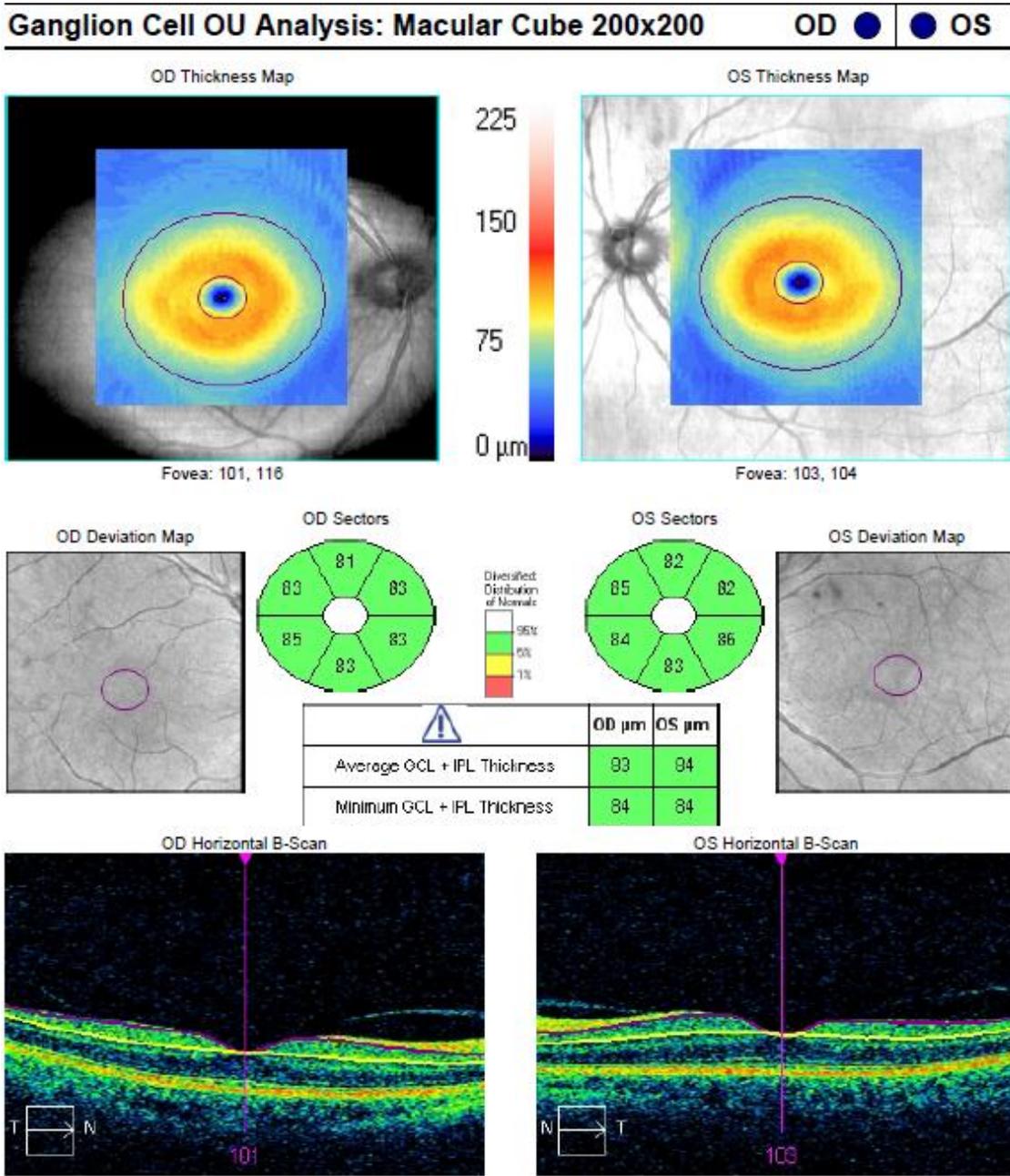
Es conocido que el espesor de la capa de fibras de la retina es mayor en las porciones superior e inferior del disco óptico y menor en las regiones nasales y temporales. La OCT va a analizar de forma automática los datos obtenidos y los comparará con una base de datos, y de este modo puede identificar adelgazamientos generales de la capa o defectos focales(35).



**Figura 7.** (Arriba) Imagen de ultra-alta resolución con OCT de mácula normal .(Abajo) Sección histopatológica a través de la macula normal. GCL-capa de células ganglionares. ILM-membrana limitante interna. INL-capa nuclear interna; IPL-capa plexiforme interna; IS-segmentos de fotorreceptores internos; NFL-capa de fibras nerviosas; ONL-capa nuclear externa; OPL-capa plexiforme externa; OS-segmento fotorreceptor externo; RPE-pigmento retiniano (24)



**Figura 8.** Estudio del disco del nervio óptico con OCT. Análisis normal del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).



**Figura 9.** Estudio de la mácula con OCT. Análisis normal del grosor de la capa de células ganglionares con OCT.

## 5. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EM

La neuritis óptica es el primer síntoma en el 20% de los pacientes afectados de EM. Las células ganglionares de la retina, son la primera neurona de la vía visual y sus axones, todavía amielínicos, constituyen el 82% aproximadamente del espesor de CFNR y el 18% restante está formado por la glía (36).

Desde el primer estudio de OCT en la neuritis óptica, publicado por Parisi et al. en 1999, y todos los posteriores estudios realizados, han confirmado el adelgazamiento de la CFNR después de una neuritis óptica, tanto en pacientes con EM como en aquellos sin EM(35).

En 2010 se realizó un metaanálisis con los estudios publicados hasta la fecha y concluyen que la CFNR está adelgazada en los pacientes con EM que han padecido una neuritis óptica, frente a los controles sanos y frente a los pacientes con historia de EM que no han padecido NO. Así mismo también se encuentra adelgazada en los pacientes con EM sin NO frente a los controles sanos(37).

Además del adelgazamiento de la CFNR, se puede determinar el volumen macular. La mácula está formada por las células ganglionares principalmente, por lo que la medida del volumen macular, informa si la pérdida axonal (adelgazamiento de la CFNR) va asociada a degeneración neuronal en sí (35).

Hay estudios que sugieren que el adelgazamiento de la capa de células ganglionares (CCG), puede ser una medida más real para la detección de anomalías en la EM, que el adelgazamiento de la CFNR(38).

En la fase aguda de la neuritis óptica anterior, las mediciones de la CFNR peripapilar pueden desestimar la verdadera cantidad de daño axonal debido al edema. Se postula que el análisis de la CCG podría detectar la verdadera

pérdida neuronal antes de la resolución del edema en las neuritis ópticas anteriores(39).

La pérdida axonal de forma progresiva en OCT puede ser indicador de un cambio en la terapia o de la necesidad de más estudios de imagen.(40)

Diferentes estudios han demostrado que en los pacientes con EM remitente-recurrente en los ojos que no han presentado inflamación evidente, sí presentaron adelgazamiento en la CFNR y en la CCG, así como en pacientes con SCA(41), lo que apoya la necesidad de neuroprotección, además de la supresión de las respuestas autominmunes y de inflamación.(42)

	N	Tipo de EM	Grupo control	TIPO de OCT	Análisis OCT	Conclusiones
<b>Costello F. et al. (2008) (43)</b>	78	EM	*Estudio prospectivo	Stratus version 3; OCT 4	CFNR Diferencia interocular	Cuadrante Temporal el más afectado
<b>Oberwahr enbrock T. et al. (2012) (44)</b>	414	EM	94	SD-OCT	CFNR Volumen macular total	Mayor reducción de CFNR y volumen macular total en pacientes de EM con NO previa. Patrones diferentes según el tipo de EM.
<b>González-López et al. (2014) (45)</b>	70 (140 Ojos)	EMRR	70	Cirrus OCT Spectralis OCT	CFNR CCG-CPI	CCG mayor sensibilidad que el t-CFNR
<b>Huang-Link YM. et al. (2015) (46)</b>	36	25 EMRR 11 EM benigna	34	Spectral OCT	CCG CFNR	CCG y CFNR adelgazadas en ojos con y sin neuritis óptica. Más en los casos de EMRR que en los casos EM-benigna**

## Introducción

<b>Soufi G. et al. (2015) (47)</b>	31	EM definida	31	SD-OCT imaging 3D OCT-2000	CCG CFNR	Adelgazamiento marcado de CFNR y CCG respecto a los controles, independientemente de tener o no historia de NO
<b>Outteryck O. et al. (2015) (48)</b>	110 NMO	EM NMO	75	SD-OCT	CFNR Volumen macular	Mayor pérdida axonal en los ojos de los pacientes EM. Mayor en el cuadrante temporal.
<b>Soler Garcia A. et al. (2015) (49)</b>	62	EMRR EMPS	12	Stratus OCT	CFNR Grosor macular	Disminución significativa del grosor CFNR respecto a los controles. Disminución significativa solo en cuadrante temporal si no habían tenido NO.
<b>Maghzi AH. et al. (2015) (50)</b>	43	EMRR	*estudio prospectivo	TD Stratus OCT	CFNR Volumen macular	Importante pérdida de CFNR se observó en estadios iniciales de la enfermedad.

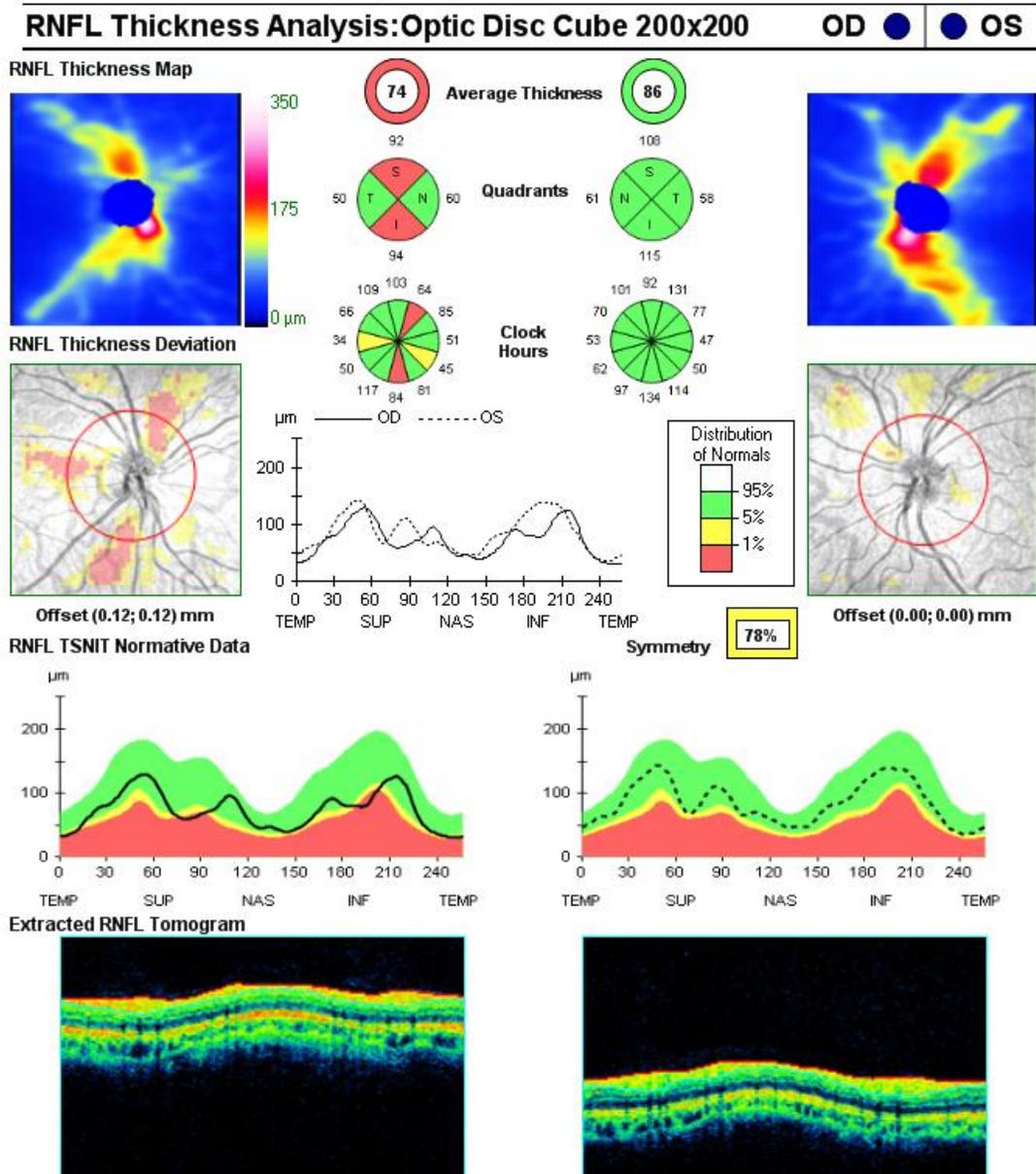
**Tabla 6** Estudios de OCT en paciente con EM. Desglose de las características y principales conclusiones de los mismos. EMRR= esclerosis múltiple remitente-recurrente. EMPS= esclerosis múltiple primaria secundaria. NMO= neuromielitis óptica. CCG-CPI=capa de células ganglionares-capa plexiforme interna. CFNR=Capa de fibras nerviosas de la retina. SD-OCT= Spectral-Domain-OCT. t-CFNR=cuadrante temporal de la CFNR. NO= neuritis óptica. \*\*EM con EDSS <3 y >15 de evolución(51)

Actualmente la OCT se ha convertido en esencial para evaluar la integridad axonal/neuronal, para evaluar la progresión de la enfermedad en la vía visual aferente y para predecir la recuperación visual después de la cirugía en neuropatías ópticas de compresión. Además los análisis con OCT son considerados un potente biomarcador de la neurodegeneración y una medida de resultado prometedor para ensayos neuroprotectores en la esclerosis

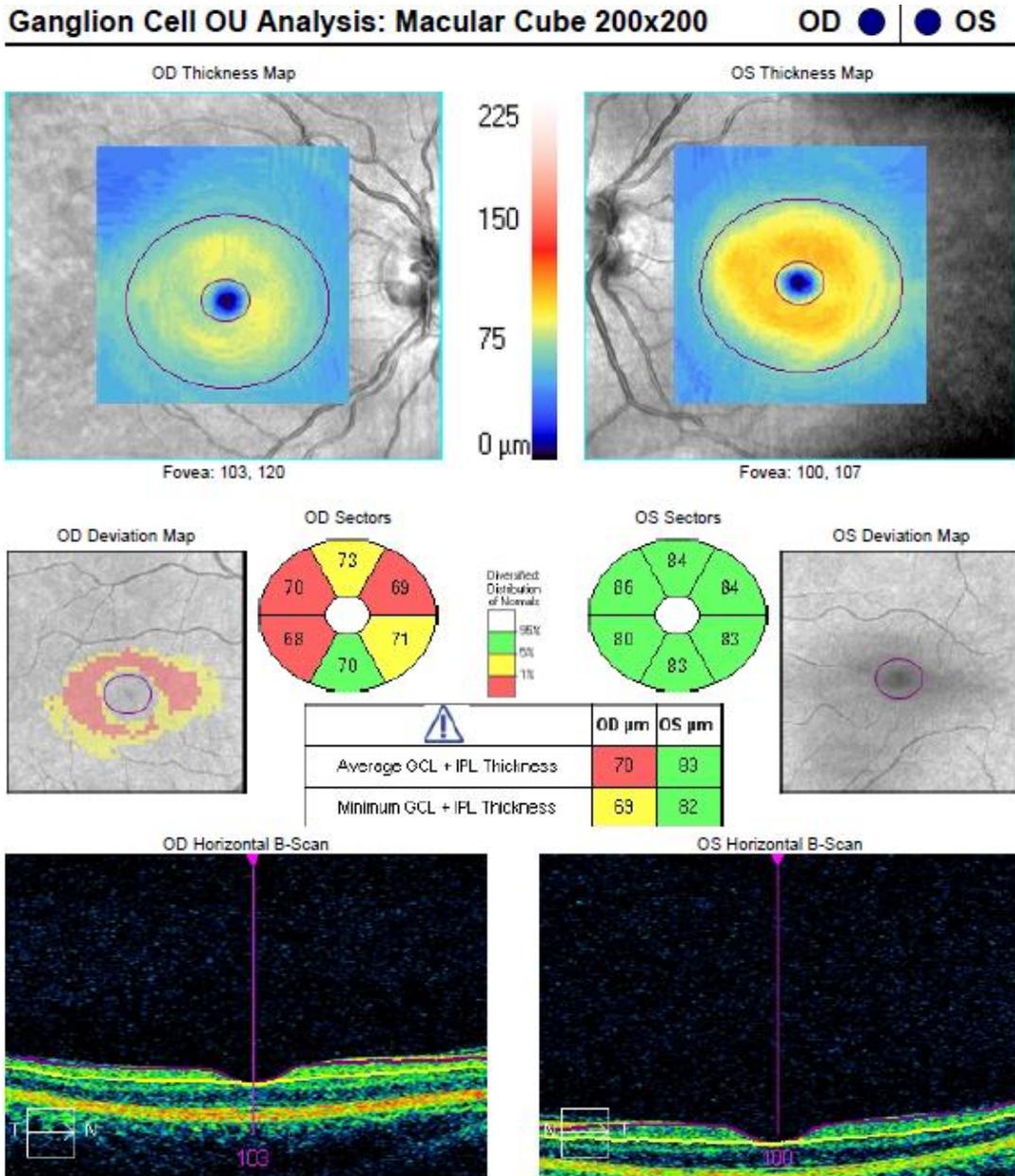
múltiple. Actualmente, la tecnología de dominio espectral-OCT (SD-OCT) permite la cuantificación de las capas individuales de la retina. La investigación sobre la capa de células ganglionares se ha convertido en una de las herramientas más útiles desde una perspectiva de neuro-oftalmológica. Tiene una alta correlación con la perimetría, es predictiva de la progresión futura y es un muy sensible y específica de varias patologías neuro-oftálmicas. Por otra parte, la mayor correlación con medidas clínicas, en comparación con la CFNR sugiere que el análisis CCG podría ser un mejor enfoque para estudiar la neurodegeneración en EM(52). En los trastornos con edema de disco óptico, tales como la neuropatía óptica isquémica, papilitis y edema de papila, la reducción en el espesor de la CFNR causada por la atrofia axonal es difícil de distinguir con la inflamación. En este contexto, y en cuando el nervio óptico está enterrado en drusas, el análisis CCG puede proporcionar información más precisa que el análisis de la CFNR y podría ser un indicador estructural de la pérdida neuronal irreversible de forma temprana. La OCT está mejorando los conocimientos en neuropatías ópticas hereditarias. Por otra parte, existe una creciente evidencia sobre el papel de la OCT como un biomarcador adyuvante de trastornos como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson(53).

La OCT es por tanto una media objetiva, no invasiva y precisa de las capas de fibras de la retina amielínicas y de las células ganglionares, cuyo análisis puede ser útil en la medida de la lesión axonal en EM(54). Son varios los estudios que coinciden en que los pacientes con EM que no han sufrido una neuritis óptica, sin embargo sí presentan alteraciones en los parámetros funcionales de análisis de la vía visual (PEV, CFNR y CCG) (21, 55-58).

El análisis de la CFNR y CCG en pacientes con EM, se ha correlacionado con la discapacidad, medida mediante escalas clínicas (EDSS), estando disminuida las medidas de OCT en los pacientes con mayor deterioro (47, 59-63).



**Figura 10.** Estudio del disco del nervio óptico con OCT en paciente con EM (neuritis óptica izquierda).



**Figura 11.** Estudio de la capa de células ganglionares con OCT en paciente con EM (neuritis óptica izquierda).

## C. POTENCIALES EVOCADOS

### 1. DEFINICION

Los potenciales evocados (PE) relacionados con el estímulo, es una técnica diagnóstica que se utiliza para la valoración de la función de algunas vías nerviosas, como la vía visual, auditiva, somatosensitiva y motora(4).

Los PE, son el producto de la sincronización de actividad en grupos neuronales o axones del sistema nervioso central (SNC) producida por la llegada de impulsos nerviosos tras la estimulación de un nervio periférico o de sus receptores. Según la modalidad del estímulo empleado, los potenciales evocados se dividen en visuales (PEV), auditivos (PEAT) y somatosensitivos (PESS). Los potenciales evocados motores (PEM) resultan de la estimulación magnética, del área motora cerebral y son el producto de la activación de un cierto número axones de las neuronas motoras piramidales corticales(64).

### 2. POTENCIALES EVOCADOS VISUALES

El potencial evocado visual es una respuesta eléctrica de la corteza cerebral, provocada por estimulaciones visuales. Los PEV exploran la integridad de la vía visual desde la mácula hasta la corteza occipital, valorando la función desde los fotorreceptores (especialmente del área central) hasta el córtex occipital, pasando por las células bipolares y las células ganglionares. Es una exploración que nos indica objetivamente el estado funcional de la vía visual, sus posibles alteraciones y los cambios evolutivos.(65)

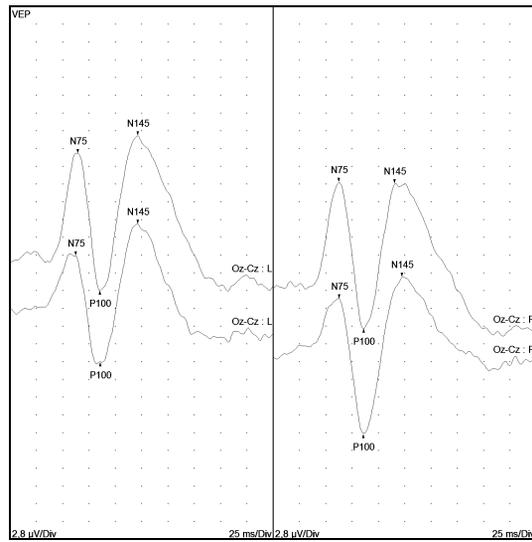


Figura 12. Potencial evocado visual normal

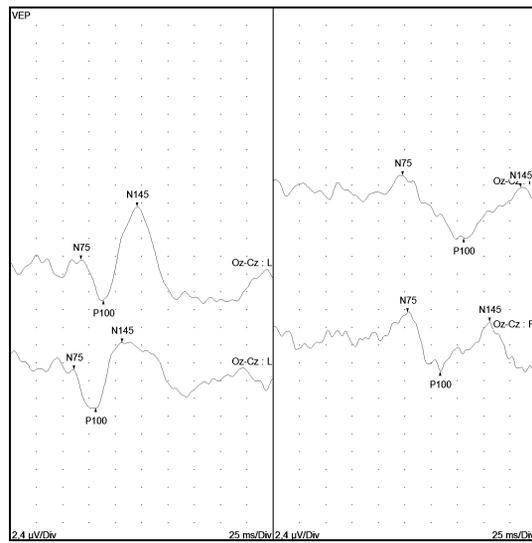


Figura 13. Potencial evocado visual alterado en el ojo derecho

### 3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO

Los potenciales evocados de tronco o de corta latencia (0 o 10ms) son potenciales de campo lejano, originados a lo largo de la vía acústica en respuesta a estímulos acústicos. Son respuestas eléctricas de la vía acústica que aparecen en los sujetos normales tras un estímulo acústico apropiado. Reflejan respuestas del nervio acústico (parte proximal-onda I y parte distal-onda II) y tronco de encéfalo (unión bulboprotuberancial-onda III), protuberancia y parte inferior del mesencéfalo (lemnisco lateral hasta tubérculo cuadrigémino posterior-colículo inferior-onda IV y V)(66)

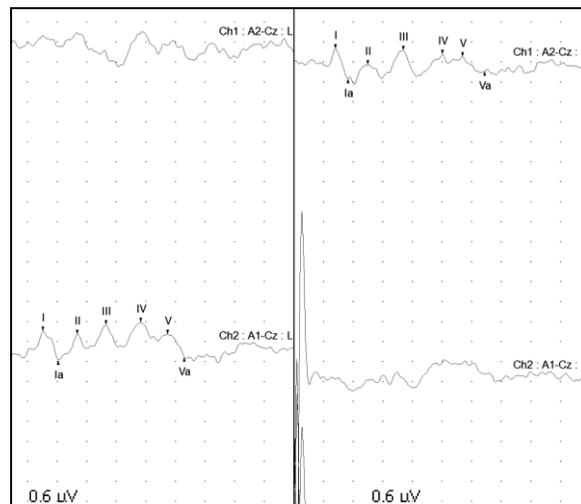


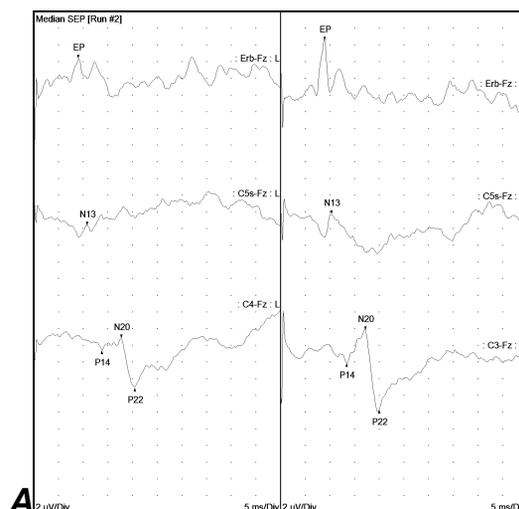
Figura 14. Potencial evocado acústico de tronco normal

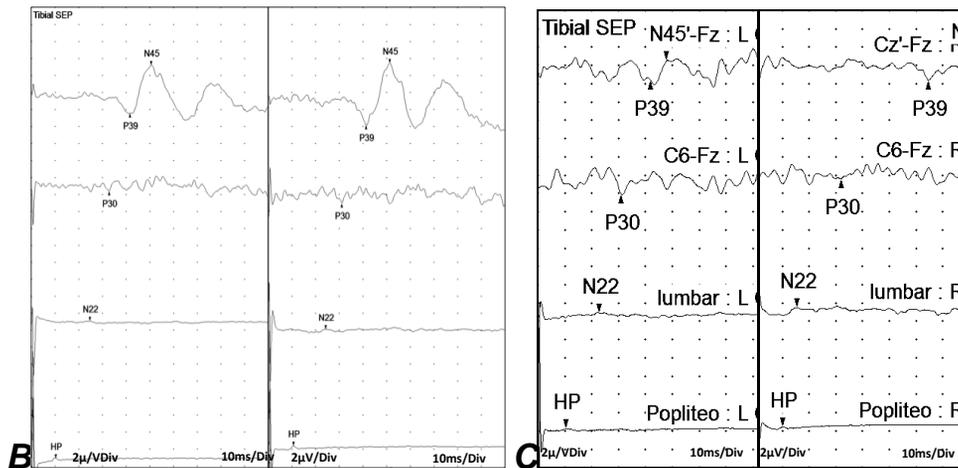
### 4. POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSITIVOS

Los potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia (<60ms) se obtienen tras la estimulación eléctrica transcutánea habitualmente aplicada sobre la piel del nervio seleccionado (N. mediano en la muñeca y N. Tibial posterior en el tobillo).

Esta estimulación eléctrica genera una secuencia de potenciales originados por la transmisión del impulso a lo largo de la vía somestésica y por la descarga de grupos neuronales en núcleos de relevo y en la corteza cerebral(67).

Con este tipo de estudio estudiaremos el sistema cordonal posterior que se inicia en los receptores cutáneos especializados de axones gruesos ( $A\alpha$  y  $A\beta$ ). Dichos axones discurren por los nervios periféricos y tienen sus neuronas de primer orden en el ganglio raquídeo posterior. El sistema cordonal posterior, aunque tiene colaterales que sinaptan en el asta posterior de la médula, el axón de sus neuronas de primer orden asciende hacia el sistema nervioso por los cordones posteriores sin decusarse, tiene su neurona de segundo orden en los núcleos de las columnas dorsales a nivel del bulbo (D Goll o Gracillis y Burdach o Cuneatus), y son los axones de estas neuronas los que cruzan la línea media para formar el lemnisco medial, que se dirigen al núcleo ventral posterior del tálamo donde tienen su neurona de tercer orden. Estos axones se dirigen al córtex , básicamente parietal, donde tienen su neurona de cuarto orden(68).





**Figura 15.** Potencial evocado somatosensitivo: A: miembros superiores normales; B: miembros inferiores normales. C: miembros inferiores patológicos (miembro inferior derecho alterado)

## 5. POTENCIALES EVOCADOS MOTORES MAGNÉTICOS

Con los potenciales evocados motores magnéticos transcraneales se consigue la estimulación de la vía piramidal, mediante la despolarización de las motoneuronas corticoespinales de forma transináptica a través de la estimulación de sus aferencias.

Se utiliza un condensador que se carga con un alto voltaje y después se descarga a través de una bobina de cobre aislado que se sostiene sobre la cabeza. Se produce entonces un campo magnético perpendicular a la bobina. Ni el cráneo ni el cuero cabelludo presentan resistencia al paso del campo magnético, de modo que penetra justo hasta el cerebro. El campo magnético alcanza 1-2T en aproximadamente 50mcs y cae a 0 en los siguientes 50mcs, de manera que consigue inducir una corriente eléctrica en las estructuras adyacentes, incluyendo el cerebro(69). Se utilizan pulsos monofásicos, lo que se refiere a la fase inicial del estímulo, que es la que se considera fisiológicamente activa, con un pico que se sucede, aproximadamente 50 mcs después del inicio. El tipo de estímulo determina la direccionalidad de la activación cerebral en bobinas focales(64). La bobina de estimulación circular

tiene un diámetro estándar de 90 mm. Esta es la bobina más efectiva para la estimulación de la corteza motora. La corriente eléctrica circula en la bobina unidireccionalmente, es decir, cuando colocamos la bobina sobre el vértex por la cara A, la corriente va a fluir en el sentido contrario al de las agujas del reloj, mientras que si es la cara B la que estamos usando, la corriente fluirá en el sentido de las agujas del reloj. Esto tiene relevancia ya que en el cerebro se va a generar un eje eléctrico en sentido opuesto al de la corriente en la bobina.

Además la corriente eléctrica cuando fluye en dirección posterior-anterior tiene más probabilidad de activar la corteza motora. Por tanto, cuando estimulamos con la cara A tendremos una probabilidad mayor de excitación del hemisferio izquierdo mientras que con la cara B se estimulará predominantemente el hemisferio derecho.

*Cálculo del tiempo de conducción central (TCC):*

- Miembros superiores: se resta a la latencia de la estimulación cortical, la latencia de la estimulación cervical.

$$\text{TCC} = \text{Latencia PEM cortical} - \text{Latencia PEM cervical}$$

- Miembros inferiores: se resta a la latencia de la estimulación cortical la latencia de la estimulación lumbar.

$$\text{TCC} = \text{Latencia PEM cortical} - \text{Latencia PEM lumbar}$$

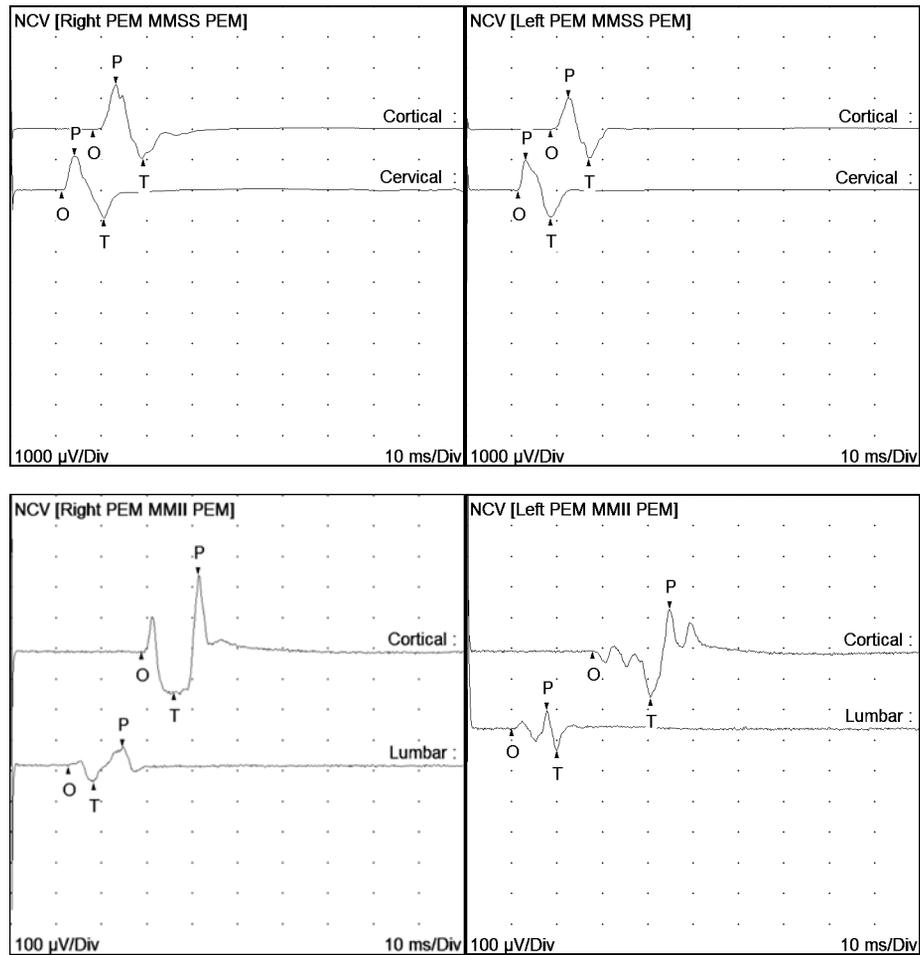
Si se había realizado estimulación lumbar mediante la onda F, el TCC se calculará con la siguiente fórmula:

$$\text{TCC} = \text{Latencia PEM cortical} - ((\text{Latencia onda F} + \text{Latencia M-1})/2)$$

## Introducción

Cálculo de la amplitud normalizada: ratio(cociente) de la amplitud del PEM cortical (PEMc) y de la amplitud del potencial de acción motor compuesto de dicho músculo (CMAP).

$$aPEM = \text{amplitud PEMc} / \text{amplitud CMAP}$$



**Figura 16.** Potencial evocado motor transcraneal para MMSS y MMII normal.

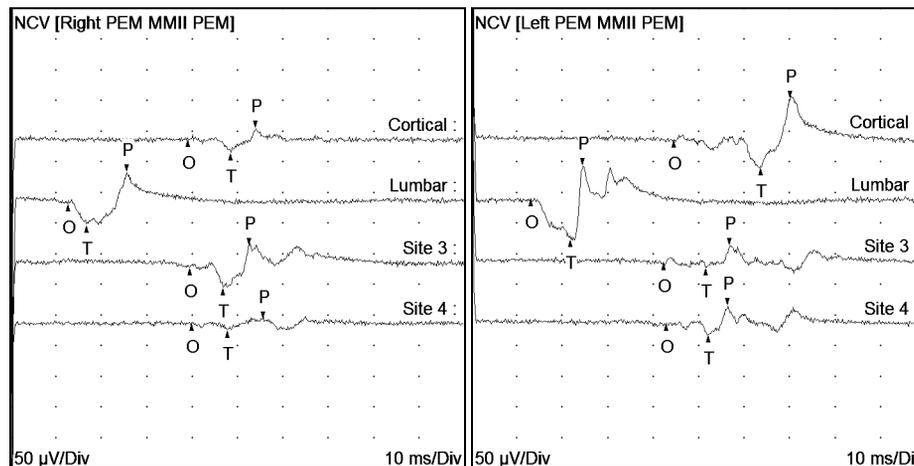


Figura 17. Potencial evocado motor transcraneal para MMII alterados

## 6. FUNDAMENTO TÉCNICO DE LOS POTENCIALES EVOCADOS

Para la realización de los PE se utilizan técnicas de filtrado y promediado de series de respuestas, métodos automáticos de análisis de señales que permiten obtener la mejor relación señal/ruido de un registro, su almacenamiento, procesamiento y análisis sobre las relaciones témporo-espaciales de determinados componentes.

Las señales serán captadas por electrodos, situados en determinadas localizaciones normalizadas del cuero cabelludo o de otras partes del cuerpo.

La colocación de los electrodos, tanto de estimulación como de registro, sobre el cuero cabelludo, espina dorsal, plexo, nervio... así como las características de los estímulos, está determinada por criterios antropométricos y técnicos específicos, definidos según normativas estandarizadas de manera internacional. Las respuestas se valoran con un grupo de normalidad, propio de cada laboratorio(70).

## Introducción

En la realización de los PE, la estimulación sensorial ha de ser(71):

- Abrupta
- Controlada y reproducible.
- Número suficientemente amplio
- Tipo específico según la vía a explorar:
  - Damero blanco y negro: en los PEV (Figura 12)
  - Click auditivo: en los PEAT (Figura 14)
  - Eléctrico: en los PESS (Figura 15)
  - Magnético: en los PEM (Figura 16)

El potencial evocado tiene una polaridad estable en tiempos fijos, en relación con el estímulo. Por tanto cuando realizamos un número elevado de estímulos y los promediamos, el potencial evocado emerge del ruido de fondo.

La relación señal-ruido de una promediación, aumenta en función de la raíz cuadrada del número de respuestas de dicha promediación.

$$S/R \text{ Señal/Ruido (Promediación)} = S/R \text{ (Entrada)} \times \sqrt{N}$$

$$N = [(S/R)_P / (S/R)_E]^2$$

Los potenciales evocados se definen en términos de amplitud y latencias.

Las **amplitudes** se designan en microvoltios ( $\mu\text{V}$ ) y pueden medirse:

- desde la línea de base al pico (estudio base-pico).
- desde el pico de una polaridad al pico siguiente de polaridad opuesta (estudio pico-pico).

Las **latencias** se refieren al intervalo de tiempo entre el estímulo sensorial dado y la aparición de la onda específica a estudiar (generalmente al pico).

En general, los retrasos en las latencias nos hablarán de alteraciones en la mielinización de las vías a estudiar, y las disminuciones de amplitud de los potenciales nos hablarán de pérdida axonal o de bloqueos de la conducción en las vías que estamos explorando.

Cualquier “noxa” que afecte a la vía nerviosa, visual, acústica, sensitiva o motora, provocando un daño en la mielinización y/o en los axones de dicha vía, va a generar alteraciones en los potenciales evocados. Las alteraciones desmielinizantes y axonales no son específicas de la EM.

Cualquier patología compresiva sobre la vía nerviosa, por ejemplo una lesión ocupante de espacio (LOE) a nivel medular o a nivel ocular retrobulbar, neuritis ópticas de etiología isquémica, infeccioso-inflamatoria, tóxico-metabólicas, degenerativas, etc, puede producir una alteración de la mielina y/o de los axones, lo que se reflejaría en una alteración en la conducción nerviosa y por tanto de las respuestas de los potenciales evocados (retraso de las latencias y/o disminución de amplitud).

Estas alteraciones se pueden ver a todos los niveles de estudio de los potenciales evocados. A nivel de los PEAT existen patologías diversas que alteran las respuestas de los potenciales como son las lesiones a nivel del tronco de encéfalo de tipo vascular, tumoral, mielinolisis pontina, sordera y/o hipoacusia neurosensoriales adquiridas o congénitas, afecciones del oído externo y medio (perforación timpánica, otitis medias o externas, etc), coma, traumatismos craneoencefálicos, etc

Ejemplos de patologías en los que se pueden ver alteraciones de los PESS y PEM son: tumores intra o extramedulares, hernias de disco, estenosis

## *Introducción*

de canal vertebral, hemorragias/hematomas medulares, malformaciones arteriovenosas, enfermedades degenerativas, tóxico-metabólicas, etc.

## *Nomenclatura de las ondas*

Las ondas se pueden denominar de dos formas habitualmente:

- Por la secuencia de su polaridad: se diferencian en
  - Negativas (N): Si tienen polaridad negativa es decir hacia arriba (ej: N2, N3, N4, etc)
  - Positivas (P): si tienen polaridad positiva es decir hacia abajo (ej: P1, P2, P3, etc)
  - Por su polaridad y su latencia: indican si son negativas o positivas y a cuantos milisegundos deben aparecer (ej: P100, N22, N75, etc)

Las nomenclaturas aceptadas de forma internacional por los distintos laboratorios son diferentes según el tipo de potencial (tabla 7):

- Para los PEV: se valora la latencia de la onda P100 (ms). Para amplitud se valora N75-P100 ( $\mu$ V).
- Para los PEAT: se valoran las ondas I, II, III, IV y V (fundamentalmente las I, III y complejo IV-V), así como el ratio V/I para la amplitud.
- Para los PESS: se valoran habitualmente mediante el modo polaridad-latencia, siendo a nivel cortical para los miembros superiores la respuesta N20 (ms) y N20-P22 ( $\mu$ V) las más empleadas y para los

miembros inferiores la respuesta P39 (ms) y P39-N45 ( $\mu\text{V}$ ) las más utilizadas(71).

- Para los PEM: se valora la latencia (ms) del potencial cortical así como el tiempo de conducción central (TCC), representada por la diferencia de latencias entre la respuesta cortical y la obtenida a nivel periférico (cervical o lumbar). La medida de la amplitud en los PEM, puede usarse base-pico o pico-pico, no obstante es más útil la utilización de una amplitud normalizada (ratio entre la amplitud cortical y la del potencial de acción motor periférico (CMAP))

	<b>PEV</b>	<b>PEAT</b>	<b>PESS</b>	<b>PEM</b>
<b>LATENCIA</b>	P100	I, III, V	N20	Cortical y TCC
<b>AMPLITUD</b>	N75-P100	V/I	N20-P22	Amplitud Cortical/amplitud CMAP

**Tabla 7.** Nomenclatura de las ondas en los potenciales evocados PEV=potencial evocado visual. PEAT= potencial evocado acústico de tronco. PESS=potencial evocado somatosensitivo. PEM= potencial evocado motor. TCC= tiempo de conducción central. CMAP=potencial de acción motor compuesto.

## 7. LOS POTENCIALES EVOCADOS EN LA EM

Los potenciales evocados han sido ampliamente utilizados en EM, por su alta sensibilidad en revelar alteraciones subclínicas de las vías sensitivas y motoras, aunque su uso clínico ha sido reducido en parte tras la introducción de la RMN. Aunque hay que señalar que esto no es siempre justificable, ya que la información que proporciona los PE, es totalmente diferente de la de la RMN,

## *Introducción*

ya que mientras que las pruebas de imagen aportan información estructural, los PE aportan información sobre la función de la vía nerviosa explorada (72).

La fisiopatología de la EM, caracterizada por desmielinización y pérdida axonal, conlleva unas anomalías en los PE como son latencias retrasadas, anomalías morfológicas y ausencia de respuestas o disminución de amplitud de las mismas. Aunque estas anomalías no son específicas para la EM, una morfología de los PE bien conservada, junto con un retraso de la latencia significativo, es sugestivo de una enfermedad desmielinizante(73).

En el año 2000, en un meta-análisis sobre el análisis de la utilidad de los potenciales evocados en el diagnóstico de EM estable, utilizando estudios con clase II de evidencia, se establece que los PEV son probablemente útiles en el diagnóstico de EM, mientras que los PESS, sin diferenciar entre miembros superiores e inferiores, únicamente pueden recomendarse como posiblemente útiles; respecto a los PEAT, no hay evidencias suficientes para recomendarlos como herramienta útil para el diagnóstico de EM. En este análisis, no se incluyeron los potenciales evocados motores.(74)

Ante un paciente con síntomas sugestivos de EM, sin valorar el tipo de síntoma, los PEV son los más útiles, para establecer el diagnóstico, por su alta sensibilidad (hasta el 85%), seguidos de los PESS de miembros inferiores (30-65%). Los PEAT (15%) son poco sensibles al igual que los PEM (20%).

El utilizar una batería de potenciales evocados, con todas las modalidades, aumenta la sensibilidad del diagnóstico de EM entre el 60 y el 85%. La especificidad de los PE, es muy limitada ya que detectan anomalías fisiopatológicas, que pueden estar causadas por diversas etiologías. Es por ésto muy importante, siempre valorarlos en su contexto clínico (74).

El papel de los PE para valorar la actividad de la enfermedad, es limitado, ya que requiere que el síntoma afecte a una de las vías que estudia el potencial

evocado. A pesar de que los PE pueden detectar implicación subclínica del sistema nervioso central, su sensibilidad para detectar las lesiones cerebrales es mucho menor en comparación con la de la RMN, salvo para la identificación de la implicación del nervio óptico. La importancia de los PE en el diagnóstico tiene mayor beneficio para confirmar un brote dudoso en paciente con síntomas vagos o transitorios.

Durante la última década el papel de los PE en la esclerosis múltiple ha estado experimentando un cambio conceptual prometedor, de manera que se está demostrando su papel más poderoso y útil para establecer el pronóstico de la enfermedad(73, 75).

	N	Tipo de EM	Potenciales empleados	Conclusión
<b>Halliday et al. (1973) (76)</b>	73	Sospechas de EM	PEV	Lesiones subclínicas pueden ser detectadas por los PEV
<b>Matthews et al. (1982) (77)</b>	84	Sospechas de EM	PEV PEAT PESS	PE anormales son indicativas de lesiones silentes que apoyan diagnóstico de EM
<b>Hume et al (1988) (78)</b>	222	EM sospecha NO aislada	PEV PEAT PESS	Los PE demostraron lesiones silentes. Los PEV son los más sensibles
<b>Rico et al (2009) (79)</b>	22	SCA	PEM (TCC) Amplitud normalizada (Ratio de la amplitud) (RA)	La alteración de los PEM (más el RA) es sensible a la disfunción de la vía motora desde el inicio de la enfermedad

**Tabla 8.** Estudios de PE en pacientes con EM. Desglose de las características y principales conclusiones de los mismos. (EM=esclerosis múltiple, PEV=potenciales evocados visuales. PEAT=potenciales evocados acústicos de tronco, PESS= potenciales evocados somatosensitivos, PE=potenciales evocados, PEM= potenciales evocados motores, NO= neuritis óptica, SCA= síndrome clínico aislado, TCC= tiempo de conducción central)

## **D. NEURODEGENERACIÓN/LESIÓN AXONAL EN EM**

La EM es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central caracterizada por la desmielinización. Sin embargo, desde sus primeras descripciones, se detectó la existencia de pérdida axonal en grado variable. Es justamente ésta pérdida axonal, la que parece ser el origen de los cambios neurológicos irreversibles que son responsables de la progresión de la enfermedad. Hasta el 80% de los pacientes con esclerosis múltiple pueden desarrollar enfermedad progresiva 10-15 años después del inicio de los síntomas(73).

Actualmente aún no son bien conocidos los mecanismos patogénicos de la neurodegeneración y de destrucción axonal, pero parece estar relacionada con la intensidad del proceso inflamatorio en las lesiones activas de desmielinización. Sin embargo, la lesión axonal podría ser en parte independiente de la actividad desmielinizante y estar involucrados mecanismos patogénicos diferentes(80)

Una vez que se alcanza un nivel determinado en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) de alrededor de 4, que se corresponde con limitación para caminar, entonces la progresión de la discapacidad se va a producir más o menos independiente de las exacerbaciones, y la tasa de progresión parece ser similar en todos los pacientes (81, 82).

Sin embargo, el curso natural de la enfermedad típicamente muestra una gran variabilidad interindividual ya que cada paciente tarda un tiempo diferente para alcanzar un cierto grado de discapacidad. En la actualidad, sólo tenemos escalas clínicas como la EDSS para medir la progresión. Por ello es de vital importancia encontrar marcadores cuantitativos y objetivos de progresión.

Las técnicas de RMN convencionales, se correlacionan mal con el desarrollo de la discapacidad y tienen un valor limitado. La medición de la atrofia de la sustancia gris, e incluso técnicas más sofisticadas se han empleado para medir la neurodegeneración y parecen ser un mejor predictor del desarrollo de la discapacidad. Pero las técnicas de RMN que se requieren para medir dicha atrofia de la sustancia gris son muy especializadas y no están disponibles de forma generalizada(80).

Otra herramienta que se utiliza para detectar y medir la pérdida axonal en la EM, es la tomografía de coherencia óptica (OCT), previamente descrita, mediante la medición del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), que tiene la ventaja de que son axones amielínicos, o la capa de células ganglionares (CCG). Estas medidas proporcionan una estimación de la integridad axonal de la retina y se correlacionan con la EDSS, pero esta técnica se limita a un análisis del sistema visual, únicamente.

Por el contrario, los potenciales evocados están ampliamente disponibles y pueden proporcionar información acerca de varias vías funcionales del SNC. Los potenciales evocados multimodales han sido empleados en estudios prospectivos y retrospectivos en EM que han mostrado una muy buena correlación entre las medidas de los mismos, las escalas de discapacidad EDSS y el tiempo de evolución. Estos datos avalan el uso de los PE multimodales en el seguimiento de los pacientes con EM y posiblemente para establecer valores pronósticos(83). Especialmente, el uso de escalas paramétricas de alteraciones en los potenciales evocados, como la EPAS (del inglés: "Evoked Potentials Abnormality Score"), presentan muy buena correlación con las escalas clínicas de medida de la progresión de la enfermedad como la EDSS. (82)

## Introducción

	N	Tipo de EM	Grupo control	PE	Escalas clínicas	Conclusiones
<b>Leocani et al. (2006) (84)</b>	84	EM clínicamente definida	Estudio longitudinal	PEV PEAT PESS PEM Escala EPAS	EDSS Sistemas funcionales de Kurtzke	Buena correlación entre la evolución clínica y los PE
<b>Brusa et al. (1999) (85)</b>	12	EM con NO	Estudio prospectivo a 3 años	PEV	Análisis de contraste Agudeza visual	PEV muestran afectación en los ojos no afectados de NO
<b>Furh et al. (2001) (86)</b>	30	EM RR EM SP	Estudio prospectivo a 2 años	PEV PEM	EDSS	La combinación de PEV y PEM permiten una estimación objetiva del curso y pronóstico de la enfermedad
<b>Diem et al. (2003) (87)</b>	25	EM con	24 controles sanos	PEV	EDSS	Disminución significativa de los PEV en pacientes frente a controles
<b>Jung et al. (2008) (88)</b>	37	EM RR	Estudio prospectivo	PEV PEAT PESS PEM	EDSS Escala funcional Composite de EM	Los PE multimodales miden y predicen moderadamente la actividad de la enfermedad.
<b>Kallmann et al. (2006) (89)</b>	94	EM	Estudio retrospectivo	PEV PESS PEM	EDSS	Los PE multimodales pueden ayudar a predecir la severidad de la discapacidad clínica futura en pacientes con EM examinados en las etapas iniciales de la enfermedad.
<b>Gagliardo et al. (2007) (90)</b>	32	EM RR	20 controles sanos	PEM umbral TCC Área y amplitud (PEM/CMAP)	EDSS	Disminución de la amplitud y el área de los PEM además del TCC debe ser considerada como un marcador de disfunción de la vía motora.
<b>Bejarano et al. (2011) (91)</b>	51	EM	20 controles sanos	PEM RMN	EDSS	Los PEM y la EDSS son los mejores predictores a largo plazo de discapacidad. Mejor trabajar con redes

						neurales.
						Los PE multimodales se correlacionan bien con la clínica de discapacidad en EM temprana, y permiten predecir la evolución de la discapacidad a 3 años.
<b>Schlaeger et al. (2012) (92)</b>	50	EM RR	Estudio prospectivo a 3 años	PEV PESS PEM	EDSS	

**Tabla 9.** Estudios de PE en el análisis de la neurodegeneración/lesión axonal en pacientes con EM. Desglose de las características y principales conclusiones de los mismos. (EM=esclerosis múltiple, EMRR= esclerosis múltiple remitente-recurrente. EMSP=esclerosis múltiple secundaria progresiva. EDSS= Expanded Disability Status Scale. PEV=potenciales evocados visuales. PEAT=potenciales evocados acústicos de tronco, PESS= potenciales evocados somatosensitivos, PE=potenciales evocados, NO= neuritis óptica, PEM=potencial evocado motor, TCC= tiempo de conducción central)

La integración de la RMN, OCT y los PE multimodales, podrían proporcionarnos nuevas perspectivas para la comprensión de los procesos patológicos subyacentes en la evolución de la esclerosis múltiple, pudiendo llegar a ser útil en el seguimiento de los efectos de los tratamientos neuroprotectores.(73, 93-96).

## *Introducción*

# *Hipótesis*





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **II. HIPÓTESIS**

---

La neurodegeneración-pérdida axonal en la Esclerosis Múltiple (EM) puede detectarse de forma precoz y medirse con Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y con una batería de potenciales evocados multimodales (PE), que proporcionan una medida objetiva y económica del funcionamiento del sistema nervioso central.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***Objetivos***





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

### **III. OBJETIVOS**

---

#### **A. OBJETIVO GENERAL**

Proporcionar un marcador objetivo precoz y medible de la neurodegeneración/lesión axonal en EM

#### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Estudio caso-control: comparar las variables de OCT y potenciales evocados visuales en pacientes con EM, en ojos con y sin neuritis óptica y en controles.
2. Correlacionar medidas clínicas de neurodegeneración/lesión axonal - progresión medida con escala EDSS de EM, con medidas de OCT y PE



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***Material y Método***





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## IV. MATERIAL Y METODO

---

### A. PACIENTES

Durante el periodo de 2010-2013, se realizó un estudio prospectivo, de corte transversal, en el que se incluyeron 112 pacientes, reclutados de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Regional Universitario de Málaga (Instituto de Neurociencias).

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplieron los criterios de Poser de EM clínicamente definida (EMCD), y los criterios de exclusión consistieron en estar en brote y en tratamiento con corticoides en el momento de realización del estudio. Otras enfermedades con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial de EM fueron descartadas. De igual modo los pacientes con miopía magna también fueron excluidos.

Se realizó estudio de potenciales evocados multimodales (PEV, PEAT, PESS y PEM), estudio de potencial de acción motor compuesto (CMAP), en miembros superiores (N. Mediano) e inferiores (N. Peroneal común a nivel de cabeza de peroné) y estudio de OCT midiendo el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), espesor macular y el espesor de la capa de células ganglionares (CCG).

A todos los pacientes se les informó de la naturaleza del estudio y firmaron consentimiento informado.

## *Material y Método*

Los 112 pacientes fueron incluidos en el estudio según su aparición en la consulta de seguimiento de la Unidad de Esclerosis Múltiple.

De cada uno de los pacientes se registraron las características demográficas (sexo, fecha de nacimiento y edad en el momento del estudio) y clínicas de la enfermedad (fecha del primer brote, tiempo de evolución de la enfermedad, forma clínica de la enfermedad, si había padecido neuritis óptica (unilateral (derecha o izquierda) o bilateral), síntomas sensitivos o síntomas motores en algún momento de la evolución de la enfermedad, presencia y tipo de tratamiento, puntuación en la EDSS en el momento del estudio, puntuación de la Escala Global Paramétrica de puntuación por combinación de varios potenciales evocados (EPAS)).

También se recogieron las características de las pruebas paramétricas de: potenciales evocados multimodales (visuales, acústicos de tronco, somatosensitivos y motores magnéticos transcraneales), y de tomografía de coherencia óptica (espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina, espesor macular y espesor de capa de células ganglionares).

Como controles para OCT y PEV, se utilizaron 13 controles sanos, pareados por edad y sexo, no relacionados familiarmente con los pacientes.

## **B. MATERIAL Y MÉTODO**

### **1. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)**

a) Material empleado:

- Cirrus HD-OCT (Spectral Domain Technology)

- Mesa adaptable en altura
- Silla adaptable en altura

b) Parámetros de registro y estimulación:

- Habitación en oscuridad
- No uso de lentes (gafas o lentillas)
- No presentar un déficit de refracción >5Dioptías

c) Protocolo realizado para obtener las respuestas OCT

El paciente se sienta en una silla ajustable en altura, de forma cómoda y coloca su frente en la barra de apoyo frontal y la barbilla en el apoyo destinado para la misma (mentonera). Según el ojo que se vaya a explorar se apoyará en el lado derecho (para el ojo izquierdo) y en el lado izquierdo (para el ojo derecho).

Con la habitación a oscuras se comienza con la exploración de forma monocular. En la posición referida el paciente verá la imagen de una estrella verde sobre un fondo rojo. Deberá fijar la vista durante unos segundos sin parpadear, mientras se produce el escaneo de la retina.

Se hace un estudio de la mácula (la estrella aparece en el centro de la pantalla) y del nervio óptico (la estrella aparece en el lateral).

## 2. POTENCIALES EVOCADOS

Los potenciales evocados multimodales se realizaron según las guías estandarizadas de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFNC)(97-99)

### a) **VISUALES (PEV)**

#### 1.1. Material empleado:

- Monitor de estimulación con damero o tablero de ajedrez (blanco y negro) tipo pattern.
- Equipo de registro de cuatro canales (Cadwell Sierra II®)
- Electrodo de cucharilla.
- Electrodo de tierra (placa)
- Parche de oclusión ocular
- Pasta conductora (Ten 20®)
- Pasta limpiadora (Nuprep®)

#### 1.2. Parámetros de registro y estimulación:

- Ganancia: 10 $\mu$ v/div
- Barrido: 25 ms/div
- Filtros: 1Hz-100Hz
- Frecuencia de estímulo: 2.11Hz
- Promediación de 100 estímulos dos veces en cada ojo.
- Tamaño de la unidad de estímulo: 32° y 16°

- Impedancias por debajo de 5 Kohm.

**1.3. Montaje utilizado (siguiendo el Sistema Internacional 10-20):**

- Electrodo activo: Oz
- Electrodo referencia: Pz
- Electrodo de tierra: Fpz

**1.4. Protocolo realizado para la obtención de PEV**

El paciente permaneció sentado frente al monitor de estimulación, a una distancia constante (70-100cm) del mismo, con la habitación en oscuridad total. Se realizó estimulación monocular (primero ojo derecho seguido del izquierdo), asegurando la fijación y con los parámetros de registro y estimulación descritos previamente.

**b) ACÚSTICOS DE TRONCO (PEAT)**

**1.1. Material empleado:**

- Auriculares de estimulación tipo cascos, con estimulación tipo “clicks”, monoaural y con polaridad del estímulo alternante, condensación y rarefacción.
- Equipo de registro de cuatro canales (Cadwell Sierra II®)
- Electrodo de cucharilla.
- Electrodo de tierra (placa)
- Pasta conductora (Ten 20®)
- Pasta limpiadora (Nuprep®)

**1.2. Parámetros de registro y estimulación:**

## Material y Método

- Ganancia: 20 $\mu$ V/div
- Barrido: 1 ms/div
- Filtros: 100Hz-3000Hz
- Frecuencia de estímulo: 11.1Hz
- Promediación de 2000 estímulos dos veces en cada oído.
- Intensidad del estímulo: 80dB.
- Impedancias por debajo de 5 Kohm.

### 1.3. Montaje utilizado: (siguiendo el Sistema Internacional 10-20):

- Electrodo activo: lóbulo de la oreja ipsilateral al estímulo (A1/A2)
- Electrodo referencia: Cz
- Electrodo de tierra: Fpz

### 1.4. Protocolo realizado para la obtención de los PEAT

Paciente permaneció de forma relajada, con ojos abiertos, y habitación en silencio y oscuridad, se realizó la estimulación primero del oído derecho y luego del izquierdo, con los parámetros de registro y estimulación previamente descritos.

## c) **SOMATOSENSITIVOS (PESS)**

### 1.1. Material empleado:

- Electrodo de barra para estimulación en nervio periférico.

- Equipo de registro de cuatro canales (Cadwell Sierra II®).
- Electrodo de cucharilla.
- Electrodo de tierra (velcro)
- Pasta conductora (Ten 20®)
- Pasta limpiadora (Nuprep®)

**1.2. Parámetros de registro y estimulación:**

- Ganancia: 2 $\mu$ V/div
- Barrido: 5ms/div (en mmss) y 10ms/div (en mmii)
- Filtros: 10Hz-3000Hz
- Filtro de corriente alterna: activo-50Hz
- Frecuencia de estímulo: 2.82Hz
- Promediación de 100 estímulos tres veces.
- Intensidad del estímulo: por encima del umbral motor (contracción muscular visible).
- Impedancias por debajo de 5 Kohm.

**1.3. Montaje utilizado: (siguiendo el Sistema Internacional 10-20):**

- Electrodo activo:
  - MMSS: punto de Erb, cervical (apófisis espinosa de C6) y C3'/C4'
  - MMII: hueco poplíteo, lumbar (apófisis espinosa de L1), cervical (apófisis espinosa de C6) y Cz'

## Material y Método

- Electrodo referencia:
  - MMSS: Fpz, ápex del esternón.
  - MMII: patela, ombligo, Fpz
- Electrodo de tierra: en la extremidad en estudio.

### Montajes:

- MMSS (n. mediano):
  - Canal 1: Erb(-)-Fpz(+)
  - Canal 2: Cervical (-)-Ápex de esternón (+)
  - Canal 3: C3'/C4'(-)-Fpz(+)
- MMII (n. tibial posterior)
  - Canal 1: Huevo popliteo(-)-Patela(+)
  - Canal 2: Lumbar(-)-Ombligo(+)
  - Canal 3: Fpz(-)-Cervical(+)
  - Canal 4: Cz'(-)-Fpz(+)

### 1.4. Protocolo realizado para la obtención de los PESS

El paciente se situó en decúbito supino sobre una camilla, de forma relajada, con ojos abiertos, y habitación en silencio con luz apagada, se realizó estimulación eléctrica a nivel de la muñeca (sobre territorio del N. Mediano) primero del brazo derecho y luego en el izquierdo. Posteriormente en el maléolo interno (sobre territorio del N. Tibial Posterior) derecho e izquierdo, con los parámetros de registro y estimulación previamente descritos.

## d) **MOTORES MAGNÉTICOS (PEM)**

### 1.1. Material empleado:

- Equipo de registro de cuatro canales (Cadwell Sierra II®)
- Estimulador magnético monopulso (Magstim®), con bobina de estimulación de anillo circular de 90mm
- Electrodo de barra para recogida en músculo guía (Abductor Corto del pulgar para MMSS y Tibial anterior para MMII).
- Electrodo de cucharilla.
- Electrodo de tierra (de velcro)
- Pasta conductora (Ten 20®)
- Pasta limpiadora (Nupred®)

### 1.1. Parámetros de registro y estimulación:

- Ganancia: se ajusta según el evento a medir
- Barrido: 10ms/div
- Filtros: 10KHz-10Hz
- Impedancias por debajo de 5 Kohm.

### 1.2. Montaje utilizado:

Estimulación cortical:

## *Material y Método*

MMSS: con recogida en el músculo abductor corto del pulgar. La bobina circular en su cara A (corriente en el sentido de la agujas del reloj) para la estimulación del hemisferio izquierdo y 5 cm lateral al vértex a nivel de la línea interauricular y orientada 45 grados hacia el plano parasagital. Para la estimulación del miembro superior izquierdo se realizó de igual manera salvo con la cara B (sentido antihorario) de la bobina circular hacia arriba (se estimuló de este modo el hemisferio derecho).

MMII: con recogida en el músculo tibial anterior. La bobina circular en su cara A o B según el hemisferio que se quiera estimular se colocó en línea media por delante de vértex.

### Estimulación cervical/lumbar:

MMSS: la bobina por encima de la apófisis espinosa de C7 en la zona media o 2 cm ipsilateral al miembro que se quería estimular, con la cara A para el hemicuerpo derecho y con la cara B para el hemicuerpo izquierdo.

MMII: se realizó la estimulación lumbar en línea media a nivel de las crestas iliacas (a nivel de L1). En los casos en los que la estimulación no fue efectiva (difícil acceso, obesidad, cifosis lumbar pronunciada, etc) se realizó la estimulación eléctrica con medida de la onda F.

### 1.3. Protocolo realizado para la obtención de los PEM(64):

El paciente se colocó en sedestación sobre una camilla, de forma relajada, con las piernas de forma suelta y relajada sin que llegaran a tocar el suelo, los ojos estuvieron abiertos y la habitación en silencio con luz apagada. De este modo, se realizó la estimulación con la bobina, que la sostenía el examinador

que se colocó detrás o al lado del paciente, para estimular de la forma referida anteriormente.

### 3. ANALISIS ESTADISTICO

#### a) DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Todos los datos demográficos, clínicos y de potenciales evocados y OCT fueron recogidos y analizados en una base de datos creada con el programa informático de análisis estadístico SPSS para Windows versión 15.0

Las variables recogidas de los pacientes con EM estudiados fueron codificadas en la base de datos tesis.sav del programa informático SPSS.

Las variables eran:

##### 1.1. Variables cualitativas:

###### • Clínicas:

- Sexo: 1:mujer; 2: hombre
- Forma clínica: 1: remitente-recurrente, 2: progresiva secundaria. 3: primaria progresiva, 4: síndrome clínico aislado (SCA)
- Tratamiento: 1: sin tratamiento, 2: interferón, 3: copaxone, 4: natalizumab, 5: inmunosupresores, 6: ensayo clínico
- Presencia de neuritis óptica: 0: no, 1: si
- Ojo con neuritis óptica: 0: ninguno, 1: derecho, 2: izquierdo, 3: bilateral

- Síntomas motores previos: 0: no, 1: si
- Síntomas sensitivos previos: 0: no, 1: si

• **Neurofisiológicas:**

- Potenciales evocados visuales derechos e izquierdos: 0: normal, 1: Alteración desmielinizante, 2: alteración desmielinizante con componente axonal secundario, 3: Ausente; 4: Alteración axonal, 5: No realizados.
- Potenciales evocados acústicos de tronco derechos e izquierdos 0: normal, 1: Alteración desmielinizante, 2: alteración desmielinizante con componente axonal secundario, 3: Ausente; 4: Alteración axonal, 5: No realizados.
- Potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores (Nervio Mediano) derechos e izquierdos: 0: normal, 1: Alteración desmielinizante, 2: alteración desmielinizante con componente axonal secundario, 3: Ausente; 4: Alteración axonal, 5: No realizados.
- Potenciales evocados somatosensitivos de miembros inferiores (Nervio Tibial Posterior) derechos e izquierdos: 0: normal, 1: Alteración desmielinizante, 2: alteración desmielinizante con componente axonal secundario, 3: Ausente; 4: Alteración axonal, 5: No realizados.
- Potenciales evocados motores magnéticos de miembros superiores derechos e izquierdos: 0: normal, 1: Alteración desmielinizante, 2: alteración desmielinizante con componente axonal secundario, 3: Ausente; 4: Alteración axonal, 5: No realizados.

- Potenciales evocados motores magnéticos de miembros inferiores derechos e izquierdos: 0: normal, 1: Alteración desmielinizante, 2: alteración desmielinizante con componente axonal secundario, 3: Ausente; 4: Alteración axonal, 5: No realizados.

## 1.2. Variables cuantitativas:

- **Clínicas:**

- *Edad en el momento del estudio (años)*
- *Fecha de nacimiento*
- *Fecha del primer brote*
- *Tiempo de evolución en el momento del estudio (años)*
- *Edad de inicio de la enfermedad (años)*
- *EDSS*

- **OCT:**

- Espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) nervio óptico
- Espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina (t-CFNR) nervio óptico cuadrante temporal
- Espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina s-CFNR) nervio óptico cuadrante superior
- Espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina (n-CFNR) nervio óptico cuadrante nasal

## Material y Método

- Espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina (i-CFNR) nervio óptico cuadrante inferior
  - Simetría (%) espesor medio de la CFNR
  - Espesor macular ojo derecho e izquierdo
  - Volumen macular ojo derecho e izquierdo
  - Media del espesor macular derecho e izquierdo
  - Espesor medio de la capa de células ganglionares derecha e izquierda
  - Espesor mínimo de la capa de células ganglionares derecho e izquierdo
  - Medias aritméticas de las variables OCT derechas e izquierdas.
- **Potenciales evocados:**
    - Latencia P100 (ms) derecha e izquierda
    - Amplitud P100 ( $\mu$ V) derecha e izquierda
    - Latencia de la onda V (ms) de los PEAT derechos e izquierdos
    - Ratio amplitud de la onda V/amplitud onda I de los PEAT derechos e izquierdos
    - Latencia del intervalo I-V, I-III y III-V (ms) de los PEAT derechos e izquierdos
    - Latencia de la onda N20 (ms) de los PESS de miembros superiores (Nervio Mediano) derechos e izquierdos
    - Amplitud de la onda N20 ( $\mu$ V) de los PESS de miembros superiores (Nervio Mediano) derechos e izquierdos
    - Latencia del intervalo N13-N20 (ms) de los PESS de miembros superiores (nervio mediano) derechos e izquierdos

- Latencia de la onda P39 (ms) de los PESS de miembros inferiores (nervio tibial posterior) derechos e izquierdos
- Amplitud de la onda P39 ( $\mu\text{V}$ ) de los PESS de miembros inferiores (nervio tibial posterior) derechos e izquierdos
- Latencia del intervalo N22-P39 (ms) de los PESS de los miembros inferiores (nervio tibial posterior) derechos e izquierdos
- Tiempo de conducción central (ms) para los miembros superiores derechos e izquierdos
- Tiempo de conducción central (ms) para los miembros inferiores derechos e izquierdos
- Amplitud cortical del PEM (cPEM) ( $\mu\text{V}$ ) para los miembros superiores (media de tres estimulaciones) derechos e izquierdos.
- Amplitud cortical del PEM (cPEM) ( $\mu\text{V}$ ) para los miembros inferiores (media de tres estimulaciones) derechos e izquierdos.
- Amplitud del potencial de acción motor compuesto (aCMAP) ( $\mu\text{V}$ ) para el nervio mediano al músculo abductor corto del pulgar, derecho e izquierdo.
- Amplitud del potencial de acción motor compuesto (aCMAP) ( $\mu\text{V}$ ) para el nervio peroneal común al músculo tibial anterior, derecho e izquierdo.
- Amplitud normalizada de los PEM de los miembros superiores= Ratio de la amplitud de los PEM corticales (ratio cPEM/aCMAP) para los miembros superiores derechos e izquierdos
- Amplitud normalizada de los PEM de los miembros inferiores= Ratio de la amplitud de los PEM corticales (ratio cPEM/aCMAP) para los miembros inferiores derechos e izquierdos

## Material y Método

- Escala EPAS: escala global paramétrica de puntuación por combinación de alteraciones cualitativas en las modalidades de potenciales evocados visuales, acústicos, somatosensitivos de miembros superiores e inferiores y potenciales evocados motores de miembros superiores e inferiores. Se puntuará (0= normal, 1= latencia incrementada, 2=latencia incrementada con cambios morfológicos de amplitud, 3=ausencia de algún componente principal del potencial evocado) Mínimo =0 (normalidad en todos los potenciales evocados); Máximo=36 (ausencia de algún componente principal en todos los potenciales evocados)
- Medias aritméticas de las variables neurofisiológicas derechos e izquierdos.

Se ha trabajado con dos escenarios:

Favorable o mejor escenario: Los potenciales evocados ausentes se dieron por valores perdidos.

Desfavorable o peor escenario: Los potenciales evocados ausentes se registraron como: amplitud igual a cero y la latencia fue codificada con la latencia más alta registrada entre todos los pacientes del estudio para ese parámetro.

### b) ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL

Se determinó si la muestra tenía una distribución normal o no para cada variable, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof. La distribución no normal de la población, determinó el uso de pruebas estadísticas no paramétricas.

#### 1.1. Análisis bivariante

Se utilizó el test T de Student para hacer las comparaciones de los parámetros de OCT y de Mann–Whitney para los potenciales evocados

visuales entre los pacientes con EM que han tenido y los que no han tenido una neuritis óptica y los controles.

La semejanza de los parámetros de OCT y de potenciales evocados entre los pacientes con síntomas visuales, sensitivos, o con síntomas motores, se comprobó mediante el test de T de Student, o alternativamente la prueba de Mann–Whitney. Se considera significativa una  $p < 0,05$  en pruebas para dos colas.

La semejanza de los parámetros de OCT y de potenciales evocados entre los pacientes con las formas clínicas de la enfermedad, se comprobó mediante ANOVA.

Las correlaciones entre la EDSS y el tiempo de evolución y los parámetros de OCT y de potenciales evocados se realizó mediante el test de T de Student o alternativamente con la prueba de Mann –Whitney y mediante correlación para muestras no paramétricas (Rho de Spearman). Se consideró significativa una  $p < 0,05$  en pruebas para dos colas.

## **1.2. Análisis multivariante**

Mediante una regresión lineal simple se comprobó la variación de la EDSS como variable dependiente en función de los parámetros de OCT y de potenciales evocados significativos en el análisis univariante, como variables independientes.

Se utilizó una regresión logística múltiple con la condición de tener EDSS de más de 4 o no tenerla como variable dependiente o resultado y con cada uno de los parámetros de OCT y de potenciales evocados significativos en el análisis univariante como variables independientes o predictoras. Se realizó el método de “selección hacia delante” con  $p$  de inclusión 0,3 y  $p$  de exclusión de 0,15.

## *Material y Método*

Para conocer la capacidad diagnóstica de la determinación de los parámetros asociados en el análisis multivariante, se realizó una curva ROC, calculando el área bajo la curva (AUC) y un análisis discriminante de las variables más significativas, modelando una curva ROC conjunta.

# ***Resultados***





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## V. RESULTADOS

---

### A. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

Se presentan los resultados de la serie de 112 pacientes con EM estudiada.

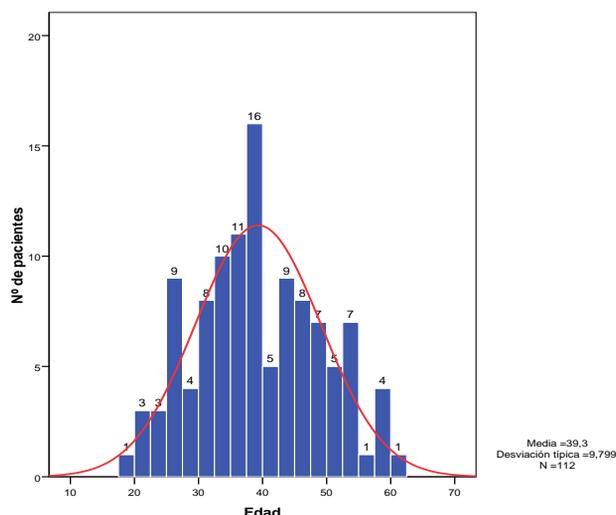
Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas, junto con los hallazgos de OCT y PE.

Las variables cualitativas clínicas y neurofisiológicas, se resumieron como tablas de distribución de frecuencias y gráficos de sectores o barras.

Para la descripción de las variables cuantitativas, determinamos media, desviación estandar, rango e histogramas de cada una de las variables.

#### 1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

La muestra estaba compuesta por 112 personas (83 mujeres (74,1%) y 29 hombres (25,9%)) todos con EM. La edad media fue de  $39,30 \pm 9,79$  años, con un rango de 18 a 62 años. La variable edad seguía una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnof  $p > 0,05$ ).



Gráfica 1. Edad. Histograma de frecuencias absolutas

## 2. VARIABLES CLÍNICAS

La forma clínica de comienzo más frecuente fue la forma en brotes (RR) con un 51,8%, seguida de la forma progresiva secundaria (29,5%), seguida de los SCA (17%) y la forma menos frecuente fue la progresiva primaria (1,8%).

La edad media de inicio de la enfermedad, fue de  $30,47 \pm 9,5$  años, con un rango de 10 a 55 años. Presentando un tiempo de evolución con una media de  $8,48 \pm 8,36$  años con un rango de 0 a 37 años.

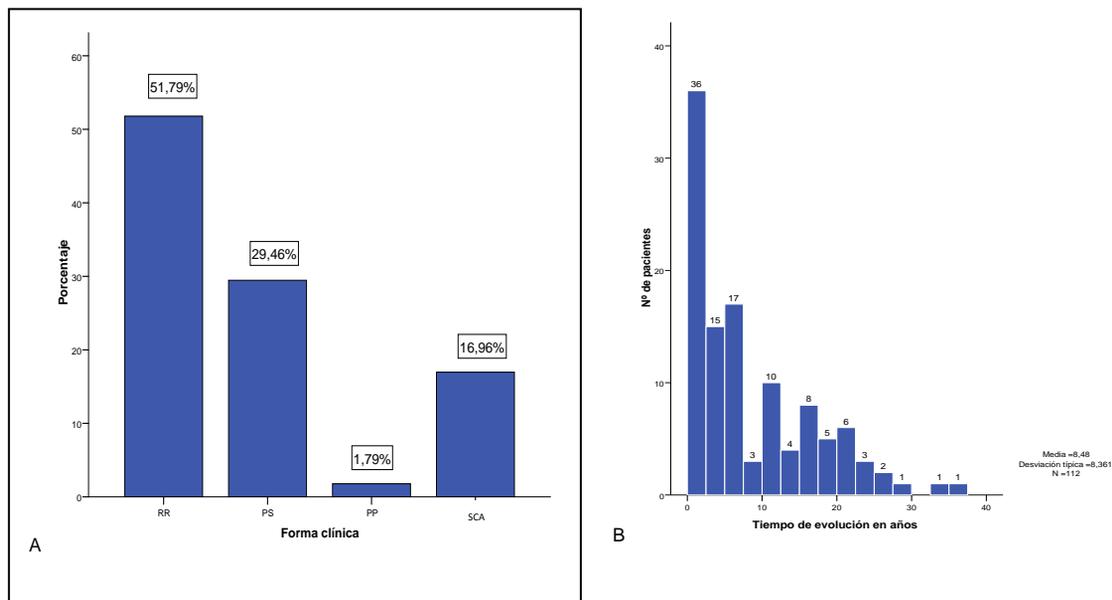
La puntuación EDSS fue de  $3,14 \pm 2,64$ , con rango entre 0 y 8,5. El 36,6% de los pacientes del estudio presentaban una EDSS superior a 4.

En el momento del estudio el 55,4% de los pacientes estaban sin tratamiento, el 18% formaban parte de un ensayo clínico, el 10% estaba en

tratamiento con interferón, el 8% con acetato de glatirámero y el resto con natalizumab 3,6% o inmunosupresores 4,5%.

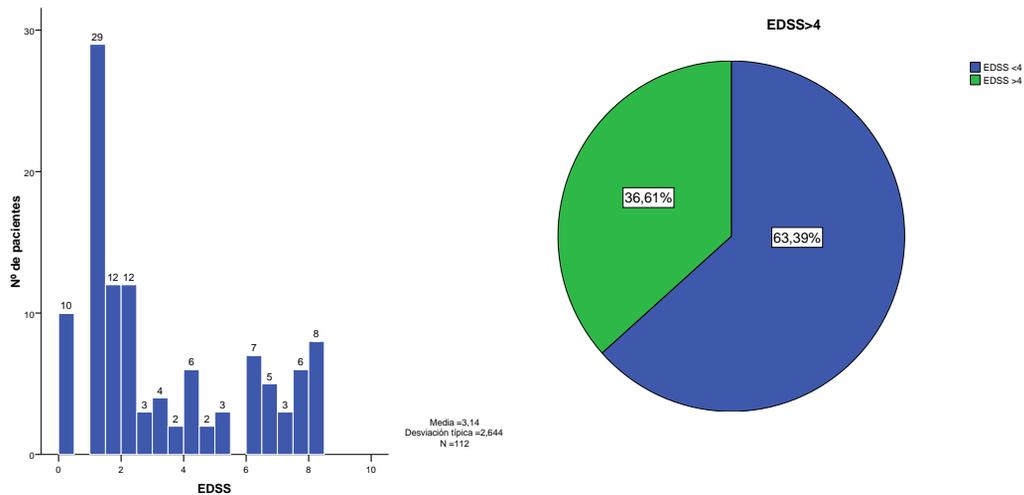
El 59% de los pacientes no habían padecido una NO en ningún momento de la evolución de la enfermedad. El 41% habían presentado NO: (32% unilateral (20% derecha y 12% izquierda) y un 9% bilateral).

Los pacientes no habían tenido síntomas motores en ningún momento de la evolución de la enfermedad en el 74,1% de los casos, y sí los había presentado el 25,9%. El 49,1% de los pacientes no habían tenido síntomas sensitivos y sí los habían padecido el 50,9%.



**Gráfica 2.** A. Grafica de barras (porcentajes) de la forma clínica de la enfermedad. Forma recurrente-remitente (RR), forma progresiva-secundaria (PS), forma primaria progresiva (PP), síndrome clínico aislado (SCA) B. Histograma tiempo de evolución en años

## Resultados



**Gráfica 3.** A. Histograma de la puntuación EDSS en el momento del estudio. B. Gráfica de sectores de la segmentación según EDSS > o <4.

### 3. VARIABLES OCT

La media del **espesor de la CFNR** para el ojo derecho fue de  $89.30 \pm 13,68$  mm, con un rango entre 52-136 mm. Para el ojo izquierdo la media fue de  $88,86 \pm 12,31$  mm con rango 54-113 mm. La media de ambos ojos del espesor de CFNR fue  $89,14 \pm 11,94$  mm con rango 54-120 mm. La variable espesor de la CFNR seguía una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$ ).

Segmentada la retina en cuadrantes las medias obtenidas fueron:

- Para el cuadrante temporal: la media del ojo derecho fue de  $57,19 \pm 13,44$  mm con rango 32-101 mm. La media del ojo izquierdo fue de  $59,49 \pm 12,8$  mm con rango 34-110 mm. El valor de la media para la media de ambos ojos fue de  $58,38 \pm 11,17$  mm con un rango entre 34 y 86 mm.

- Para el cuadrante superior: la media del ojo derecho fue de 110,62  $\pm$ 17,21mm con rango 65-182 mm. La media del ojo izquierdo fue de 113,5  $\pm$ 18,72 mm con rango 59-149 mm. El valor de la media para la media de ambos ojos fue de 112,09  $\pm$ 15,81 mm con un rango entre 62-163 mm.
- Para el cuadrante nasal: la media del ojo derecho fue de 72,04  $\pm$ 13,01 mm con rango 41-101 mm. La media del ojo izquierdo fue de 66,66  $\pm$ 14,07 mm con rango 31-107 mm. El valor de la media para la media de ambos ojos fue de 69,39  $\pm$ 12,20 mm con un rango entre 46-100 mm.
- Para el cuadrante inferior: la media del ojo derecho fue de 117,91  $\pm$ 22,62 mm con rango 47-173mm. La media del ojo izquierdo fue de 116,10  $\pm$ 20,84 mm con rango 60-163 mm . El valor de la media para la media de ambos ojos fue de 117,11  $\pm$ 20,08 mm con un rango entre 57-160 mm.

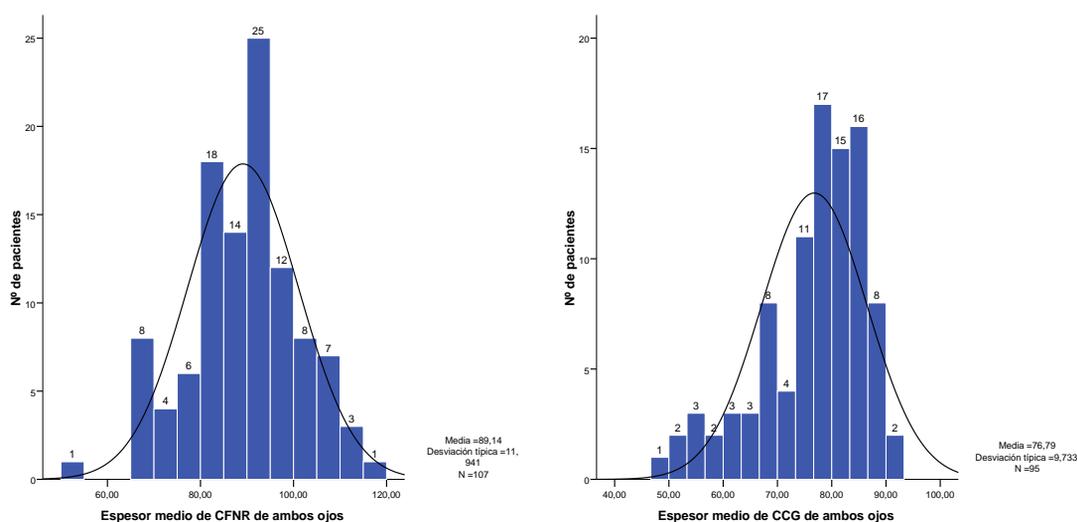
La media del **espesor de la CCG** para el ojo derecho fue de 75,5  $\pm$ 12,41 $\mu$ m, con un rango entre 25-100  $\mu$ m. Para el ojo izquierdo la media fue de 78,17  $\pm$ 9,47  $\mu$ m y rango 50-94  $\mu$ m. La media de ambos ojos del espesor medio de la CCG fue 76,78  $\pm$ 9,7  $\mu$ m y rango 49-93  $\mu$ m. La variable espesor de la CCG seguía una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnof  $p > 0,05$ ).

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<b>Media ambos ojos CFNR</b>	107	89,14	11,94	54	120
<b>Media de ambos ojos CCG</b>	95	76,79	9,73	49	93
Espesor medio de CFNR ojo derecho	108	89,31	13,68	52	136
Espesor medio de CFNR cuadrante TEMPORAL ojo derecho	108	57,19	13,44	32	101
Espesor medio de CFNR cuadrante SUPERIOR ojo derecho	108	110,62	17,22	65	182
Espesor medio de CFNR cuadrante NASAL ojo derecho	108	72,04	13,02	41	101

## Resultados

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Espesor medio de CFNR cuadrante INFERIOR ojo derecho	108	117,91	22,62	47	173
Espesor medio CCG ojo derecho	95	75,51	12,41	25	100
Espesor medio de CFNR ojo izquierdo	108	88,86	12,31	54	113
Espesor medio de CFNR cuadrante TEMPORAL ojo izquierdo	108	59,49	12,80	34	110
Espesor medio de CFNR cuadrante SUPERIOR ojo izquierdo	108	113,5	18,73	59	149
Espesor medio de CFNR cuadrante NASAL ojo izquierdo	108	66,66	14,07	31	107
Espesor medio de CFNR cuadrante INFERIOR ojo izquierdo	108	116,1	20,84	60	163
Espesor medio CCG ojo izquierdo	96	78,18	9,48	50	94
Media ambos ojos Cuadrante TEMPORAL	107	58,39	11,17	34,5	86
Media ambos ojos Cuadrante SUPERIOR	107	112,10	15,81	62	163
Media ambos ojos Cuadrante NASAL	107	69,40	12,20	46	100,5
Media ambos ojos Cuadrante INFERIOR	107	117,11	20,08	57	160

**Tabla 10.** Análisis de las variables OCT para ojo derecho, izquierdo y ambos ojos CCG=capa de células ganglionares. CFNR=capa de fibras nerviosas de la retina.



**Gráfica 4.** Espesor medio de la CFNR y CCG. Histograma para la media de ambos ojos.

En los pacientes que **No** habían tenido una neuritis óptica (n:67), la media de ambos ojos del espesor de CFNR fue  $91,72 \pm 10,65$  mm con un rango 65,50-113 mm. La media del espesor de la CCG fue  $78,53 \pm 8,76$   $\mu\text{m}$  con un rango 52-90  $\mu\text{m}$ .

En los pacientes que **Sí** habían tenido una neuritis óptica (n:45), La media de ambos ojos del espesor de CFNR fue  $85 \pm 12,84$  mm con un rango 54-120 mm. La media de ambos ojos de espesor de la CCG fue  $73,19 \pm 10,76$   $\mu\text{m}$  con rango entre 49-93  $\mu\text{m}$ .

En los **controles** (n=13), la media de ambos ojos del espesor de CFNR fue  $110,37 \pm 13,26$  mm con rango entre 87,82 y 135,74 mm. La media de ambos ojos del espesor de la CCG fue  $82,05 \pm 13,40$   $\mu\text{m}$  con rango entre 67,7 y 104,2  $\mu\text{m}$ .

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Media CFNR ambos ojos <b>sin</b> NO	66	91,72	10,65	65,5	113
Media CCG ambos ojos <b>sin</b> NO	64	78,53	8,76	52	90
Media CFNR ambos ojos <b>con</b> NO	41	85	12,84	54	120
Media CCG ambos ojos <b>con</b> NO	31	73,19	10,76	49	93
Media CFNR ambos ojos de los controles	13	110,37	13,26	87,82	135,74
Media CCG ambos ojos de los controles	13	82,05	13,40	67,7	104,2

**Tabla 11.** Análisis de las variables OCT ambos ojos segmentados en presencia o ausencia de neuritis óptica. CCG=capa de células ganglionares. CFNR=capa de fibras nerviosas de la retina.

#### 4. VARIABLES DE POTENCIALES EVOCADOS

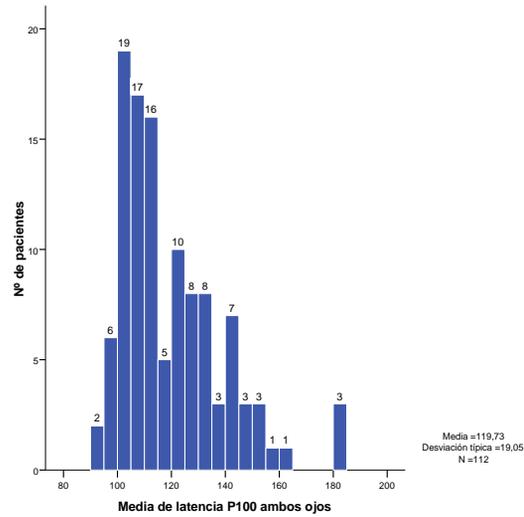
##### a) PEV

La media de la **latencia** de la respuesta **P100** para el ojo derecho fue de  $119,70 \pm 20,17$  ms, con un rango entre 92,97-176,95 ms. Para el ojo izquierdo la media fue de  $119,74 \pm 21,42$  ms y rango entre 92,90 y 189,06 ms. Para ambos ojos la media fue  $119,72 \pm 19,05$  ms y rango 93,90-183,01 ms.

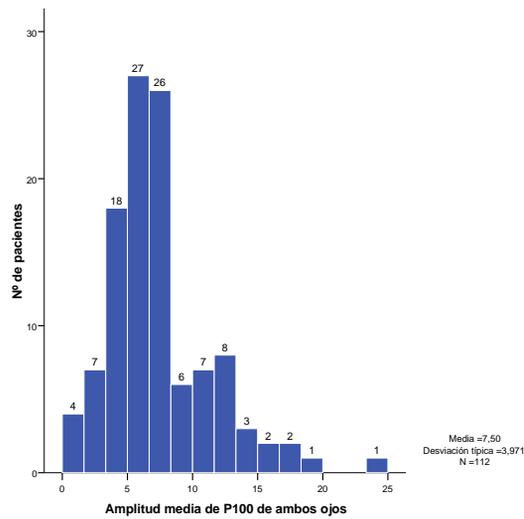
La media de la **amplitud** de la respuesta **P100** para el ojo derecho fue de  $7,4 \pm 4,08$   $\mu$ V, con un rango entre 0-24,41  $\mu$ V. Para el ojo izquierdo la media fue de  $7,59 \pm 4,28$   $\mu$ V y rango 0-24,65  $\mu$ V. Para ambos ojos la media fue  $7,49 \pm 3,97$   $\mu$ V y rango 0-24,52  $\mu$ V

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<b>Media ambos ojos latencia P100</b>	112	119,73	19,05	93,90	183,01
<b>Media ambos ojos amplitud P100</b>	112	7,50	3,97	,00	24,52
Latencia P100 ojo derecho	112	119,70	20,18	92,97	176,95
Latencia P100 ojo izquierdo	112	119,75	21,43	92,90	189,06
Amplitud P100 ojo derecho	112	7,40	4,09	,00	24,41
Amplitud P100 ojo izquierdo	112	7,59	4,29	,00	24,65

**Tabla 12.** Análisis de las variables de potenciales evocados visuales (latencia y amplitud P100) para ojo derecho, ojo izquierdo y ambos ojos.



Gráfica 5. Latencia P100. Histograma para media de ambos ojos



Gráfica 6. Amplitud P100. Histograma para la media de ambos ojos

En los pacientes que **No** habían tenido una neuritis óptica (n:67), la media de la latencia de la respuesta P100 fue de 114,03 ±15,53ms, con un rango entre 94,53-164,26ms. La media de la amplitud de la respuesta P100 fue de 8,08 ±4,15µV con rango 2,85-24,52 µV.

En los pacientes que **Sí** habían tenido una neuritis óptica (n:45), la media de la latencia de la respuesta P100 fue de 128,20  $\pm$ 20,76 ms, con un rango entre 94,90-183,01 ms. La media de la amplitud de la respuesta P100 fue de 6,63  $\pm$ 3,55 $\mu$ V con rango entre 0-17,02 $\mu$ V.

**En los controles** (n=13), la media de la latencia de la respuesta P100 fue de 105,35  $\pm$ 4,13ms, con un rango entre 97,27-109,97ms. La media de la amplitud de la respuesta P100 fue de 8,58  $\pm$ 4,02 $\mu$ V y rango 3,20-16,98 $\mu$ V.

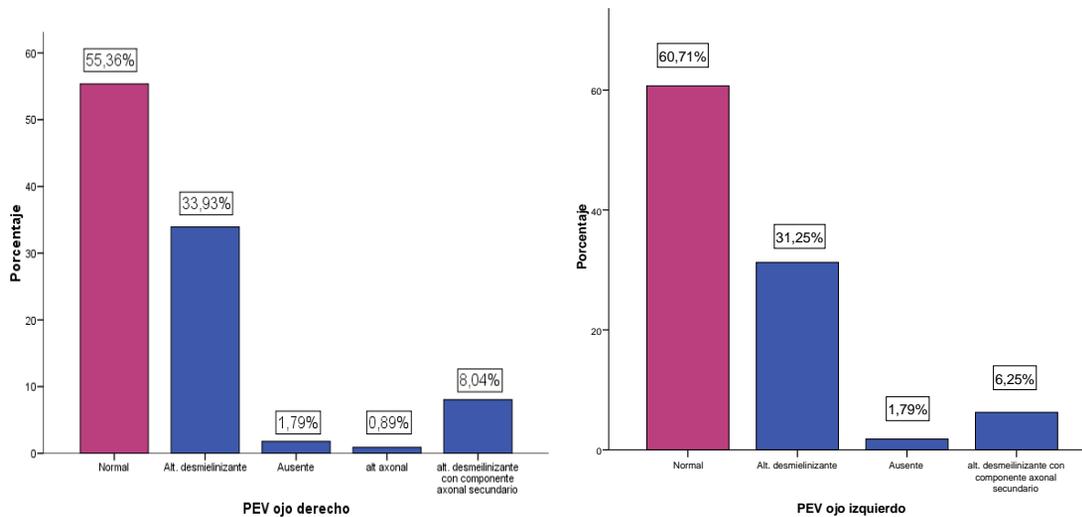
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Media latencia P100 pacientes <b>SIN</b> neuritis óptica	67	114,03	15,53	94,53	164,26
Media amplitud P100 pacientes <b>SIN</b> neuritis óptica	67	8,08	4,15	2,85	24,52
Media latencia P100 pacientes <b>CON</b> neuritis óptica	45	128,20	20,76	93,9	183,005
Media amplitud P100 pacientes <b>CON</b> neuritis óptica	45	6,63	3,55	0	17,015
Media latencia P100 de <b>controles</b>	13	105,35	4,13	97,26	109,97
Media amplitud P100 de <b>controles</b>	13	8,58	4,02	3,20	16,98

**Tabla 13.** Análisis de las variables de potenciales evocados visuales (latencia y amplitud P100) para ojo derecho, ojo izquierdo y ambos ojos de pacientes con EM (con y sin neuritis óptica) y controles.

Representación **cuantitativa** de las alteraciones en los **PEV** del ojo derecho e izquierdo

En el ojo derecho el 55,4% de los pacientes tuvieron PEV normales, 33,9% con alteraciones desmielinizantes, 8% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario, 0,9% eran alteraciones axonales y el 1,8% estaban ausentes.

En el ojo izquierdo el 60,7% los PEV fueron normales, 31,3% con alteraciones desmielinizantes, 6,3% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario, y el 1,8% estaban ausentes.



**Gráfica 7.** Representación cuantitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PEV para el ojo derecho e izquierdo

b) **PEAT**

La media de **la latencia de la onda V** para el oído derecho fue de 5,71  $\pm$ 0,48ms, con un rango entre 4,48-7,41ms. Para el oído izquierdo la media fue de 5,71  $\pm$ 0,56ms y rango 2,16-7,16ms. Para ambos oídos la media fue 5,71  $\pm$ 0,42 ms con rango 3,86-7,29ms.

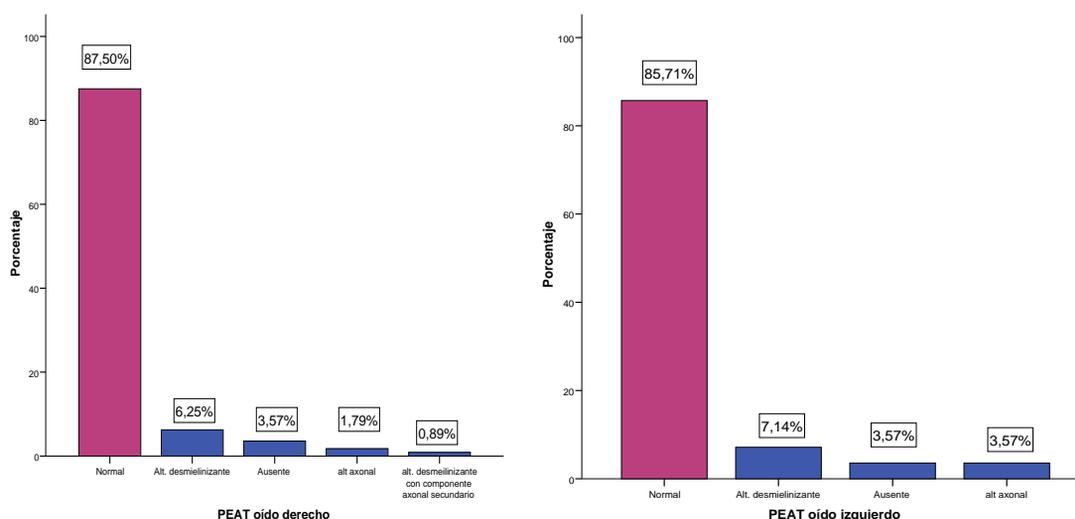
La media de la **amplitud de la onda V** para el oído derecho fue de 1,44  $\pm$ 1,17 $\mu$ V, con un rango entre 0-6,10  $\mu$ V. Para el oído izquierdo la media fue de 1,41  $\pm$ 1,42  $\mu$ V y rango 0-9,16  $\mu$ V. Para ambos oídos la media fue 1,43  $\pm$ 1,05  $\mu$ V y rango 0-7,63  $\mu$ V.

La **latencia de los intervalos** entre ondas de los PEAT para ambos oídos fueron: Para el **intervalo I-III** la media fue de 2,12  $\pm$ 0,29ms, con un rango entre 1,54-3,33ms. Para el **intervalo III-V** la media fue de 1,93  $\pm$ 0,33 ms y el rango 1,37-3,32ms. Para el **intervalo I-V** la media fue 4,02  $\pm$ 0,41ms y rango 3,03-5,57 ms.

Representación **cualitativa** de las alteraciones en los **PEAT** del oído derecho e izquierdo

En el oído derecho el 87,5% de los pacientes tuvieron PEAT normales, 6,3% con alteraciones desmielinizantes, 0,9% con alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario, 1,8% eran alteraciones axonales y el 3,6% estaban ausentes.

En el oído izquierdo el 85,7% los PEAT fueron normales, 7,1% con alteraciones desmielinizantes, 3,6% alteraciones axonales y el 3,6% estaban ausentes.



**Gráfica 8.** Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PEAT para el oído derecho e izquierdo

### c) PESS MIEMBROS SUPERIORES (NERVIO MEDIANO)

La media de la **latencia N20** para el miembro superior derecho fue de  $20,01 \pm 3,37$ ms con un rango entre 16,69-27,42ms. Para el miembro superior izquierdo la media fue de  $20,68 \pm 4,18$ ms con un rango entre 16,25-29,77ms. Para ambos miembros superiores (*\*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PESS ausentes*) la media fue de  $20,34 \pm 3,53$ ms y el rango 16,60-28,60ms. *\*\*Eliminando de la serie los pacientes en los que los PESS están ausentes (10 pacientes)* La media de la latencia N20 para ambos miembros superiores fue  $19,53 \pm 2,5$ ms con un rango entre 16,60-27,78ms.

La media de la **amplitud** de la respuesta **N20** para el miembro superior derecho fue de  $3,23 \pm 2,22$  $\mu$ V, con un rango entre 0-11,21  $\mu$ V. Para el miembro superior izquierdo la media fue de  $2,66 \pm 2,08$   $\mu$ V y el rango 0-9,63  $\mu$ V. Para ambos miembros superiores la media fue  $2,95 \pm 1,94$   $\mu$ V y el rango entre 0-9,96

$\mu$ V. La variable amplitud de la respuesta N20 seguía una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$ ).

La media de la **latencia del intervalo N13-N20** para el miembro superior derecho fue de  $7,67 \pm 2,68$ ms, con un rango entre 3,52-13,33ms, para el miembro superior izquierdo la media fue de  $8,32 \pm 3,72$ ms y el rango 3,36-16,48 ms. La media del intervalo N13-N20 medio para ambos miembros superiores (*\*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PESS ausentes*) fue de  $8,00 \pm 2,97$ ms y el rango fue entre 4,38-14,91ms. *\*\*Eliminando de la serie los pacientes en los que los PESS están ausentes (10 pacientes)* la media de la latencia del intervalo N13-N20 para ambos miembros superiores fue  $7,33 \pm 2,12$ ms y el rango entre 4,38-14,13ms.

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<b>Media latencia de ambos MMSS*</b>	112	20,34	3,53	16,6	28,6
<b>Media amplitud de ambos MMSS*</b>	112	2,95	1,95	0	9,96
<b>Media N13-N20 de ambos MMSS*</b>	112	8,00	2,97	4,38	14,91
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<b>Media latencia de ambos MMSS**</b>	102	19,5354	2,5143	16,6	27,78
<b>Media N13-N20 de ambos MMSS**</b>	102	7,3254	2,12798	4,38	14,13

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Latencia N20 MSD*	112	20,01	3,37	16,69	27,42
Amplitud N20 MSD	112	3,24	2,23	0	11,21
Intervalo N13-N20 MSD*	112	7,67	2,68	3,52	13,33
Latencia N20 MSI*	112	20,68	4,19	16,25	29,77
Intervalo N13-N20 MSI*	112	8,33	3,72	3,36	16,48
Amplitud MSI	112	2,67	2,09	0	9,63

**Tabla 14.** Análisis de las variables de potenciales evocados somatosensitivos (latencia N20, amplitud N20, intervalo N13-N20) para miembro superior derecho, izquierdo y ambos miembros superiores. \*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PESS ausentes. \*\*Eliminando de la serie los pacientes en los que los PESS están ausentes. MMSS=miembros superiores. MSD= miembro superior derecho. MSI=miembro superior izquierdo.

En los pacientes que **No** habían tenido **síntomas sensitivos** (n=55) la media de la latencia N20 para ambos miembros superiores fue de 20,52  $\pm$ 3,47ms con un rango entre 16,99-28,60ms. La media de la amplitud N20 para ambos miembros superiores, fue de 2,99  $\pm$ 1,98 $\mu$ V con un rango de 0-9,96 $\mu$ V. La media de la latencia del intervalo N13-N20 para ambos miembros superiores, fue de 8,2  $\pm$ 3,0ms con un rango de 4,38-14,91ms.

En los pacientes que **Sí** habían tenido **síntomas sensitivos** (n=57) la media de la latencia N20 para ambos miembros superiores, fue de 20,17  $\pm$ 3,62ms con un rango de 16,60-28,60ms. La media de la amplitud N20 para ambos miembros superiores, fue de 2,91  $\pm$ 1,94 $\mu$ V con un rango de 0-8,7 $\mu$ V. La media de la latencia del intervalo N13-N20 para ambos miembros superiores, fue de 7,81  $\pm$ 2,95 ms con un rango de 4,61-14,91ms.

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Media latencia N20 de ambos MMSS	55	20,52	3,47	16,99	28,6
<b>SIN</b> síntomas sensitivos					

## Resultados

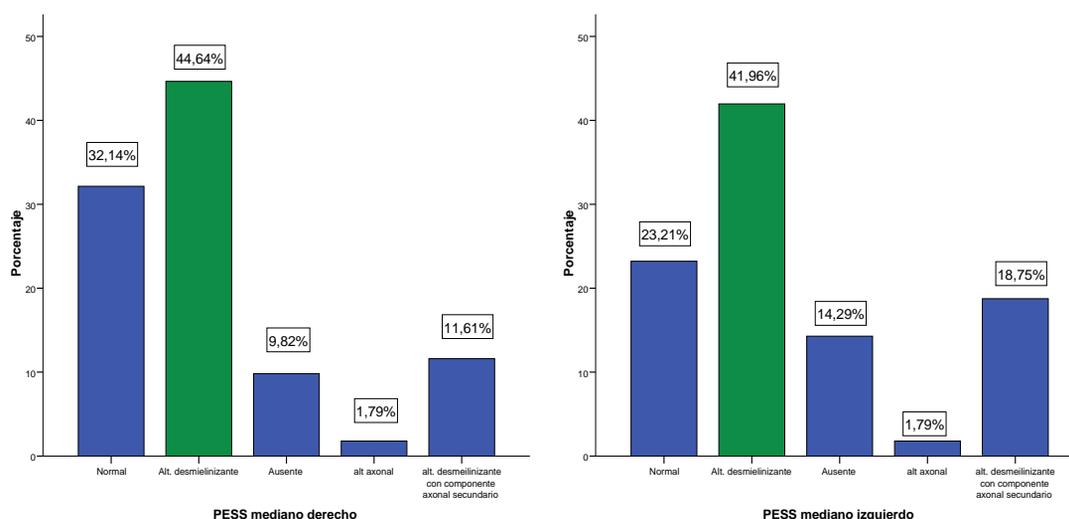
Media amplitud N20 de ambos MMSS	55	2,99	1,98	0	9,96
<b>SIN</b> síntomas sensitivos					
Media del intervalo N13- N20 de ambos MMSS	55	8,20	3,01	4,38	14,91
<b>SIN</b> síntomas sensitivos					
Media latencia N20 de ambos MMSS	57	20,17	3,62	16,6	28,6
<b>CON</b> síntomas sensitivos					
Media amplitud N20 de ambos MMSS	57	2,91	1,94	0	8,7
<b>CON</b> síntomas sensitivos					
Media del intervalo N13-N20 de ambos MMSS	57	7,81	2,95	4,61	14,91
<b>CON</b> síntomas sensitivos					

**Tabla 15.** Análisis de las variables de potenciales evocados somatosensitivos (latencia N20 y amplitud N20, intervalo N13-N20) para miembros superiores (MMSS) de pacientes con EM (sin y con síntomas sensitivos).

Representación **cuantitativa** de las alteraciones en los PESS de miembro superior derecho e izquierdo

En el miembro superior derecho el 32,1% de los pacientes tuvieron PESS normales, 44,6% eran alteraciones desmielinizantes, 11,6% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario, 1,8% eran alteraciones axonales y el 9,8% estaban ausentes.

En el miembro superior izquierdo el 23,2% los PESS fueron normales, 42% con alteraciones desmielinizantes, 18,8% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario, 1,8% eran alteraciones axonales y el 14,3% estaban ausentes.



**Gráfica 9.** Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PESS para el nervio mediano derecho e izquierdo

#### d) PESS MIEMBROS INFERIORES (NERVIO TIBIAL POSTERIOR)

La media de la **latencia de la respuesta P39** para el miembro inferior derecho fue de  $48,22 \pm 13,19$  ms con un rango entre 34,06-71,41ms. Para el miembro inferior izquierdo la media fue de  $48,51 \pm 12,41$ ms con rango 35-66,88ms. Para ambos miembros inferiores (*\*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PESS ausentes*) la media fue  $48,39 \pm 12,34$  ms con un de rango 34,53-69,15 ms. La media de la latencia P39 para ambos miembros inferiores (*\*\*eliminando de la serie los pacientes en los que los PESS están ausentes (21 pacientes)*) fue  $43,61 \pm 8,03$ ms y el rango 34,53-69,15ms.

La media de la **amplitud de la respuesta P39** para el miembro inferior derecho fue de  $2,97 \pm 2,40$   $\mu$ V con un rango entre  $0 \pm 9,88$   $\mu$ V. Para el miembro inferior izquierdo la media fue de  $2,85 \pm 2,46$   $\mu$ V y el rango 0-12,41  $\mu$ V. Para ambos miembros inferiores la media fue  $2,91 \pm 2,25$   $\mu$ V y el

rango 0-8,75 $\mu$ V. La variable amplitud de la respuesta P39 seguía una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnof  $p > 0,05$ ).

La media de la **latencia del intervalo N22-P39** para el miembro inferior derecho fue de 26,96  $\pm$ 13,73ms, con un rango entre 7,81-51,25ms, para el miembro inferior izquierdo la media fue de 27,40  $\pm$ 13,38ms y el rango 6,72-47,5ms. La media del intervalo N22-P39 medio para ambos miembros inferiores (*\*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PESS ausentes*) fue de 27,18  $\pm$ 17,07ms y rango 11,88-49,38ms. La media de la latencia del intervalo N22-P39 para ambos miembros inferiores (*\*\*eliminando de la serie los pacientes en los que los PESS están ausentes (21 pacientes)*) fue 22,07  $\pm$ 8,33ms y rango 11,88-49,38ms.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Media de latencia P39 ambos MMII*</b>	112	48,40	12,35	34,53	69,15
<b>Media de amplitud P39 ambos MMII</b>	112	2,91	2,25	0	8,75
<b>Media del intervalo N22- P39 de ambos MMII*</b>	112	27,19	13,07	11,88	49,38
<b>Media de latencia P39 ambos MMII**</b>	91	43,61	8,03	34,53	69,15
<b>Media del intervalo N22- P39 de ambos MMII**</b>	91	22,06	8,33	11,88	49,38
Latencia P39 MID*	112	48,29	13,20	34,06	71,41
Amplitud P39 MID	112	2,98	2,40	0	9,88
Intervalo N22-P39 MID*	112	26,96	13,73	7,81	51,25
Latencia P39 MII*	112	48,51	12,42	35	66,88

Amplitud P39 MII	112	2,85	2,46	0	12,41
Intervalo N22-P39 MII*	112	27,41	13,39	6,72	47,5

**Tabla 16.** Análisis de las variables de potenciales evocados somatosensitivos (latencia P39, amplitud P39, intervalo N22-P39) para miembro inferior derecho, izquierdo y ambos miembros inferiores. \*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PESS ausentes. \*\* Eliminando de la serie los pacientes en los que los PESS están ausentes. MMII=miembros inferiores. MID= miembro inferior derecho. MII=miembro inferior izquierdo.

En los pacientes que **No** habían tenido **síntomas sensitivos** la media de la latencia P39 para ambos miembros inferiores, fue de 49,59  $\pm$ 312,12 ms con un rango de 35,94-69,15ms. La media de la amplitud P39 para ambos miembros inferiores, fue de 2,71  $\pm$ 2,19 $\mu$ V con un rango de 0-8,55 $\mu$ V. La media de la latencia del intervalo N22-P39 para ambos miembros inferiores, fue de 28,41  $\pm$ 12,79ms con un rango de 11,88-49,38ms.

En los pacientes que **Sí** habían tenido **síntomas sensitivos** la media de la latencia P39 para ambos miembros inferiores, fue de 47,25  $\pm$ 12,55ms con un rango de 34,53-69,15ms. La media de la amplitud P39 para ambos miembros inferiores, fue de 2,71  $\pm$ 2,20 $\mu$ V con un rango de 0-8,7 $\mu$ V. La media de la latencia del intervalo N22-P39 para ambos miembros inferiores, fue de 26,00  $\pm$ 13,35ms con un rango de 12,5-49,38ms.

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Media latencia P39 de ambos MMII <b>SIN</b> síntomas sensitivos	55	49,59	12,12	35,94	69,15
Media amplitud P39 de ambos MMII <b>SIN</b> síntomas sensitivos	55	2,71	2,19	0	8,55
Media del intervalo N22- P39 de ambos MMII <b>SIN</b> síntomas sensitivos	55	28,41	12,79	11,88	49,38

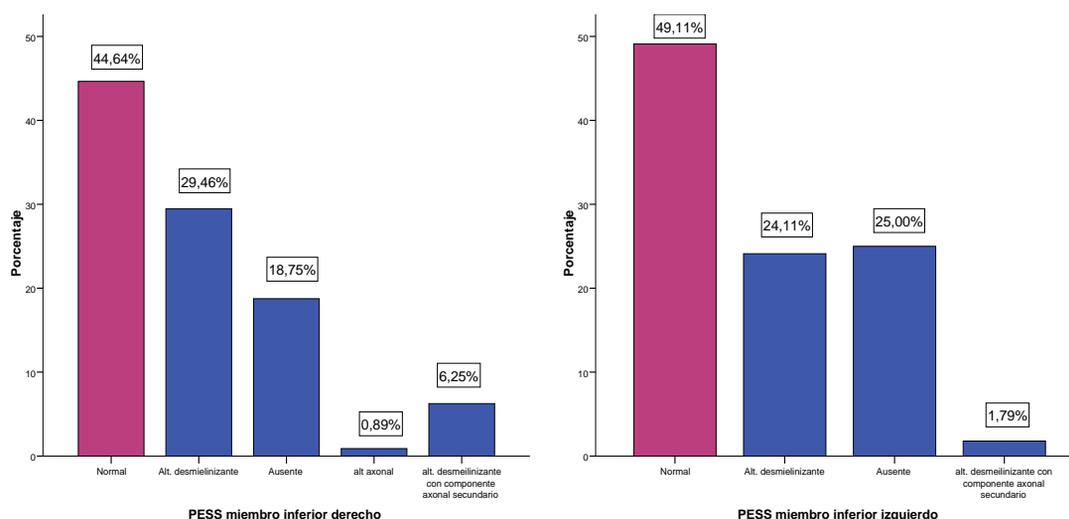
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Media latencia P39 de ambos MMII <b>CON</b> síntomas sensitivos	57	47,25	12,56	34,53	69,15
Media amplitud P39 de ambos MMII <b>CON</b> síntomas sensitivos	57	3,10	2,31	0	8,75
Media del intervalo N22- P39 de ambos MMII <b>CON</b> síntomas sensitivos	57	26,00	13,35	12,5	49,38

**Tabla 17.** Análisis de las variables de potenciales evocados somatosensitivos (latencia P39 y amplitud P39, intervalo N22-P39) para miembros inferiores (MMII) de pacientes con EM (sin y con síntomas sensitivos).

### Representación **cuantitativa** de las alteraciones en los **PESS** de miembro **inferior** derecho e izquierdo

En el miembro inferior derecho el 44,6% de los pacientes tuvieron PESS normales, 29,5% eran alteraciones desmielinizantes, 6,3% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario, 0,9% con alteración axonal y el 18,8% estaban ausentes.

En el miembro inferior izquierdo el 49,1% los PESS fueron normales, 24,1% con alteraciones desmielinizantes, 1,8% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario, 25% estaban ausentes.



**Gráfica 10.** Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PESS para el nervio tibial posterior derecho e izquierdo.

#### e) PEM MIEMBROS SUPERIORES

La media del **TCC para el miembro superior** derecho fue de  $13,23 \pm 10,52$ ms con un rango entre 5,31-45,47ms. Para el miembro superior izquierdo la media fue de  $15,89 \pm 14,98$ ms y rango 5,63-52,03ms. Para ambos miembros superiores (*\*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PEM ausentes*) la media fue  $14,56 \pm 12,13$ ms y rango 5,94-48,75ms. La media del TCC para ambos miembros superiores *\*\*eliminando de la serie los pacientes en los que los PEM están ausentes (25 pacientes)* fue  $11,02 \pm 6,80$  y rango 5,94-42,50.

La media de la **amplitud de los PEM corticales** para el miembro superior derecho fue de  $0,87 \pm 1,19$  $\mu$ V con un rango entre  $0 \pm 6,19$  $\mu$ V. Para el miembro superior izquierdo la media fue de  $0,71 \pm 1,26$  $\mu$ V y el rango 0-10,27 $\mu$ V. Para ambos miembros superiores la media fue  $0,78 \pm 1,06$  $\mu$ V y rango el rango 0-6,81 $\mu$ V.

La media de la **amplitud normalizada de los PEM** para el miembro superior derecho fue de  $0,11 \pm 0,15 \mu\text{V}$  con un rango entre  $0 \pm 0,91 \mu\text{V}$ . Para el miembro superior izquierdo la media fue de  $0,08 \pm 0,12 \mu\text{V}$  y rango el rango de  $0-0,67 \mu\text{V}$ . Para ambos miembros superiores la media fue  $0,09 \pm 0,11 \mu\text{V}$  y el rango  $0-0,54 \mu\text{V}$ .

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Media TCC de ambos MMSS*	112	14,56	12,14	5,94	48,75
Media amplitud normalizada de PEM ambos MMSS	112	0,09	0,11	0	0,54
Media TCC de ambos MMSS**	87	11,02	6,804	5,94	42,5

**Tabla 18.** *Análisis de las variables de potenciales evocados motores (TCC y amplitud normalizada) para miembros superiores (MMSS) de pacientes con EM. \*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PEM ausentes. \*\* Eliminando de la serie los pacientes en los que los PEM están ausentes. MMSS=miembros superiores. TCC=tiempo de conducción central.*

En los **pacientes que No habían tenido síntomas motores** la media del TCC para ambos miembros superiores, fue de  $13,50 \pm 11,10\text{ms}$  con un rango de  $5,94-48,75\text{ms}$ . La media del amplitud normalizada para ambos miembros superiores, fue de  $0,12 \pm 0,13 \mu\text{V}$  con un rango de  $0-0,54 \mu\text{V}$ .

En los **pacientes que Sí habían tenido síntomas motores** La media del TCC para ambos miembros superiores, fue de  $17,61 \pm 14,52 \mu\text{V}$  con un rango de  $6,72-48,75 \mu\text{V}$ . La media del amplitud normalizada para ambos miembros superiores, fue de  $0,09 \pm 0,10 \mu\text{V}$  con un rango de  $0-0,33 \mu\text{V}$ .

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Media TCC ambos MMSS <b>SIN</b> síntomas motores	83	13,50	11,10	5,94	48,75
Media amplitud normalizada ambos MMSS <b>SIN</b> síntomas motores	69	0,12	0,13	0	0,54
Media TCC ambos MMSS <b>CON</b> síntomas motores	29	17,6183	14,51707	6,72	48,75
Media amplitud normalizada ambos MMSS <b>CON</b> síntomas motores	21	0,0937	0,10338	0	0,33

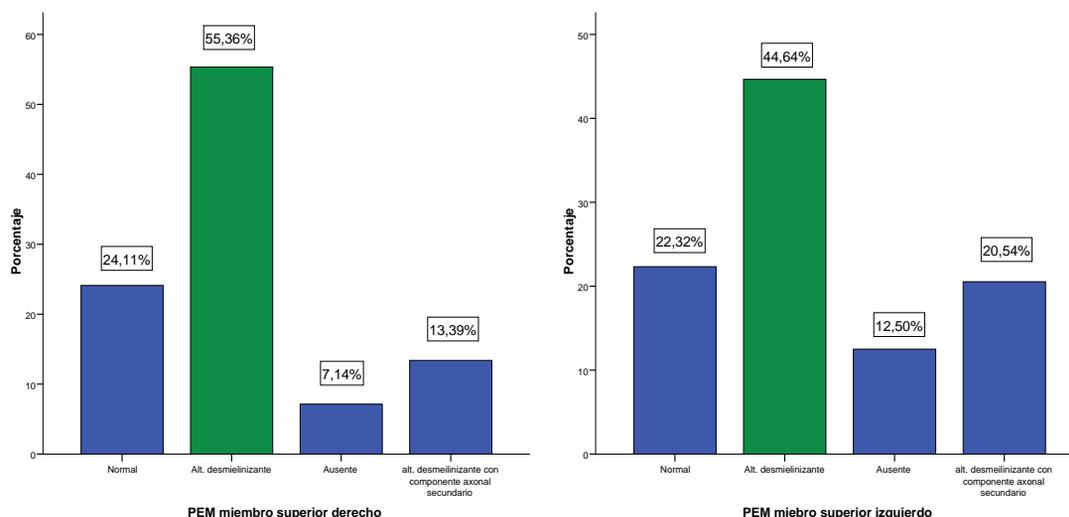
**Tabla 19.** Análisis de las variables de potenciales evocados motores (TCC y amplitud normalizada) para miembros superiores (MMSS) de pacientes con EM (sin y con síntomas motores). MMSS=miembros superiores. TCC=tiempo de conducción central.

Representación **cualitativa** de las alteraciones en los **PEM** de miembro **superior** derecho e izquierdo

En el miembro superior derecho el 24,1% de los pacientes tuvieron PEM normales, 55,4% eran alteraciones desmielinizantes, 13,4% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario y el 7,1% (8 pacientes) estaban ausentes.

En el miembro superior izquierdo el 22,3% los PEM fueron normales, 44,6% con alteraciones desmielinizantes, 20,5% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario y el 12,57% (14 pacientes) estaban ausentes.

## Resultados



**Gráfica 11.** Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PEM para el miembro superior derecho e izquierdo.

### f) PEM MIEMBROS INFERIORES

La media del **TCC para el miembro inferior** derecho fue de  $24,41 \pm 11,79$  ms con un rango entre 7,81-40,31 ms. Para el miembro inferior izquierdo la media fue de  $30,30 \pm 18,92$  ms y rango 9,00-56,09 ms. Para ambos miembros inferiores (*\*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PEM ausentes*) la media fue  $27,35 \pm 14,90$  ms y rango 8,41-48,20 ms. La media del TCC para ambos miembros superiores (*\*\*eliminando de la serie los pacientes en los que los PEM están ausentes (38 pacientes)*) fue  $19,19 \pm 8,59$  ms y rango 8,41-48,2 ms.

La media de la **amplitud de los PEM corticales** para el miembro inferior derecho fue de  $0,20 \pm 0,34$   $\mu$ V con un rango entre  $0 \pm 2,15$   $\mu$ V. Para el miembro inferior izquierdo la media fue de  $0,19 \pm 0,3$   $\mu$ V y rango 0-2,09  $\mu$ V. Para ambos miembros inferiores la media fue  $0,19 \pm 0,28$   $\mu$ V y rango 0-1,62  $\mu$ V.

La media de la **amplitud normalizada de los PEM** para el miembro inferior derecho fue de  $0,06 \pm 0,11 \mu\text{V}$  con un rango entre  $0 \pm 0,5 \mu\text{V}$ . Para el miembro inferior izquierdo la media fue de  $0,05 \pm 0,08 \mu\text{V}$  y rango  $0-0,36 \mu\text{V}$ . Para ambos miembros inferiores la media fue  $0,06 \pm 0,08 \mu\text{V}$  y rango  $0-0,38 \mu\text{V}$ .

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Media TCC de ambos MII*	112	27,35	14,90	8,41	48,2
Media amplitud normalizada de PEM ambos MMII	112	0,06	0,08	0	0,38
Media TCC de ambos MMII**	74	19,19	8,59	8,41	48,2

**Tabla 20.** Análisis de las variables de potenciales evocados motores (TCC y amplitud normalizada) para miembros inferiores (MMII) de pacientes con EM. \*asumiendo la latencia máxima de la serie en los PEM ausentes. \*\* Eliminando de la serie los pacientes en los que los PEM están ausentes. MMII=miembros inferiores. TCC=tiempo de conducción central.

En los **pacientes que No habían tenido síntomas motores** la media del TCC para ambos miembros inferiores, fue de  $26,36 \pm 14,7 \text{ms}$  con un rango de  $8,41-48,20 \text{ms}$ . La media del amplitud normalizada para ambos miembros inferiores fue de  $0,06 \pm 0,08 \mu\text{V}$  con un rango de  $0-0,38 \mu\text{V}$ .

En los **pacientes que Sí habían tenido síntomas motores** la media del TCC para ambos miembros inferiores, fue de  $30,21 \pm 15,37 \text{ms}$  con un rango de  $11,52-48,20 \text{ms}$ . La media del amplitud normalizada para ambos miembros inferiores, fue de  $0,05 \pm 0,08 \mu\text{V}$  con un rango de  $0-0,28 \mu\text{V}$ .

## Resultados

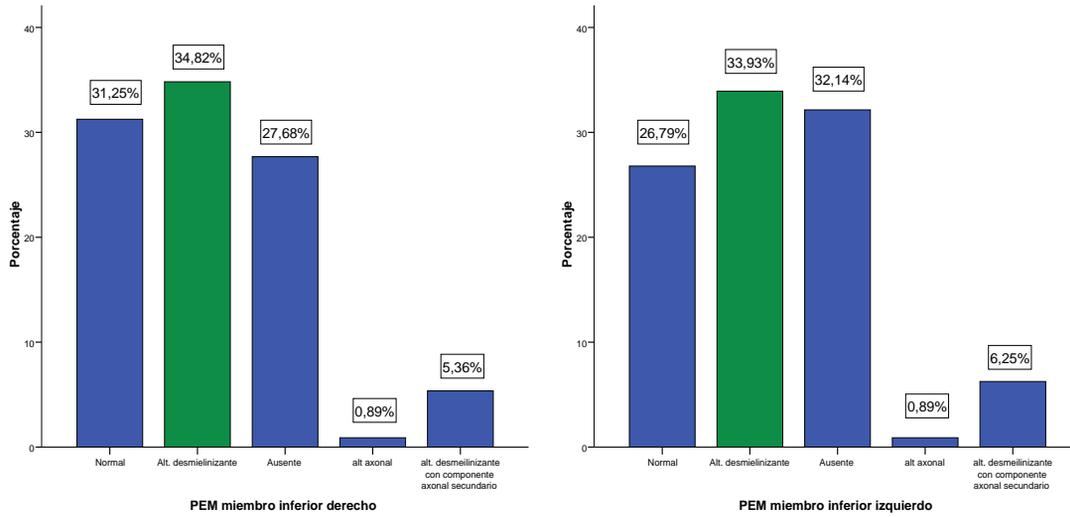
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Media TCC ambos MMII SIN síntomas motores	83	26,36	14,70	8,41	48,2
Media amplitud normalizada ambos MMII SIN síntomas motores	83	0,06	0,08	0	0,38
Media TCC ambos MMII CON síntomas motores	29	30,21	15,37	11,52	48,2
Media amplitud normalizada ambos MMII CON síntomas motores	29	0,05	0,08	0	0,28

**Tabla 21.** Análisis de las variables de potenciales evocados motores (TCC y amplitud normalizada) para miembros inferiores (MMII) de pacientes con EM (sin y con síntomas motores). MMII=miembros inferiores. TCC=tiempo de conducción central.

Representación **cualitativa** de las alteraciones en los **PEM** de miembro **inferior** derecho e izquierdo

En el miembro inferior derecho el 31,3% de los pacientes tuvieron PEM normales, 34,82% eran alteraciones desmielinizantes, 5,4% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario, 0,9% eran alteraciones axonales y el 34,8% (31 pacientes) estaban ausentes.

En el miembro inferior izquierdo el 26,8% los PEM fueron normales, 33,9% con alteraciones desmielinizantes, 6,3% alteraciones desmielinizantes con componente axonal secundario, 0,9% eran alteraciones axonales y el 33,9% (36 pacientes) estaban ausentes.

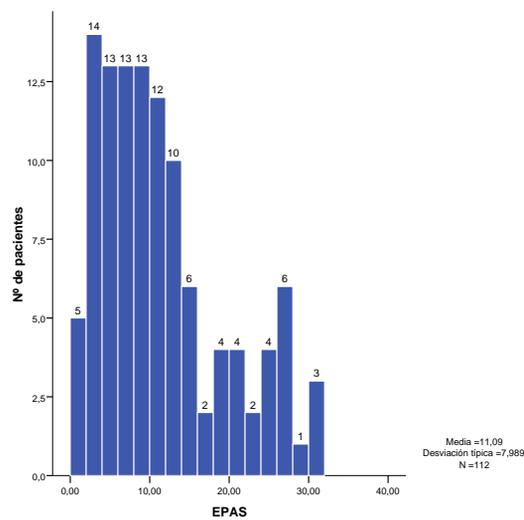


**Gráfica 12.** Representación cualitativa (%) de las alteraciones morfológicas de los PEM para el miembro inferior derecho e izquierdo.

## 5. ESCALA GLOBAL PARAMÉTRICA DE PUNTUACIÓN DE VARIOS POTENCIALES EVOCADOS (EPAS)

La puntuación EPAS media fue de  $11,09 \pm 7,99$ , con un rango de 1 a 32.

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
EPAS	112	11,09	7,989	1	32



**Gráfica 13.** Escala EPAS. Histograma.

## B. ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL

### 1. ESTUDIO CASO-CONTROL PARA OCT Y VARIABLES DE POTENCIALES EVOCADOS VISUALES

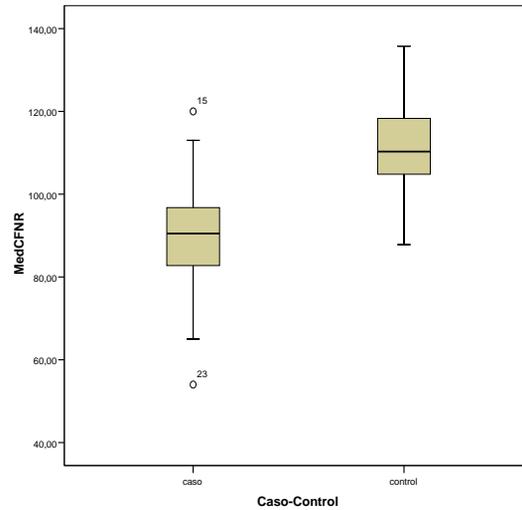
#### a) Pacientes EM vs controles

Las diferencias de las medias de las CFNR entre pacientes con EM (89,1  $\pm$ 11,9 mm) frente a los controles (110,37  $\pm$ 13,2 mm), era estadísticamente muy significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,0001$ ).

Las diferencias de las medias de las CCG entre pacientes con EM (76,7  $\pm$ 9,7 $\mu$ m) frente a los controles (82,05  $\pm$ 13,4 $\mu$ m), no era estadísticamente significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,08$ )

Las diferencias de las medias de las latencia P100 entre pacientes con EM (119,7  $\pm$ 19,0ms) frente a los controles (105,35  $\pm$ 4,1ms), era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,004$ )

Las diferencias de las medias de las amplitudes de P100 entre pacientes con EM (7,4  $\pm$ 3,9 $\mu$ V) frente a los controles (8,5  $\pm$ 4,01 $\mu$ V), no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,31$ )



**Gráfica 14.** Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la CFNR de los pacientes vs controles

**b) Pacientes EM con NO (N=45) vs controles(N=13)**

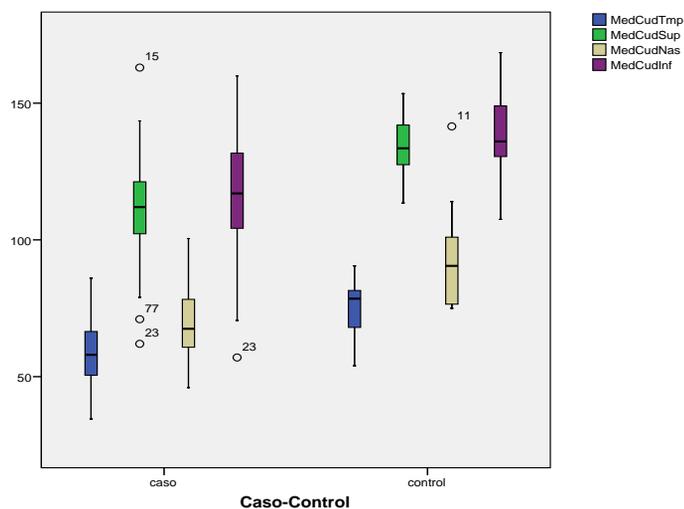
Las diferencias de las medias de las CFNR entre pacientes con EM que habían presentado una neuritis óptica ( $85 \pm 12,8\text{mm}$ ) frente a los controles ( $110,37 \pm 13,2\text{mm}$ ), era estadísticamente muy significativa (T Student para muestras independientes  $p= 0,0001$ )

Esta diferencia es también significativa para todos los cuadrantes de CFNR por separado (temporal, nasal, superior e inferior) (T Student para muestras independientes  $p= 0,0001$ ).

	Caso-Control	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
MedCudTmp	caso	107	58,39	11,17	1,08
	control	13	75,19	11,88	3,29
MedCudSup	caso	107	112,10	15,81	1,52
	control	13	133,61	12,15	3,37

## Resultados

MedCudNas	caso	107	69,40	12,20	1,18
	control	13	93,88	19,28	5,34
MedCudInf	caso	107	117,11	20,08	1,94
	control	13	139,03	19,13	5,30



**Gráfica 15.** Diagrama de cajas de la diferencia de las medias CFNR por cuadrantes de pacientes EM con NO vs controles

Las diferencias de las medias de las CCG entre pacientes con EM que habían presentado una neuritis óptica ( $73 \pm 19,0\mu\text{m}$ ) frente a los controles ( $82,05 \pm 13,4\mu\text{m}$ ), era estadísticamente significativa (T Student para muestras independientes  $p= 0,04$ )

Las diferencias de las medias de las latencia P100 entre pacientes con EM que habían presentado una neuritis óptica ( $128,2 \pm 20,7\text{ms}$ ) frente a los controles ( $105,35 \pm 4,1\text{ms}$ ), era estadísticamente muy significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p = 0,0001$ )

Las diferencias de las medias de las amplitudes de P100 entre pacientes con EM que habían presentado una neuritis óptica ( $6,6 \pm 3,5\mu\text{V}$ ) frente a los

controles ( $8,5 \pm 4,01\mu\text{V}$ ), no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p= 0,15$ )

**c) Pacientes EM sin NO (N=67) vs controles(N=13)**

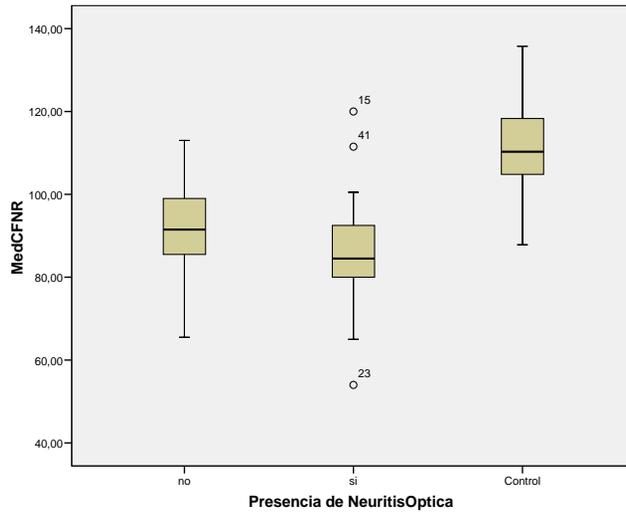
Las diferencias de las medias de las CFNR entre los 67 pacientes con EM que no habían presentado una neuritis óptica ( $91,71 \pm 10,6\text{mm}$ ) frente a los controles ( $110,37 \pm 13,2\text{mm}$ ), era estadísticamente significativa (T Student para muestras independientes  $p < 0,0001$ )

Las diferencias de las medias de las CCG entre pacientes con EM que no habían presentado una neuritis óptica ( $78,53 \pm 8,7\mu\text{m}$ ) frente a los controles ( $82,05 \pm 13,4\mu\text{m}$ ), no era estadísticamente significativa (T Student para muestras independientes  $p= 0,23$ )

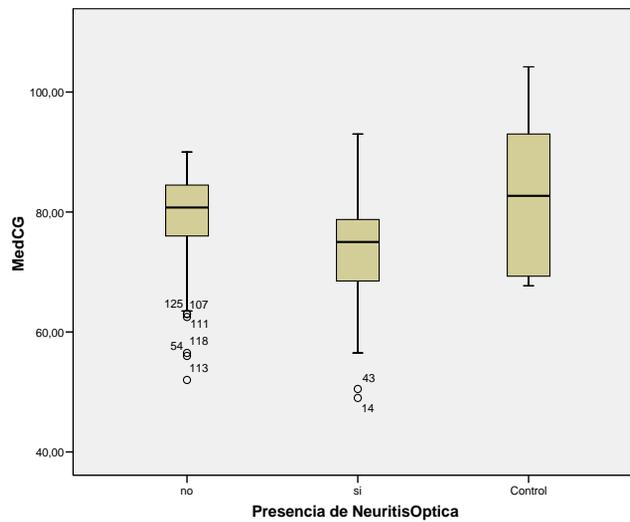
Las diferencias de las medias de las latencia P100 entre pacientes con EM que no habían presentado una neuritis óptica ( $112 \pm 14,6\text{ms}$ ) frente a los controles ( $105,35 \pm 4,1\text{ms}$ ), no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,14$ )

Las diferencias de las medias de las amplitudes de P100 entre pacientes con EM que no habían presentado una neuritis óptica ( $8,1 \pm 4,1\mu\text{V}$ ) frente a los controles ( $8,5 \pm 4,01\mu\text{V}$ ), no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,52$ )

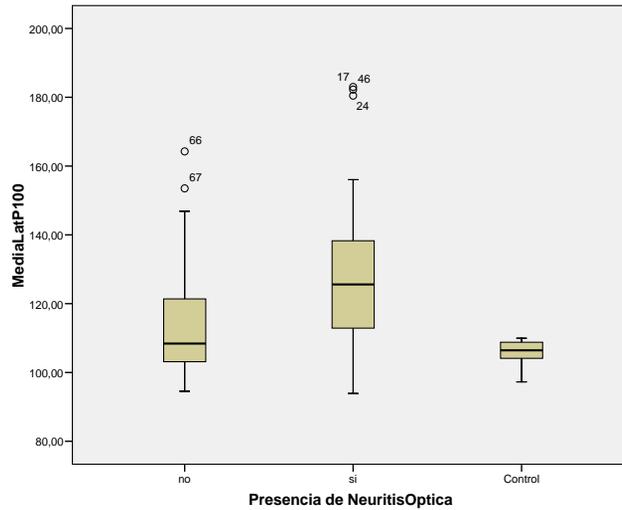
## Resultados



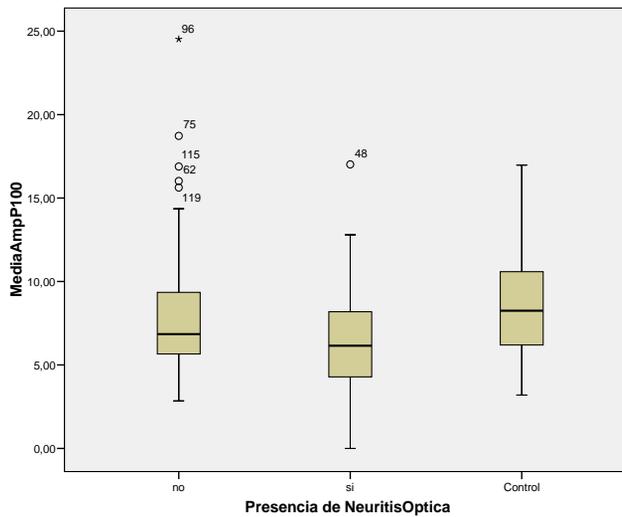
**Gráfica 16.** Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la CFNR de los pacientes con NO vs sin NO vs controles.



**Gráfica 17.** Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la CCG de los pacientes con NO vs sin NO vs controles



**Gráfica 18.** Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la latencia P100 de los pacientes con NO vs sin NO vs controles



**Gráfica 19.** Diagrama de cajas de la diferencia de las medias de la amplitud P100 de los pacientes con NO vs sin NO vs controles

d) **Ojos de pacientes EM sin NO (n=169) vs Ojos de pacientes EM con NO (n=55)**

Las diferencias de las medias de las CFNR entre los ojos de los pacientes EM con NO ( $83,5 \pm 13,7\text{mm}$ ) frente a los ojos de los pacientes EM sin

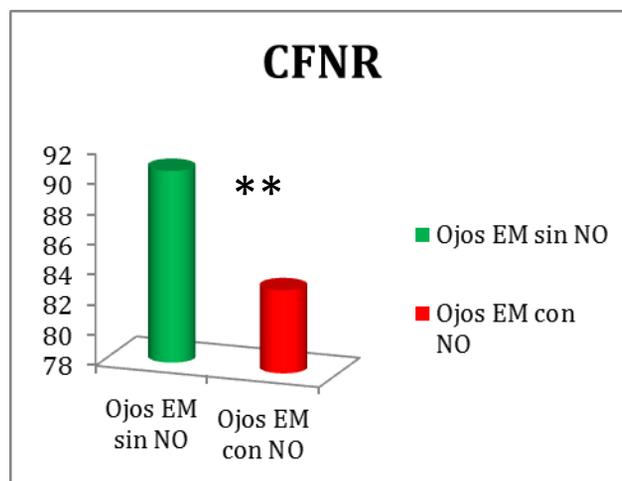
## Resultados

NO ( $90,7 \pm 10,5\text{mm}$ ), era estadísticamente muy significativa (T Student  $p=0,0001$ )

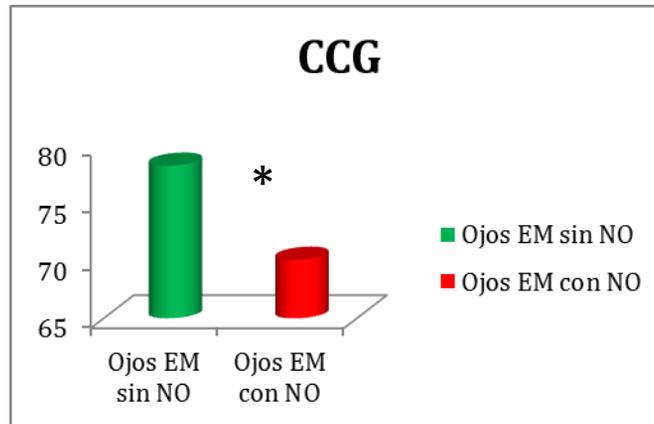
Las diferencias de las medias de las CCG entre los ojos de los pacientes EM con NO óptica ( $71,6 \pm 10,2\mu\text{m}$ ) frente a los ojos de los pacientes EM sin NO ( $78,3 \pm 8,9\mu\text{m}$ ), era estadísticamente significativa (T Student  $p=0,02$ )

Las diferencias de las medias de las latencia P100 entre los ojos de los pacientes EM con NO óptica ( $132,06 \pm 23,6\text{ms}$ ) frente a los ojos de los pacientes EM sin NO ( $115,2 \pm 17,3\text{ms}$ ), era estadísticamente muy significativa (Wilcoxon  $p=0,0001$ )

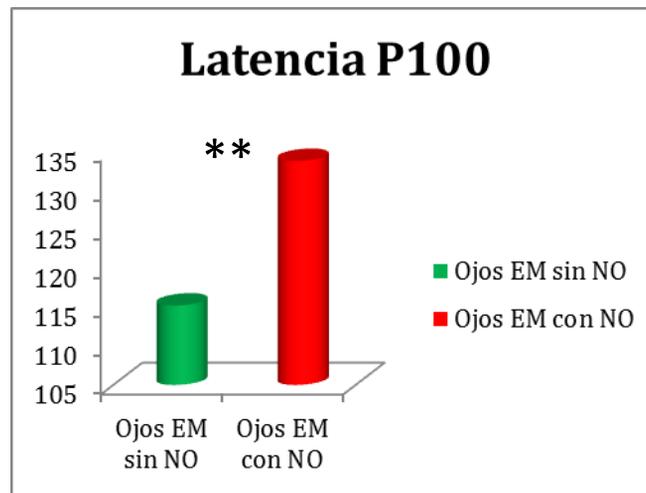
Las diferencias de las medias de las amplitudes de P100 entre los ojos de los pacientes EM con NO óptica ( $6,6 \pm 3,6\mu\text{V}$ ) frente a los ojos de los pacientes EM sin NO ( $8,0 \pm 4,0\mu\text{V}$ ), era estadísticamente significativa (Wilcoxon  $p=0,03$ )



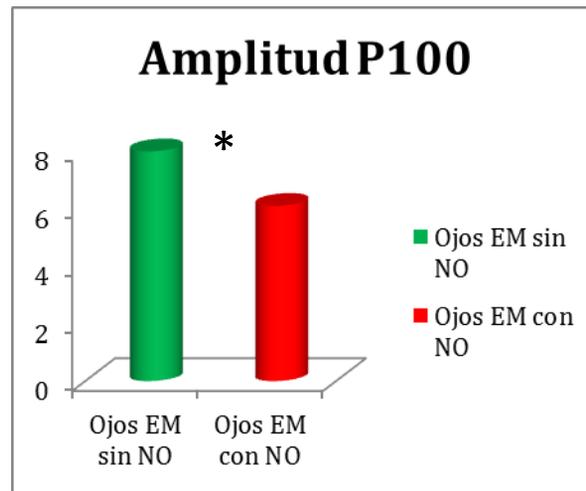
**Gráfica 20.** Diferencia de las medias de CFNR de ojos con NO vs ojos sin NO. \*\* Diferencias estadísticamente muy significativas



**Gráfica 21.** Diferencia de las medias de CCG de ojos con NO vs ojos sin NO. \* Diferencias estadísticamente significativas



**Gráfica 22.** Diferencia de las medias de la latencia P100 de ojos con NO vs ojos sin NO. \*\* Diferencias estadísticamente muy significativas



**Gráfica 23.** Diferencia de las medias de la amplitud P100 de ojos con NO vs ojos sin NO. \* Diferencias estadísticamente significativas

e) **Ojos de pacientes EM con NO (n=55) vs controles (n=13)**

Las diferencias de las medias de las CFNR entre los ojos con NO de los pacientes con EM ( $83,5 \pm 13,73\text{mm}$ ) frente a los controles ( $110,37 \pm 13,2\text{mm}$ ), era estadísticamente muy significativa (T Student para muestras relacionadas  $p=0,014$ )

Las diferencias de las medias de las CCG entre los ojos con NO de los pacientes con EM ( $70,1 \pm 11,4\mu\text{m}$ ) frente a los controles ( $82,05 \pm 13,4\mu\text{m}$ ), era estadísticamente significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,004$ )

Las diferencias de las medias de las latencia P100 entre los ojos con NO de los pacientes con EM ( $133,8 \pm 22,6\text{ms}$ ) frente a los controles ( $105,35 \pm 4,1\text{ms}$ ), era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p = 0,001$ )

Las diferencias de las medias de las amplitudes de la P100 entre los ojos con NO de los pacientes con EM ( $6,1 \pm 3,6\mu\text{V}$ ) frente a los controles ( $8,5 \pm 4,01\mu\text{V}$ ), mostraba una tendencia pero no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p= 0,09$ )

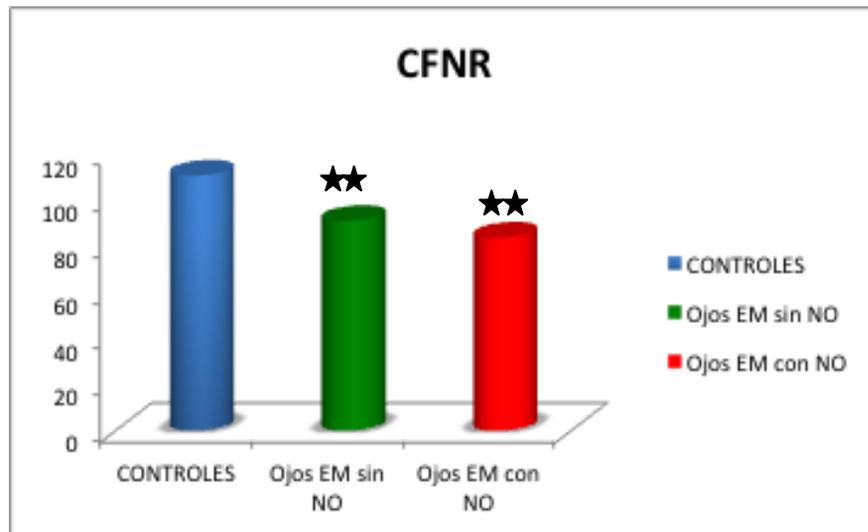
f) **Ojos de pacientes EM sin NO (n=169) vs controles (n=13)**

Las diferencias de las medias de las CFNR entre los ojos sin NO de los pacientes con EM ( $90,7 \pm 10,56\text{mm}$ ) frente a los controles ( $110,37 \pm 13,2\text{mm}$ ), era estadísticamente muy significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,0001$ )

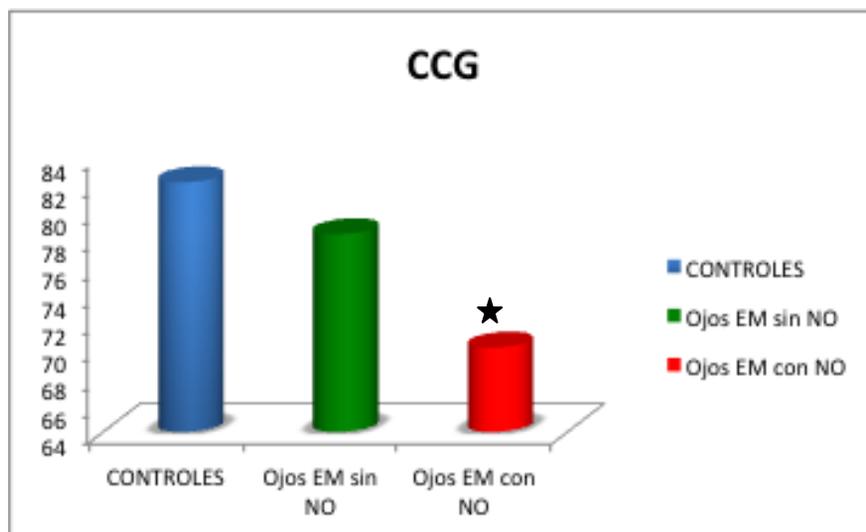
Las diferencias de las medias de las CCG entre los ojos sin NO de los pacientes con EM ( $78,3 \pm 8,9\mu\text{m}$ ) frente a los controles ( $82,05 \pm 13,4\mu\text{m}$ ), no era estadísticamente significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,20$ )

Las diferencias de las medias de las latencia P100 entre los ojos sin NO de los pacientes con EM ( $115,2 \pm 17,3\text{ms}$ ) frente a los controles ( $105,35 \pm 4,1\text{ms}$ ), mostraba una tendencia pero no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,09$ )

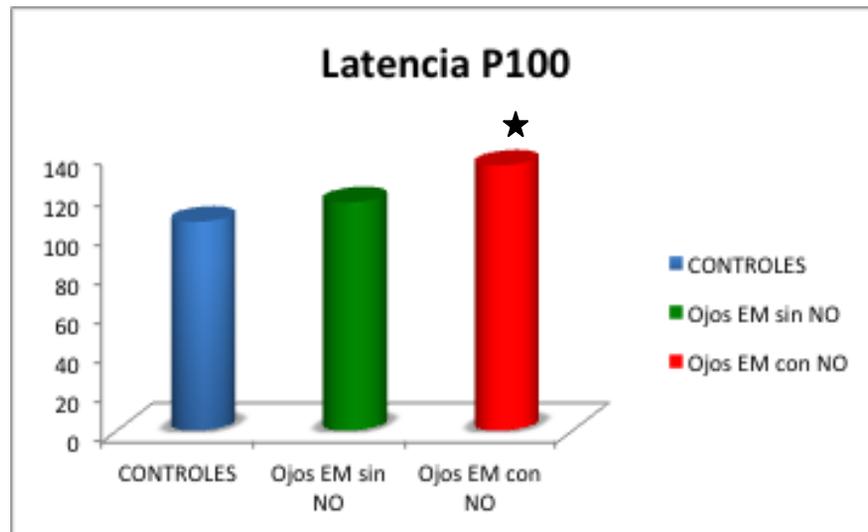
Las diferencias de las medias de las amplitudes de la P100 entre los ojos sin NO de los pacientes con EM ( $8,0 \pm 4,0\mu\text{V}$ ) frente a los controles ( $8,5 \pm 4,01\mu\text{V}$ ), no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,56$ )



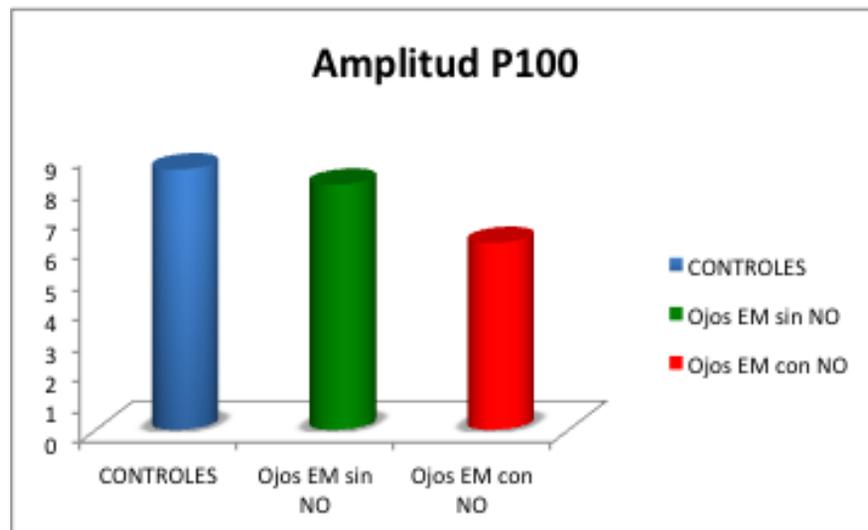
**Gráfica 24.** Diferencia de las medias de CFNR de ojos con NO vs controles y ojos sin NO vs controles \*\* Diferencias estadísticamente muy significativas



**Gráfica 25.** Diferencia de las medias de CCG de ojos con NO vs controles y ojos sin NO vs controles\* Diferencias estadísticamente significativas



**Gráfica 26.** Diferencia de las medias de la latencia P100 de ojos con NO vs controles y ojos sin NO vs controles\* Diferencias estadísticamente significativas



**Gráfica 27.** Diferencia de las medias de la amplitud de P100 de ojos con NO vs controles y ojos sin NO vs controles

g) **Pacientes EM Forma RR (n=58) vs controles (n=13)**

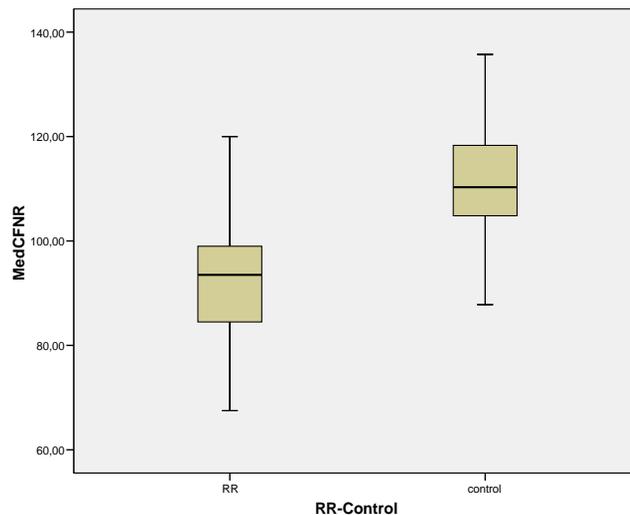
Las diferencias de las medias de las CFNR entre los pacientes con EM en forma RR ( $91,8 \pm 10,83\text{mm}$ ) frente a los controles ( $110,37 \pm 13,2\text{mm}$ ), era

estadísticamente muy significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,0001$ )

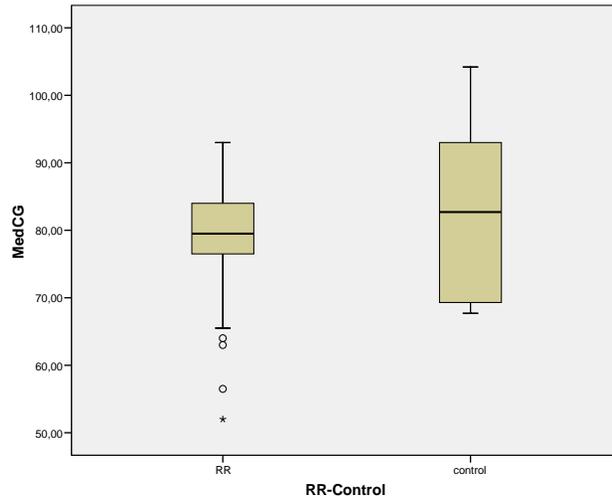
Las diferencias de las medias de las CCG entre los pacientes con EM en forma RR ( $78,7 \pm 8,1\mu\text{m}$ ) frente a los controles ( $82,05 \pm 13,4\mu\text{m}$ ), no era estadísticamente significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,20$ )

Las diferencias de las medias de las latencia P100 entre los pacientes con EM en forma RR ( $114,0 \pm 15,0\text{ms}$ ) frente a los controles ( $105,35 \pm 4,1\text{ms}$ ), mostraba una tendencia pero no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,07$ )

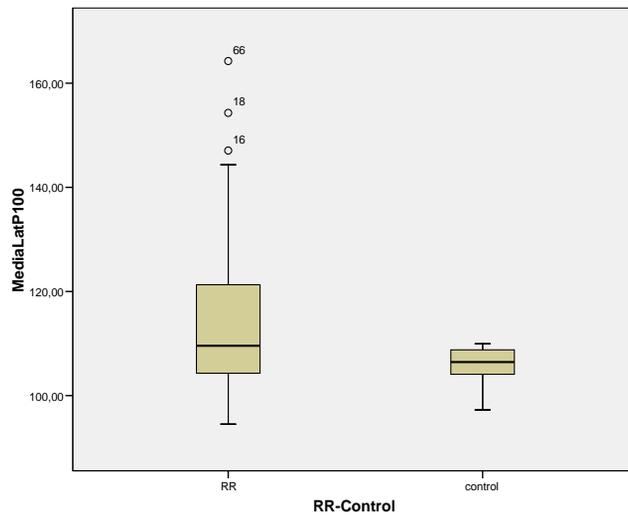
Las diferencias de las medias de las amplitudes de la P100 entre los pacientes con EM en forma RR ( $8,9 \pm 4,2\mu\text{V}$ ) frente a los controles ( $8,5 \pm 4,01\mu\text{V}$ ), no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,8$ )



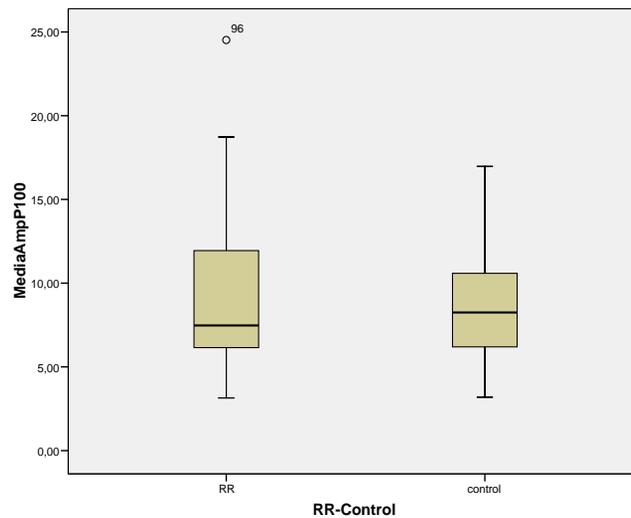
**Gráfica 28.** Diagrama de cajas de las diferencias de las medias de la CFNR de pacientes EM-RR vs controles



**Gráfica 29.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CCG de pacientes EM-RR vs controles



**Gráfica 30.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la latencia P100 de pacientes EM-RR vs controles



**Gráfica 31.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la amplitud P100 de pacientes EM-RR vs controles

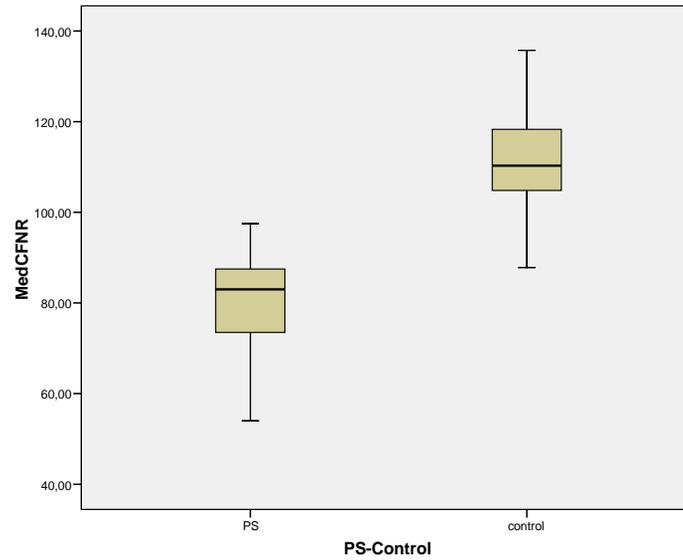
#### h) **Pacientes EM Forma PS (n=33) vs controles (n=13)**

Las diferencias de las medias de las CFNR entre los pacientes con EM en forma PS ( $80,3 \pm 10,61\text{mm}$ ) frente a los controles ( $110,37 \pm 13,2\text{mm}$ ), era estadísticamente muy significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,0001$ )

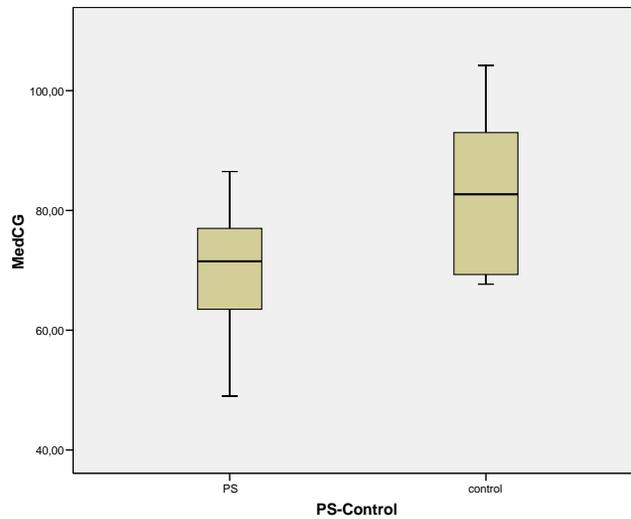
Las diferencias de las medias de las CCG entre los pacientes con EM en forma PS ( $70,0 \pm 10,0\mu\text{m}$ ) frente a los controles ( $82,05 \pm 13,4\mu\text{m}$ ), era estadísticamente significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,01$ )

Las diferencias de las medias de las latencia P100 entre los pacientes con EM en forma PS ( $133,9 \pm 20,7\text{ms}$ ) frente a los controles ( $105,35 \pm 4,1\text{ms}$ ) mostraba una tendencia pero estadísticamente muy significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,0001$ )

Las diferencias de las medias de las amplitudes de la P100 entre los pacientes con EM en forma PS ( $5,2 \pm 3,1\mu\text{V}$ ) frente a los controles ( $8,5 \pm 4,01\mu\text{V}$ ), era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p= 0,009$ )

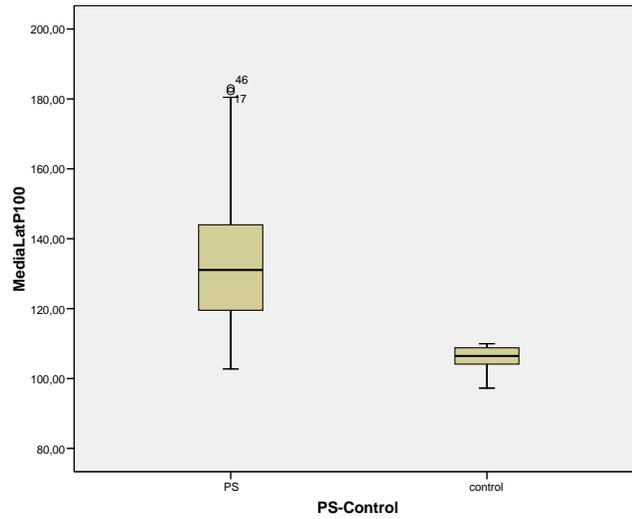


**Gráfica 32.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CFNR de pacientes EM-PS vs controles

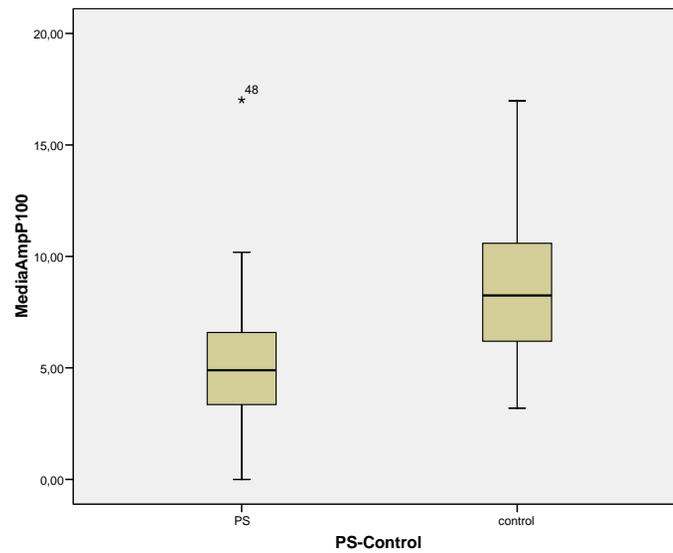


**Gráfica 33.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CCG de pacientes EM-PS vs controles

## Resultados



**Gráfica 34.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la latencia P100 de pacientes EM-PS vs controles



**Gráfica 35.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la amplitud P100 de pacientes EM-PS vs controles

i) **Pacientes EM Forma SCA (n=19) vs controles (n=13)**

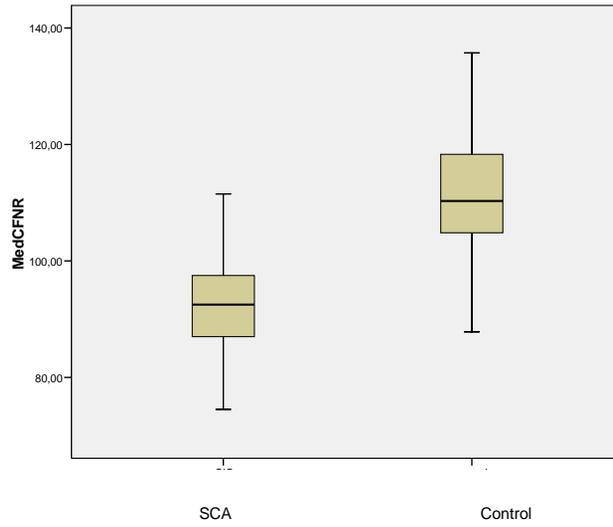
Las diferencias de las medias de las CFNR entre los pacientes SCA (92,6  $\pm$ 10,11mm) frente a los controles (110,37  $\pm$ 13,2mm), era estadísticamente muy significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,001$ )

Las diferencias de las medias de las CCG entre los pacientes SCA (76,26  $\pm$ 11,6 $\mu$ m) frente a los controles (82,05  $\pm$ 13,4 $\mu$ m), no era estadísticamente significativa (T Student para muestras independientes  $p=0,2$ )

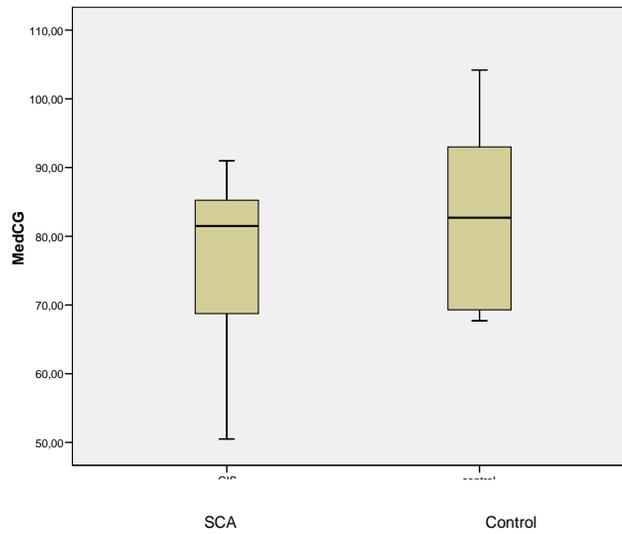
Las diferencias de las medias de las latencia P100 entre los pacientes SCA (112,7  $\pm$ 15,1ms) frente a los controles (105,5  $\pm$ 4,1ms), mostraba una tendencia pero no estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,3$ )

Las diferencias de las medias de las amplitudes de la P100 entre los pacientes SCA (6,9  $\pm$ 2,3 $\mu$ V) frente a los controles (8,5  $\pm$ 4,01 $\mu$ V), no era estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes  $p=0,3$ )

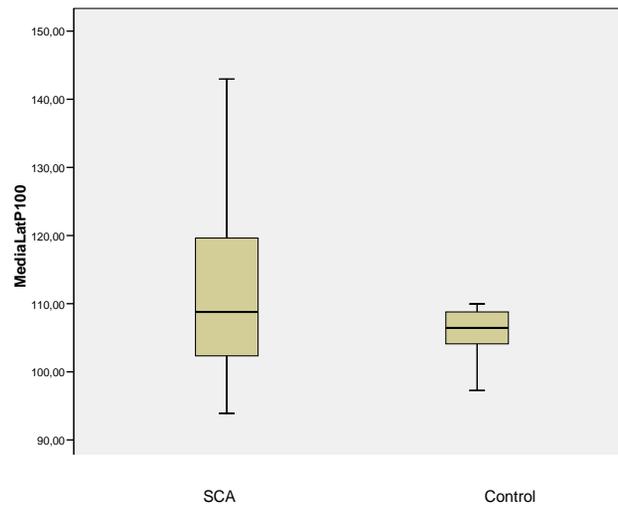
## Resultados



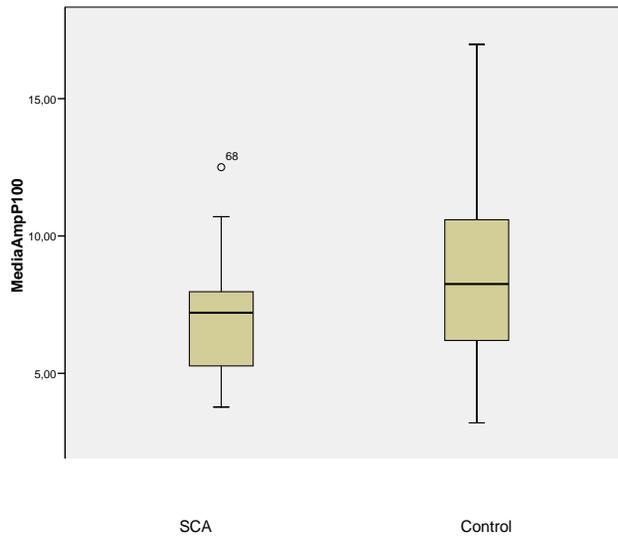
**Gráfica 36.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CFNR de pacientes EM-SCA vs controles



**Gráfica 37.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la CCG de pacientes EM-SCA vs controles



**Gráfica 38.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la latencia P100 de pacientes EM-SCA vs controles



**Gráfica 39.** Diagrama de cajas de las diferencia de las medias de la amplitud de la P100 de pacientes EM-SCA vs controles

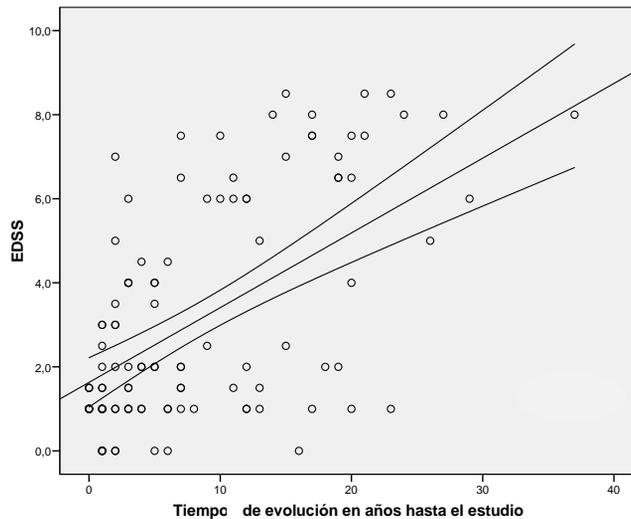
## 2. ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE MEDIDAS CLÍNICAS DE NEURODEGENERACIÓN-PROGRESIÓN (ESCALA EDSS) DE EM CON MEDIDAS DE OCT Y PE

### a) Correlaciones Bivariadas EDSS-parámetros OCT y PE

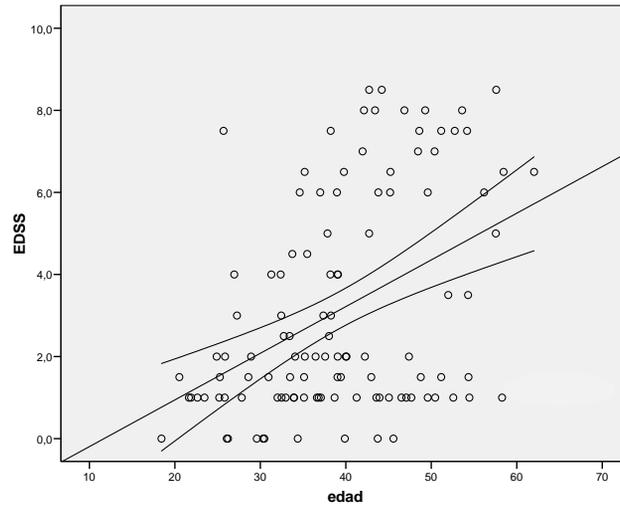
Se encontraron correlaciones muy significativas (Rho de Spearman) para la **EDSS** con las variables de edad y tiempo de evolución.

		Tiempo de evolución (años)	Edad
EDSS	Coefficiente de correlación	,543(**)	,370(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000

**Tabla 22.** Correlación bivariada entre la variable EDSS y tiempo de evolución en años y edad.



**Gráfica 40.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y tiempo de evolución en años.



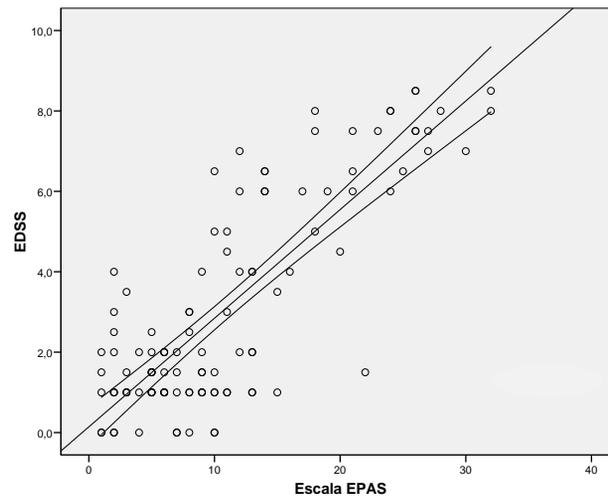
**Gráfica 41.** . Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y la edad.

La EDSS se correlacionaba de manera estadísticamente muy significativa (Rho de Spearman) con la escala no-paramétrica de potenciales evocados EPAS.

		Escala EPAS
<b>EDSS</b>	Coefficiente de correlación	,691(**)
	Sig. (bilateral)	,000

**Tabla 23.** Correlación bivariada entre la variable EDSS y escala EPAS

## Resultados

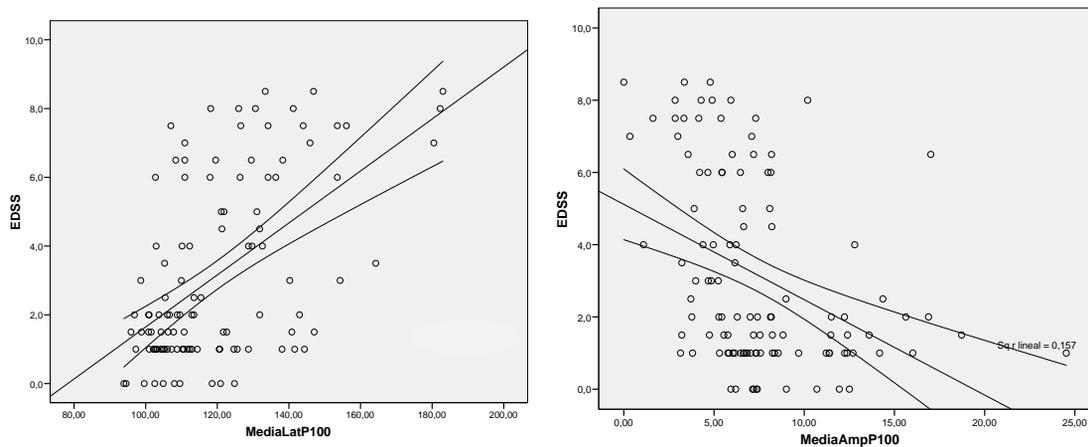


**Gráfica 42.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y la escala EPAS

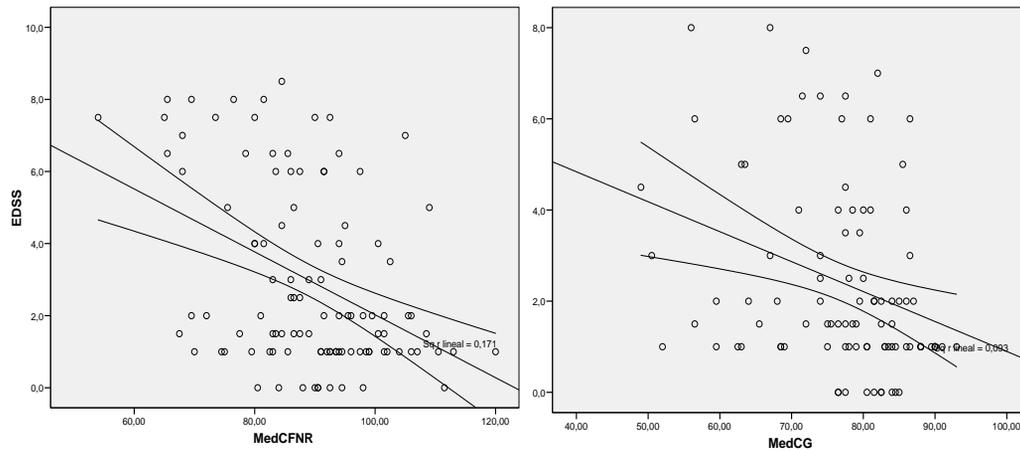
Con las variables de OCT y de potenciales evocados visuales también hubo correlaciones significativas con la escala EDSS. (Rho de Spearman)

		Media de la Latencia P100	Media de la amplitud P100	Media CFNR	Media CCG
<b>EDSS</b>	Coefficiente de correlación	,497(**)	-,448(**)	-,364(**)	-,337(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,001

**Tabla 24.** Correlación bivariada entre la variable EDSS con potenciales evocados visuales (latencia P100 y amplitud P100) y con OCT (capa de fibras nerviosas de la retina-CFNR y capa de células ganglionares-CCG)



**Gráfica 43.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y PEV (latencia P100 y amplitud P100)



**Gráfica 44** Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables EDSS y OCT (CFNR y CCG)

La EDSS se correlacionó significativamente también con algunas de las variables de los PEAT: latencia de la respuesta V, el intervalo I-V y el intervalo III-V. (Rho de Spearman)

		Media de la Latencia onda V	Media de Amplitud onda V	Media Intervalo I-III	Media Intervavlo III-V	Media Intervalo I-V
EDSS	Coefficiente de correlación	,275(**)	-,072	,122	,220(*)	,196(*)
	Sig. (bilateral)	,003	,449	,199	,020	,039

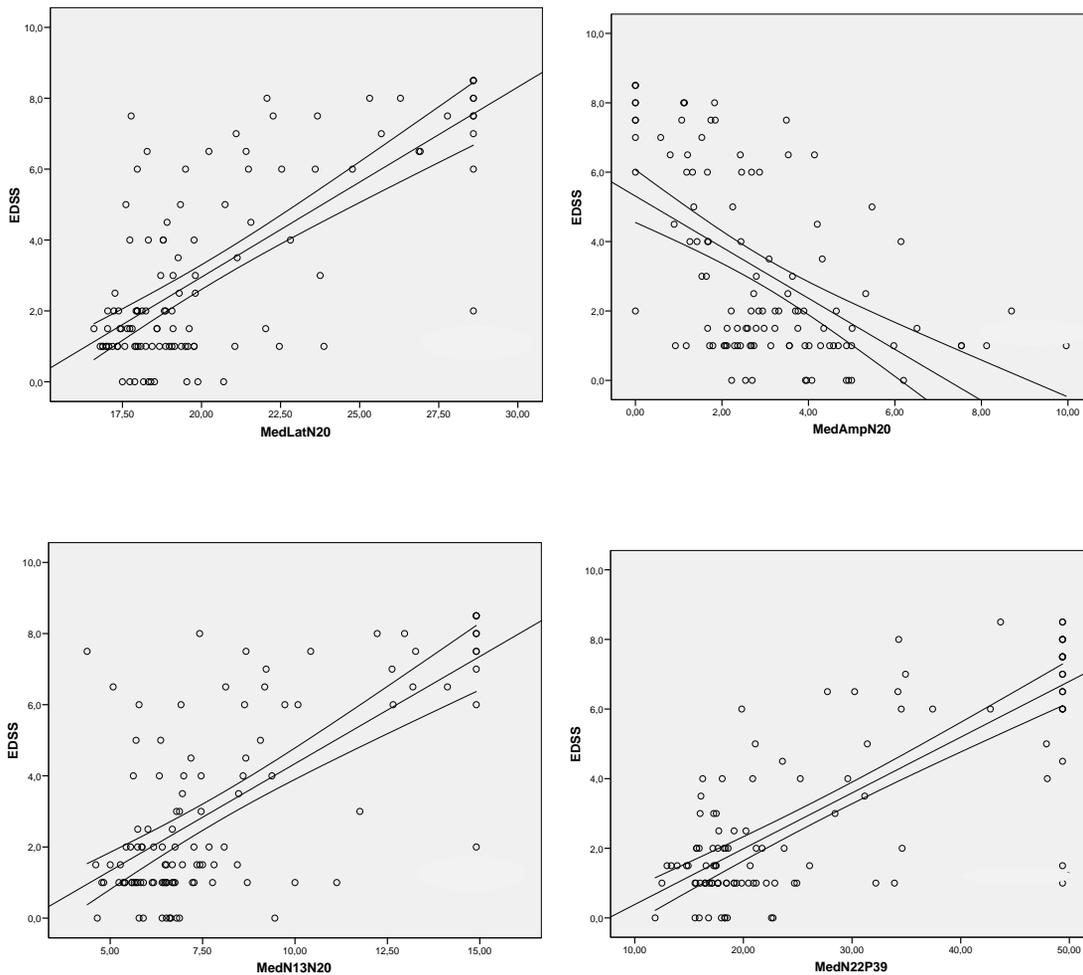
**Tabla 25.** Correlación bivariada entre la variable EDSS con potenciales evocados acústicos (latencia onda V, amplitud onda V, intervalos I-III, III-V y I-V)

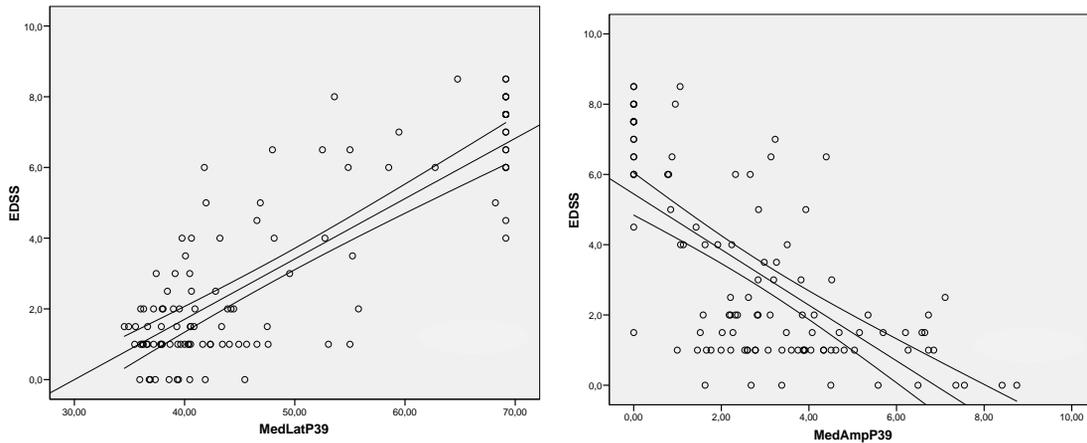
Se encontraron correlaciones muy significativas (Rho de Spearman) para la EDSS con las variables de los PESS del nervio mediano y del nervio tibial.

## Resultados

		Media de la Latencia N20	Media Amplitud N20	Media del intervalo N13-N20
EDSS	Coefficiente de correlación	,567(**)	-,551(**)	,547(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000
		Media de la Latencia P39	Media Amplitud P39	Media del intervalo N22-P39
	Coefficiente de correlación	,675(**)	-,656(**)	,640(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000

**Tabla 26.** Correlación bivariada entre la variable EDSS con potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores (latencia N20, amplitud N20, intervalo N13-N20) y de miembros inferiores (latencia P39, amplitud P39 e intervalo N22-P39)



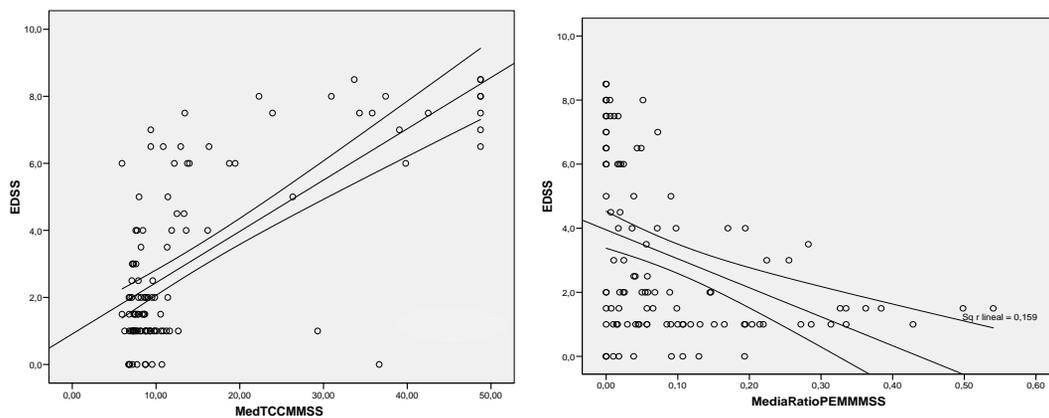


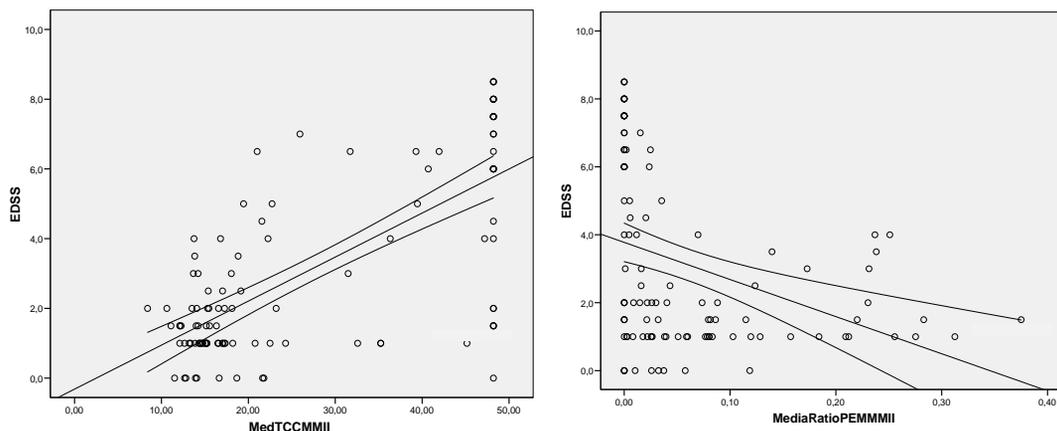
**Gráfica 45.** Representación gráfica de la correlación biviada entre la variable EDSS y PESS para el nervio mediano (latencia N20, Amplitud N20 e intervalo N13-N20) y nervio tibial (latencia P39, amplitud P39 e intervalo N22-P39)

Así como con las variables de los potenciales evocados motores para miembros superiores e inferiores. (Rho de Spearman)

		Media TCC MMSS	Media amplitud normalizada PEM MMSS	Media TCC MMII	Media amplitud normalizada PEM MMII
<b>EDSS</b>	Coefficiente de correlación	,566(**)	-,465(**)	,611(**)	-,482(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000

**Tabla 27.** Correlación biviada entre la variable EDSS con potenciales evocados motores de miembros superiores e inferiores (tiempo de conducción central-TCC y amplitud normalizada)





**Gráfica 46.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable EDSS y potenciales evocados motores (PEM) (tiempo de conducción central (TCC) y amplitud normalizada) para miembros superiores (MMSS) y miembros inferiores (MMII).

Las variables con mayores valores de correlación con la EDSS fueron:

Tiempo de evolución, la escala EPAS, latencia de P39, amplitud de P39, tiempo de conducción somestésico para el nervio tibial N22-P39 y el TCC para miembros inferiores.

#### b) **Correlaciones Bivariadas Tiempo de evolución- parámetros OCT y PE**

El **tiempo de evolución** se correlacionaba de manera significativa con la escala EPAS, y con la CFNR, así como con la latencia de P100, las variables de potenciales evocados somatosensitivos de nervio mediano y nervio tibial y las de los potenciales evocados motores, pero con coeficientes de correlación mucho menores a las de la EDSS. No se encontraron ninguna correlación significativa con ninguna de las variables PEAT.

		Escala EPAS	Media Latencia P100	Media Amplitud P100	Media CFNR	Media CCG
Tiempo de evolución (años)	Coeficiente de correlación	,437(**)	,299(**)	-,160	-,362(**)	-,179
	Sig. (bilateral)	,000	,001	,092	,000	,082
		Media Latencia onda V	Media Amplitud onda V	Media Intervalo I-III	Media Intervalo III-V	Media Intervalo I-V
	Coeficiente de correlación	,193(*)	,014	,072	,118	,088
	Sig. (bilateral)	,042	,882	,453	,214	,358
		Media Latencia N20	Media Amplitud N20	Media Intervalo N13-N20		
	Coeficiente de correlación	,316(**)	-,205(*)	,291(**)		
	Sig. (bilateral)	,001	,030	,002		
		Media Latencia P39	Media Amplitud P39	Media Intervalo N22-P39		
	Coeficiente de correlación	,427(**)	-,435(**)	,431(**)		
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		
		Media TCC MMSS	Media TCC MMII	Media amplitud normalizada PEM MMSS	Media amplitud normalizada PEM MMII	
	Coeficiente de correlación	,429(**)	,469(**)	-,452(**)	-,355(**)	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	

**Tabla 28.** Correlación bivariada entre la variable tiempo de evolución con la escala EPAS, potenciales evocados visuales (latencia P100 y amplitud P100), OCT (capa de fibras nerviosas de la retina-CFNR, capa de células ganglionares-CCG), con potenciales evocados acústicos (latencia onda V, amplitud onda V, intervalos I-III, III-V y I-V), potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores (latencia N20, amplitud N20, intervalo N13-N20) y de miembros inferiores (latencia P39, amplitud P39, intervalo N22-P39), potenciales evocados motores (PEM) (tiempo de conducción central (TCC) y amplitud normalizada) para miembros superiores (MMSS) y miembros inferiores (MMII).

c) **Correlaciones Bivariadas parámetros OCT (CFNR)- parámetros OCT (CCG) y PE**

Los parámetros de **OCT** se correlacionaban muy bien (Sperman) entre ellos y con el tiempo de evolución y la puntuación en la escala EDSS.

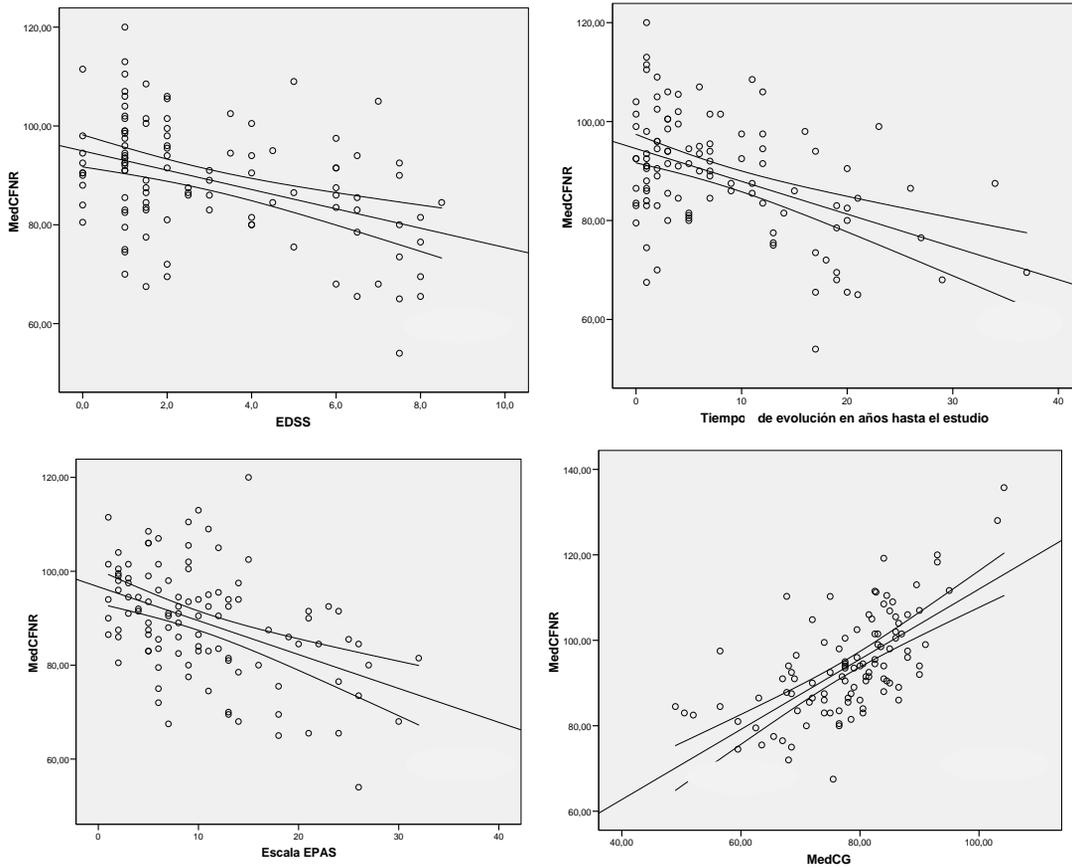
		Medida CCG	Edad	Tiempo de evolución (años)	EDSS
<b>Media CFNR</b>	Coeficiente de correlación	,664(**)	-,144	-,362(**)	-,364(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,118	,000	,000

**Tabla 29.** Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) con la variable de OCT (capa de células ganglionares-CCG), edad, tiempo de evolución en años y EDSS

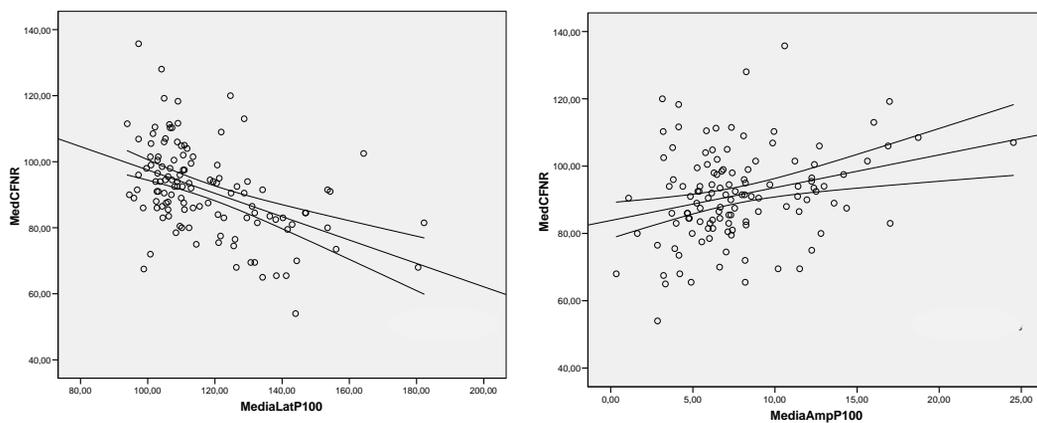
La CFNR se correlacionaba muy bien con las variables de potenciales evocados, aunque con coeficientes de correlación no muy altos. Sin embargo la CFNR se correlacionaba de manera muy significativa con la escala EPAS y con la latencia y amplitud del potencial evocado visual.

		Escala EPAS	Media Latencia P100	Media Amplitud P100
<b>Media CFNR</b>	Coeficiente de correlación	-,428(**)	-,462(**)	,238(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,009

**Tabla 30.** Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) con la escala EPAS, variables de potenciales evocados visuales (latencia P100 y amplitud P100)



**Gráfica 47.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (capa de fibras nerviosas de la retina CFNR) y EDSS, tiempo de evolución en años, escala EPAS y capa de células ganglionares (CCG)

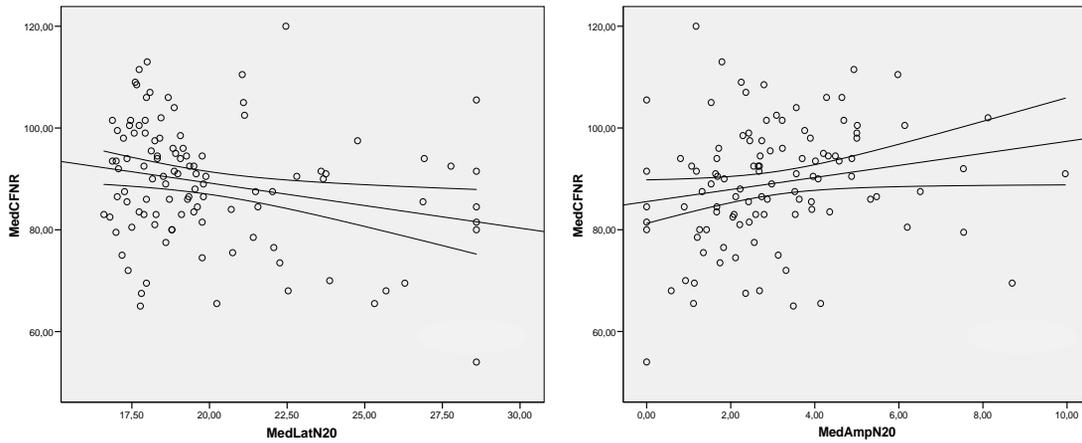


**Gráfica 48.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (capa de fibras nerviosas de la retina CFNR) y potenciales evocados visuales (latencia P100 y amplitud P100)

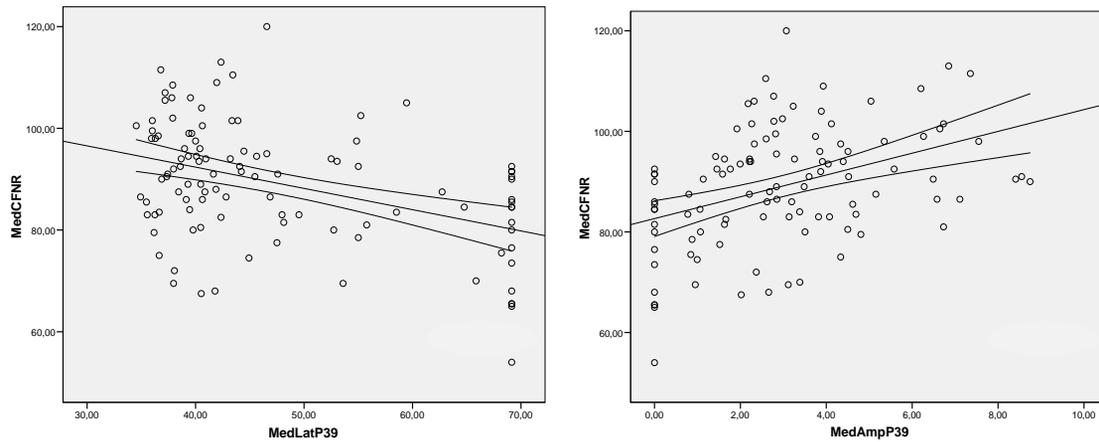
Con respecto a los potenciales evocados acústicos, la CFNR, se correlacionaba únicamente con la latencia de la respuesta V. Para los potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores, la correlación con la CFNR fue significativa para la latencia de la N20 y la amplitud, rozando la significación para el tiempo de conducción N13-N20. Con las variables de los potenciales evocados somatosensitivos de los miembros inferiores la correlación de la CFNR fue muy significativa. De igual modo la correlación de la CFNR con las variables de los potenciales evocados motores, tanto inferiores como superiores, era muy significativa.

<b>Media CFNR</b>		<b>Media Latencia onda V</b>	<b>Media Amplitud onda V</b>	<b>Media Intervalo I-III</b>	<b>Media Intervalo III-V</b>	<b>Media Intervalo I-V</b>
	Coeficiente de correlación	-,264(**)	,022	-,055	-,163	-,124
	Sig. (bilateral)	,006	,818	,575	,093	,203
		<b>Media Latencia N20</b>	<b>Media Amplitud N20</b>	<b>Media intervalo N13-N20</b>		
	Coeficiente de correlación	-,213(*)	,272(**)	-,182		
	Sig. (bilateral)	,027	,005	,059		
		<b>Media Latencia P39</b>	<b>Media Amplitud P39</b>	<b>Media intervalo N22-P39</b>		
	Coeficiente de correlación	-,353(**)	,393(**)	-,357(**)		
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		
		<b>Media TCC MMSS</b>	<b>Media TCC MMII</b>	<b>Media amplitud normalizada PEM MMSS</b>	<b>Media amplitud normalizada amplitud PEM MMII</b>	
	Coeficiente de correlación	-,304(**)	-,398(**)	,281(**)	,288(**)	
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,003	,003	

**Tabla 31.** Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y potenciales evocados acústicos (latencia onda V, amplitud onda V, intervalos I-III, III-V y I-V), potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores (latencia N20, amplitud N20, intervalo N13-N20) y de miembros inferiores (latencia P39, amplitud P39, intervalo N22-P39), potenciales evocados motores (PEM) (tiempo de conducción central (TCC) y amplitud normalizada) para miembros superiores (MMSS) y miembros inferiores (MMII).

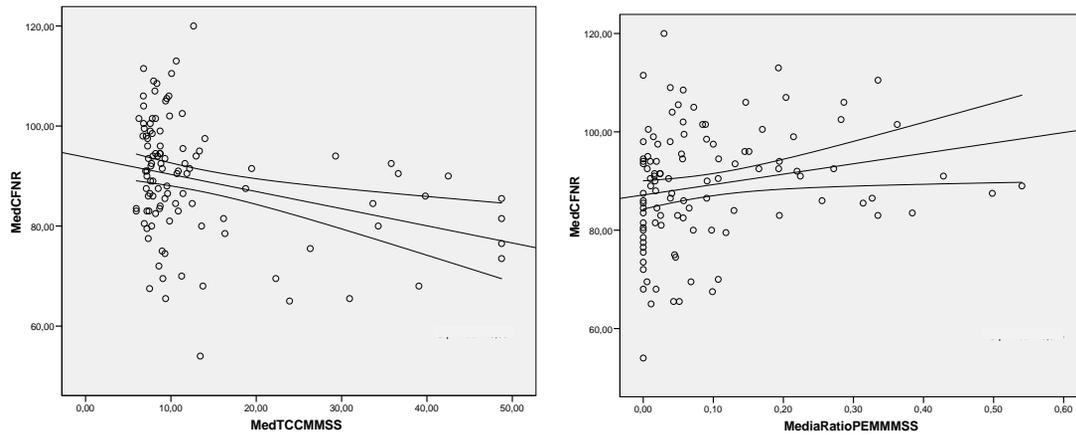


**Gráfica 49.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (capa de fibras nerviosas de la retina CFNR) y potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores (latencia N20 y amplitud N20)

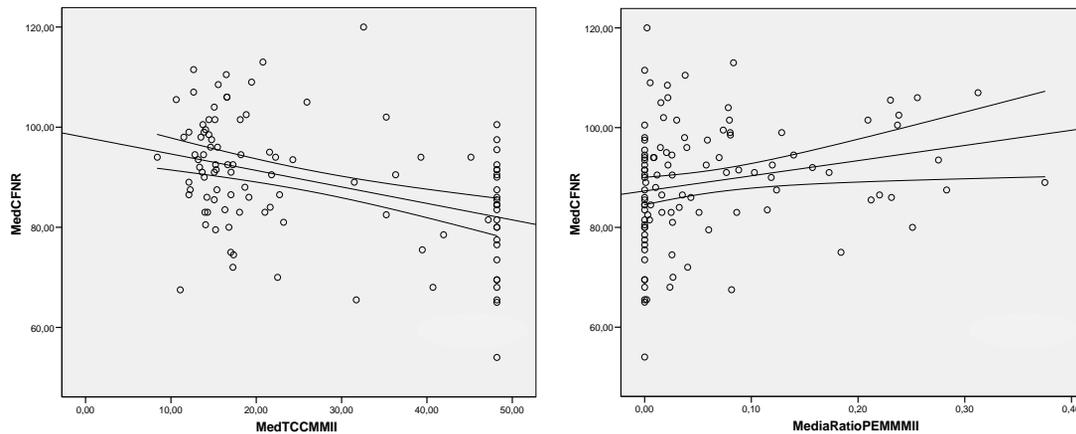


**Gráfica 50.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (capa de fibras nerviosas de la retina CFNR) y potenciales evocados somatosensitivos de miembros inferiores (latencia P39 y amplitud P39)

## Resultados



**Gráfica 51.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (capa de fibras nerviosas de la retina CFNR) y potenciales evocados motores de miembros superiores (PEM MMSS) (tiempo de conducción central-TCC y amplitud normalizada)



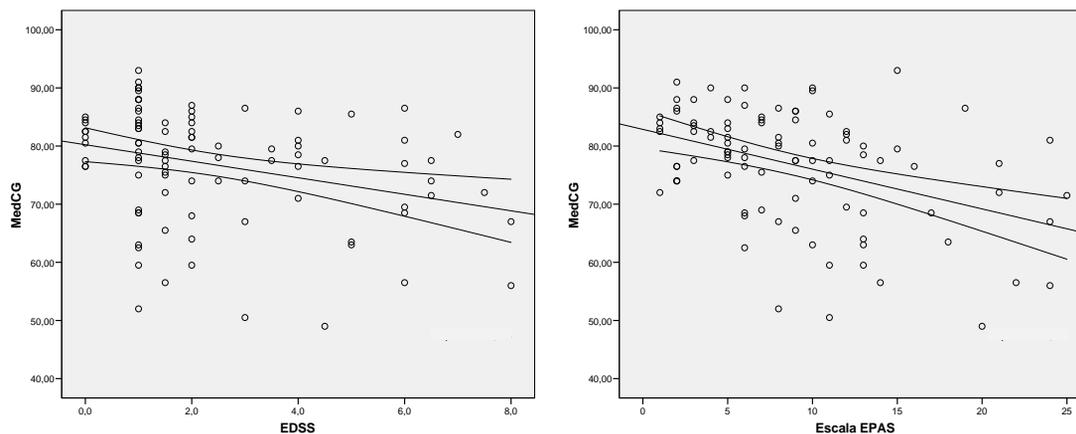
**Gráfica 52.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (capa de fibras nerviosas de la retina CFNR) y potenciales evocados motores de miembros inferiores (PEM MMII) (tiempo de conducción central-TCC y amplitud normalizada)

d) **Correlaciones Bivariadas parámetros OCT (CCG)-  
parámetros OCT (CFNR) y PE**

La **CCG** medida de la OCT, se correlacionaba significativamente con la EDSS, pero no con el tiempo de evolución ni con la edad del paciente en el momento de la realización del estudio. También se correlaciona bien con la escala de potenciales evocados EPAS.

Media CCG		EDSS	Tiempo de evolución (años)	Edad	Escala EPAS
	Coeficiente de correlación		-,337(**)	-,179	-,077
Sig. (bilateral)		,001	,082	,430	,000

**Tabla 32.** Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de células ganglionares (CCG) y la EDSS, tiempo de evolución en años, Edad y escala EPAS.

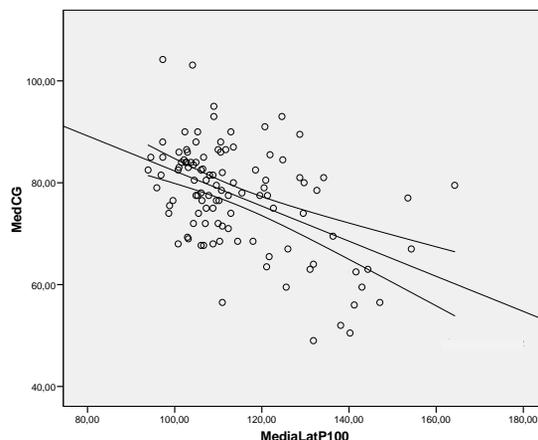


**Gráfica 53.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (capa de células ganglionares CCG) y EDSS y escala EPAS.

Respecto a los potenciales evocados visuales, se correlacionaba bien con la latencia de la P100, pero no con la amplitud p100.

Media CCG		Media Latencia P100	Media Amplitud P100
	Coefficiente de correlación	-,420(**)	,113
	Sig. (bilateral)	,000	,245

**Tabla 33.** Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de células ganglionares (CCG) y las variables de potenciales evocados visuales (latencia P100 y amplitud P100).



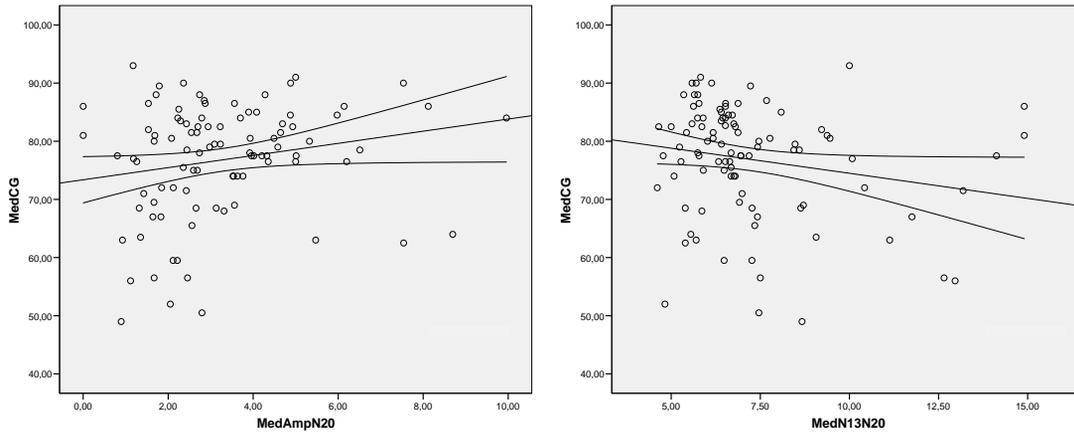
**Gráfica 54.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre las variables de OCT (capa de células ganglionares CCG) y latencia de P100.

No se encontraban correlaciones significativas de la CCG con las variables de potenciales evocados acústicos.

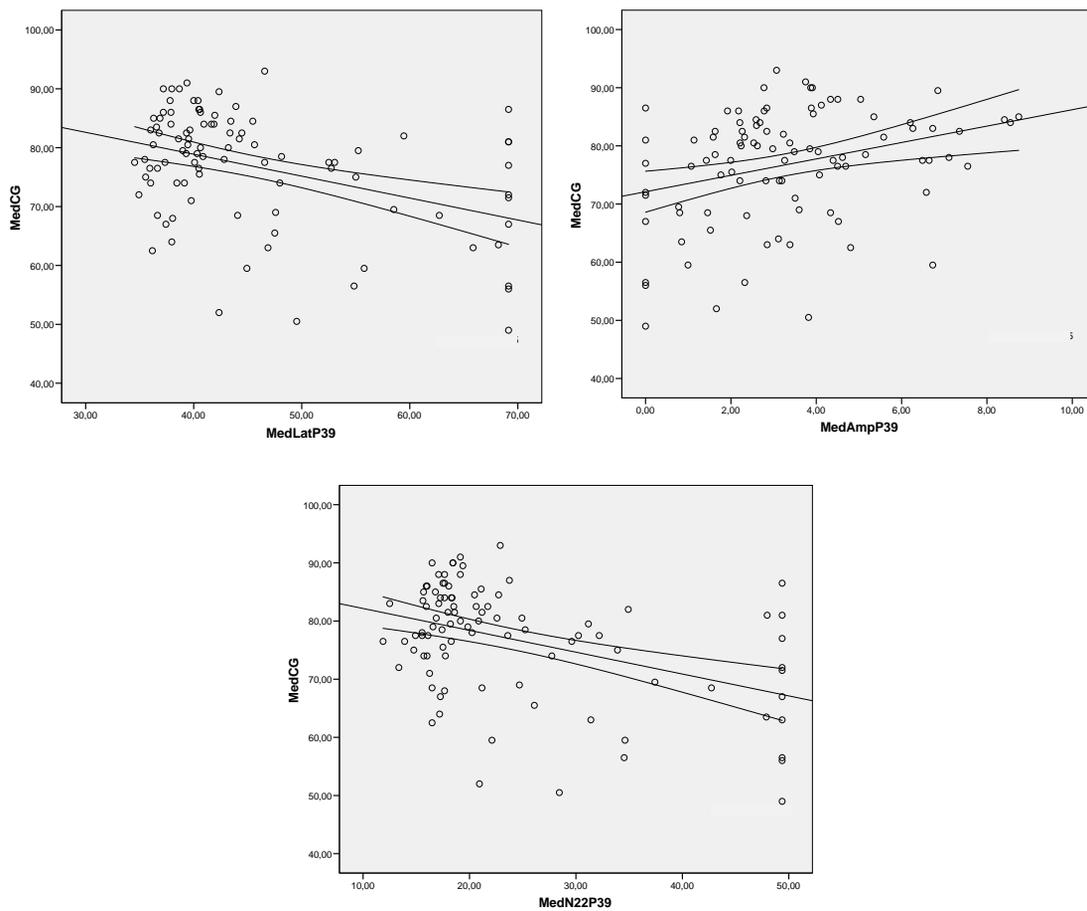
La CCG se correlacionaba significativamente con la amplitud de la respuesta N20 y el tiempo de conducción central N13-N20 y con todos las variables de los PESS de miembros inferiores.

Media CCG		Media Latencia N20	Media Amplitud N20	Media intervalo N13-N20
	Coefficiente de correlación	-,171	,222(*)	-,225(*)
	Sig. (bilateral)	,098	,031	,028
Media CCG		Media Latencia P39	Media Amplitud P39	Media intervalo N22-P39
	Coefficiente de correlación	-,288(**)	,295(**)	-,283(**)
	Sig. (bilateral)	,005	,004	,005

**Tabla 34.** Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de células ganglionares (CCG) y potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores (latencia N20, amplitud N20, intervalo N13-N20) y de miembros inferiores (latencia P39, amplitud P39, intervalo N22-P39).



**Gráfica 55.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (capa de células ganglionares CCG) y amplitud de N20 e intervalo N13-N20

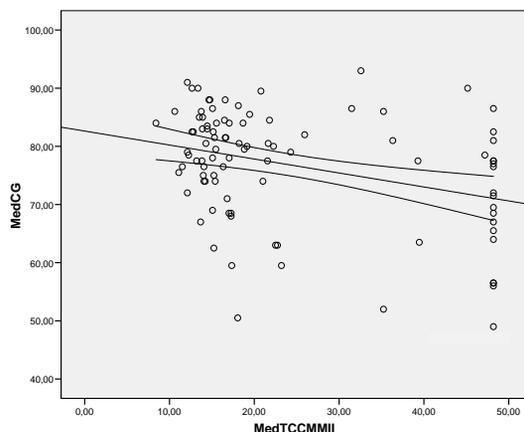


**Gráfica 56.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (capa de células ganglionares CCG) y latencia de P39, amplitud de P39 e intervalo N22-P39.

Respecto a las variables de potenciales evocados motores, la CCG se correlacionaba de manera significativa con el TCC de MMII

Media CCG		Media TCC MMSS	Media TCC MMII	Media amplitud normalizada PEM MMSS	Media amplitud normalizada PEM MMII
	Coefficiente de correlación		-,159	-,314(**)	,181
Sig. (bilateral)		,123	,002	,080	,053

**Tabla 35.** Correlación bivariada entre la variable de OCT de capa de células ganglionares (CCG) y potenciales evocados motores (PEM) (tiempo de conducción central (TCC) y amplitud normalizada) para miembros superiores (MMSS) y miembros inferiores (MMII).



**Gráfica 57.** Representación gráfica de la correlación bivariada entre la variable de OCT (capa de células ganglionares CCG) y el tiempo de conducción central (TCC) de los miembros inferiores (MMII)

Todos estos datos descritos se han obtenido tomando el peor escenario de análisis, en el que los potenciales ausentes fueron corregidos como amplitud =0 y latencia o tiempos de conducción = valor máximo del grupo.

En un segundo tiempo se ha realizado un nuevo análisis pero tomando el mejor escenario, es decir, aquel en el que los potenciales ausentes corregidos como amplitud =0 y latencia o tiempos de conducción = valor máximo del grupo, no se evaluaron y se dieron por perdidos. Las correlaciones bivariadas que se obtuvieron fueron prácticamente las mismas, de nuevo significativas, con algunas variaciones en el coeficiente de correlación.

EDSS		Media Latencia N20	Media intervalo N13-N20	Media Latencia P39	Media intervalo N22-P39
	Coefficiente de correlación	,454(**)	,431(**)	,460(**)	,404(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000
		Media TCC MMSS	Media TCC MMII		
	Coefficiente de correlación	,493(**)	,349(**)		
	Sig. (bilateral)	,000	,001		

**Tabla 36.** Correlación bivariada entre la variable EDSS con potenciales evocados somatosensitivos de miembros superiores (latencia N20, intervalo N13-N20) y de miembros inferiores (latencia P39, intervalo N22-P39) y con los potenciales evocados motores de miembros superiores (MMSS) (tiempo de conducción central- TCC) y de miembros inferiores (MMII) (tiempo de conducción central- TCC).

### 3. MODELO DE REGRESIÓN COMPLETO

Se realizó una **regresión lineal simple** para comprobar la variación de la EDSS como variable dependiente en función de los parámetros de OCT y de potenciales evocados significativos, además, del tiempo de evolución y la edad en el análisis univariante, como variables independientes.

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,877(a)	,770	,719	1,4007

## Resultados

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-4,441	3,842		-1,156	,251	-12,072	3,191
Tiempo de evolución (años)	,065	,022	,204	2,976	,004	,021	,108
Edad	,006	,017	,023	,362	,718	-,028	,040
Escala EPAS	-,008	,070	-,025	-,119	,906	-,148	,131
Media Latencia P100	,005	,012	,033	,391	,697	-,019	,028
Media Amplitud P100	,007	,043	,011	,169	,866	-,078	,093
Media Latencia V	-,591	,655	-,096	-,902	,370	-1,893	,711
Media Amplitud V	,046	,146	,018	,317	,752	-,243	,336
Media Intervalo I-III	,519	,963	,058	,540	,591	-1,393	2,432
Media Intervalo III-V	1,092	1,001	,138	1,091	,278	-,896	3,079
Media Intervalo I-V	-,197	1,137	-,031	-,173	,863	-2,455	2,061
Media Latencia N20	,048	,163	,065	,297	,767	-,275	,372
Media Amplitud N20	-,078	,100	-,058	-,784	,435	-,276	,120
Media intervalo N13-N20	,100	,186	,113	,540	,590	-,269	,469
Media Latencia P39	,168	,099	,787	1,707	,091	-,028	,364
Media Amplitud P39	-,201	,098	-,171	-2,060	,042	-,395	-,007
Media intervalo N22-P39	-,107	,092	-,530	-1,161	,249	-,290	,076
Media TCC MMSS	,027	,021	,122	1,269	,208	-,015	,068
Media TCC MMII	,021	,019	,119	1,086	,281	-,017	,060
Media amplitud normalizada PEM MMSS	-,669	1,702	-,030	-,393	,695	-4,051	2,712
Media amplitud normalizada PEM MMII	,889	2,480	,028	,359	,721	-4,037	5,816

a Variable dependiente: EDSS

**Tabla 37.** Regresión lineal simple (peor escenario). EDSS como variable dependiente en función de los parámetros de potenciales evocados significativos ((latencia P100, amplitud P100, latencia onda V, amplitud onda V, intervalo I-III, III-V y I-V, latencia N20, amplitud N20, intervalo N13-N20, latencia P39, amplitud P39, intervalo N22-P39, tiempo de conducción central de miembros superiores (TCC MMSS) y de miembros inferiores (TCC MMII), amplitud normalizada de los potenciales evocados motores de miembros superiores (PEM MMSS) e inferiores (PEM MMII)), tiempo de evolución, edad y escala EPAS

Este modelo, explica bien la variación de la EDSS ( $R = 0,8$ ), y las variables con mayor significación estadística eran el tiempo de evolución y la amplitud media de la P39.

Con estos datos, se realizó una **regresión logística múltiple** con la condición de tener EDSS de más de 4 o no tenerla como variable dependiente o resultado y con cada uno de los parámetros de OCT y de potenciales evocados significativos en el análisis univariante como variables independientes o predictoras. Se realiza el método de “selección hacia delante” con  $p$  de inclusión 0,3 y  $p$  de exclusión de 0,15.

Las variables incluidas en el modelo como variables independientes fueron: escala EPAS, las medias de CFNR, CCG, latencia P100, amplitud P100, latencia N20, amplitud N20, tiempo de conducción N13-N20, latencia P39, amplitud P39, tiempo de conducción N22-P39, TCC de miembros superiores, amplitud normalizada del PEM para miembros superiores, TCC de miembros inferiores y amplitud normalizada del PEM para miembros inferiores.

La variable que resultó más fuertemente asociada a la condición de tener una EDSS de más de 4 fue la latencia media de la P39 (PESS de miembros inferiores)

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-,549	,196	7,837	1	,005	,577

## Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a)	Media Latencia P39	,175	,030	32,959	1	,000	1,191
	Constante	-9,128	1,485	37,776	1	,000	,000
Paso 2(b)	EPAS	,253	,098	6,610	1	,010	1,288
	Media Latencia P39	,065	,046	1,952	1	,162	1,067
	Constante	-6,557	1,660	15,601	1	,000	,001
Paso 3(b)	EPAS	,356	,070	25,618	1	,000	1,428
	Constante	-4,607	,831	30,715	1	,000	,010
Paso 4(c)	EPAS	,263	,079	11,116	1	,001	1,301
	Media Amplitud P39	-,560	,254	4,882	1	,027	,571
	Constante	-2,059	1,272	2,618	1	,106	,128

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: MedLatP39.

b Variable(s) introducida(s) en el paso 2: epas.

c Variable(s) introducida(s) en el paso 4: MedAmpP39.

**Tabla 38.** Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4 (peor escenario)

Tomando el mejor escenario de análisis, en el que los potenciales ausentes corregidos como amplitud =0 y latencia o tiempos de conducción, no se evaluaron y se dieron por perdidos.

El modelo de **regresión lineal** tiene menor coeficiente de regresión ( $R=0,7$ ), y la variables con mayor significación estadística fue el tiempo de conducción central motor de los miembros inferiores.

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,707(a)	,500	,333	1,4354

## Coeficientes(a)

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	-3,327	4,580		-,726	,470
Tiempo de evolución (años)	,045	,027	,192	1,685	,097
Edad	,018	,021	,099	,826	,412
Escala EPAS	,018	,087	,043	,211	,834
Media Latencia P100	,010	,017	,080	,581	,563
Media Amplitud P100	-,003	,050	-,007	-,060	,953
Media Latencia V	-,800	,758	-,177	-1,056	,295
Media Amplitud V	-,071	,171	-,045	-,413	,681
Media Intervalo I-III	,695	1,471	,108	,473	,638
Media Intervalo III-V	1,631	1,693	,263	,963	,339
Media Intervalo I-V	-,281	1,865	-,056	-,151	,881
Media Latencia N20	-,001	,181	-,001	-,006	,995
Media Amplitud N20	-,095	,118	-,096	-,807	,423
Media intervalo N13-N20	,069	,213	,074	,326	,746
Media Latencia P39	,153	,106	,650	1,443	,154
Media Amplitud P39	-,163	,112	-,177	-1,458	,150
Media intervalo N22-P39	-,108	,100	-,477	-1,084	,283
Media TCC MMSS	-,086	,068	-,178	-1,271	,208
Media TCC MMII	,068	,031	,353	2,189	,032
Media amplitud normalizada PEM MMSS	-,772	1,801	-,055	-,429	,670
Media amplitud normalizada PEM MMII	2,253	2,665	,115	,845	,401

a Variable dependiente: EDSS

**Tabla 39.** Regresión lineal simple (mejor escenario). EDSS como variable dependiente en función de los parámetros de potenciales evocados significativos ((latencia P100, amplitud P100, latencia onda V, amplitud onda V, intervalo I-III, III-V y I-V, latencia N20, amplitud N20, intervalo N13-N20, latencia P39, amplitud P39, intervalo N22-P39, tiempo de conducción central de miembros superiores (TCC MMSS) y de miembros inferiores (TCC MMII), amplitud normalizada de los potenciales evocados motores de miembros superiores (PEM MMSS) e inferiores (PEM MMII)), tiempo de evolución, edad y escala EPAS

En el modelo de **regresión multivariante** con variable dependiente EDSS >4, la variable que resultó más fuertemente asociada a la condición de

tener una EDSS de más de 4, fue el tiempo de conducción central motor para los miembros inferiores.

**Variables en la ecuación**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-1,520	,295	26,534	1	,000	,219

**Variables en la ecuación**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a) Media TCC	,121	,035	11,995	1	,001	1,128
Paso 1(a) MMII						
Paso 1(a) Constante	-4,089	,848	23,261	1	,000	,017
Paso 2(b) Media Latencia P39	,096	,046	4,310	1	,038	1,101
Paso 2(b) Media TCC	,088	,038	5,359	1	,021	1,092
Paso 2(b) MMII						
Paso 2(b) Constante	-7,695	2,064	13,905	1	,000	,000

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: MedTCCMMII.

b Variable(s) introducida(s) en el paso 2: MedLatP39.

**Tabla 40.** Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4 (mejor escenario)

A continuación quisimos saber si la forma clínica modificaba el modelo diseñado por lo que realizamos una comparación de parámetros de OCT y de potenciales evocados entre los pacientes con las **formas clínicas** de la enfermedad

Se comprobó mediante ANOVA, encontrándose diferencias significativas para todas las variables, salvo para algunos parámetros del PEAT: la amplitud de la onda V y los subintervalos I-II, y III-V (ANOVA  $p=0,07$ ,  $0,04$  y  $0,07$  respectivamente).

Seguidamente se creó un modelo para la forma clínica RR, para lo cuál se seleccionaron los pacientes EM con forma RR, en el modelo de **regresión multivariante** con variable dependiente EDSS >4, la variable que resultó más fuertemente asociada a la condición de tener una EDSS de más de 4, fue la amplitud de la respuesta P39-PESS para los miembros inferiores.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-2,140	,432	24,587	1	,000	,118

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a) Media	-,912	,448	4,147	1	,042	,402
Amplitud P39						
Constante	,529	1,165	,206	1	,650	1,697

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: MedAmpP39.

**Tabla 41.** Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, para las formas clínicas RR

Este resultado era igual, utilizando también el escenario, en el que los potenciales evocados ausentes se dieron como valores perdidos para las latencias y tiempos de conducción (mejor escenario).

Para la forma PS, no pudo realizarse el modelo de regresión multivariante con variable dependiente EDSS >4, dado que no había ningún paciente con esa forma clínica y una EDSS menor de 4.

Para la forma SCA, no pudo realizarse el modelo de regresión multivariante con variable dependiente EDSS >4, dado que no había ningún paciente con SCA y una EDSS mayor de 4.

Otra investigación que realizamos fue para saber si la presencia o no de **síntomas visuales, sensitivos y motores**, modificaban el modelo.

Comprobamos las diferencias en las variables estudiadas, en función de la presencia o no de algunos síntomas:

- *Comparación parámetros de OCT y potenciales en pacientes con y sin síntomas visuales*

Los parámetros de OCT, CFNR y CCG, así como la latencia de los potenciales evocados visuales, mostraban diferencias significativas ( $p=0,0001$ ,  $p=0,006$  y  $p=0,001$  respectivamente) en los grupos con y sin síntomas visuales. También presentaban diferencias significativas: latencia V y el intervalo I-V de los PEAT. ( $p=0,003$  y  $0,0001$ ) y la escala EPAS ( $p=0,01$ ). El resto de variables no presentaban diferencias significativas entre los grupos con y sin síntomas visuales.

- *Comparación parámetros de OCT y potenciales en pacientes con y sin síntomas sensitivos*

Ninguno de las variables OCT ni de potenciales evocados estudiadas mostraba diferencias significativas entre los grupos con y sin síntomas sensitivos.

- *Comparación parámetros de OCT y potenciales en pacientes con y sin síntomas motores*

El TCC para los miembros superiores mostraba una diferencia significativa estadísticamente ( $p=0,02$ ), así como el intervalo I-V de los PEAT ( $p=0,008$ ).

Ninguno del resto de las variables OCT ni de potenciales evocados estudiados mostraba diferencias significativas entre los grupos con y sin síntomas motores.

a) Seleccionando solo pacientes sin síntomas visuales

Seleccionando los pacientes EM sin síntomas visuales, en el modelo de **regresión multivariante** con variable dependiente EDSS >4, la variable que resultó más fuertemente asociada la condición de tener una EDSS de más de 4, fue la escala EPAS.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-1,017	,283	12,911	1	,000	,362

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a) EPAS	,404	,111	13,112	1	,000	1,497
Constante	-5,044	1,202	17,611	1	,000	,006

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: epas.

**Tabla 42.** Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en pacientes sin síntomas visuales.

Este resultado era igual, utilizando también el escenario, en el que los potenciales evocados ausentes se dieron como valores perdidos para las latencias y tiempos de conducción (mejor escenario).

b) Seleccionando sólo pacientes sin síntomas sensitivos

Seleccionando los pacientes EM sin síntomas sensitivos, en el modelo de **regresión multivariante** con variable dependiente EDSS >4, la variable que

resultó más fuertemente asociada a la condición de tener una EDSS de más de 4, fue la escala EPAS.

Este resultado era igual, utilizando también el escenario, en el que los potenciales evocados ausentes se dieron como valores perdidos para las latencias y tiempos de conducción (mejor escenario).

#### Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-,629	,310	4,123	1	,042	,533

#### Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a) EPAS	,457	,160	8,127	1	,004	1,580
Constante	-5,319	1,719	9,579	1	,002	,005

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: epas.

**Tabla 43.** Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en pacientes sin síntomas sensitivos.

#### c) Seleccionado sólo pacientes sin síntomas motores

Seleccionando los pacientes EM sin síntomas motores, en el modelo de **regresión multivariante** con variable dependiente EDSS >4, la variable que resultó más fuertemente asociada a la condición de tener una EDSS de más de 4, fue la latencia de la respuesta P39, seguida de la amplitud de la respuesta P39.

#### Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-1,270	,283	20,165	1	,000	,281

## Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a)	Media Latencia P39	,142	,034	17,839	1	,000	1,152
	Constante	-8,032	1,662	23,361	1	,000	,000
Paso 2(b)	Media Latencia P39	,076	,046	2,788	1	,095	1,079
	Media Amplitud P39	-,848	,419	4,095	1	,043	,428
	Constante	-2,875	2,805	1,051	1	,305	,056

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: MedLatP39.

b Variable(s) introducida(s) en el paso 2: MedAmpP39.

**Tabla 44.** Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en pacientes sin síntomas motores.

En el escenario en el que los potenciales evocados ausentes se dieron como valores perdidos para las latencias y tiempos de conducción (mejor escenario), la variable que se asociaba con mayor fuerza era el tiempo de conducción central somatosensitivo para miembros inferiores N22-P39 y en segundo lugar el TCC de miembros inferiores.

## Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	-,993	,370	7,199	1	,007	,370

## Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a)	Media intervalo N22-P39	,279	,096	8,504	1	,004	1,321
	Constante	-7,566	2,323	10,611	1	,001	,001
Paso 2(b)	Media intervalo N22-P39	,248	,105	5,559	1	,018	1,281
	Media TCC MMII	,118	,063	3,565	1	,059	1,125
	Constante	-9,473	3,026	9,803	1	,002	,000

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: MedN22P39.

b Variable(s) introducida(s) en el paso 2: MedTCCMMII.

**Tabla 45.** Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en pacientes sin síntomas motores (mejor escenario)

#### 4. ANÁLISIS DISCRIMINANTE

Realizamos un análisis discriminante para determinar cual de las variables haría una mejor discriminación para pasar a una EDSS >4, sin llegar a obtener mejor discriminación que la obtenida con los modelos de regresión logística realizados previamente.

#### 5. MODELO DE NEURODEGENERACIÓN

Se realizó un modelo de neurodegeneración, en el que se incluían los parámetros de OCT estudiados y los valores de amplitudes de los potenciales evocados visuales y somatosensitivos y motores de miembros superiores e inferiores. La variable que aparecía asociada con mayor fuerza a la EDSS>4 fue la amplitud de la respuesta P39 de los PESS del nervio tibial-miembros inferiores.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-1,030	,233	19,528	1	,000	,357

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a) Media Amplitud P39	-1,000	,234	18,296	1	,000	,368
Constante	1,525	,581	6,895	1	,009	4,595

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: MedAmpP39.

**Tabla 46.** Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en el modelo de neurodegeneración.

Si no introducimos las variables de amplitud de los PESS, la variable que aparece asociada con mayor intensidad a la EDSS>4, es la amplitud normalizada de los MMSS.

## Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-1,030	,233	19,528	1	,000	,357

## Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a) Media Amplitud normalizada PEM MMSS	-10,081	3,889	6,720	1	,010	,000
Constante	-,274	,322	,726	1	,394	,760

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: MediaAmpNormPEMMMSS.

**Tabla 47.** Análisis de regresión logística múltiple para tener o no la condición de una EDSS>4, en el modelo de neurodegeneración modificado (no incluye la variable amplitud de los PESS).

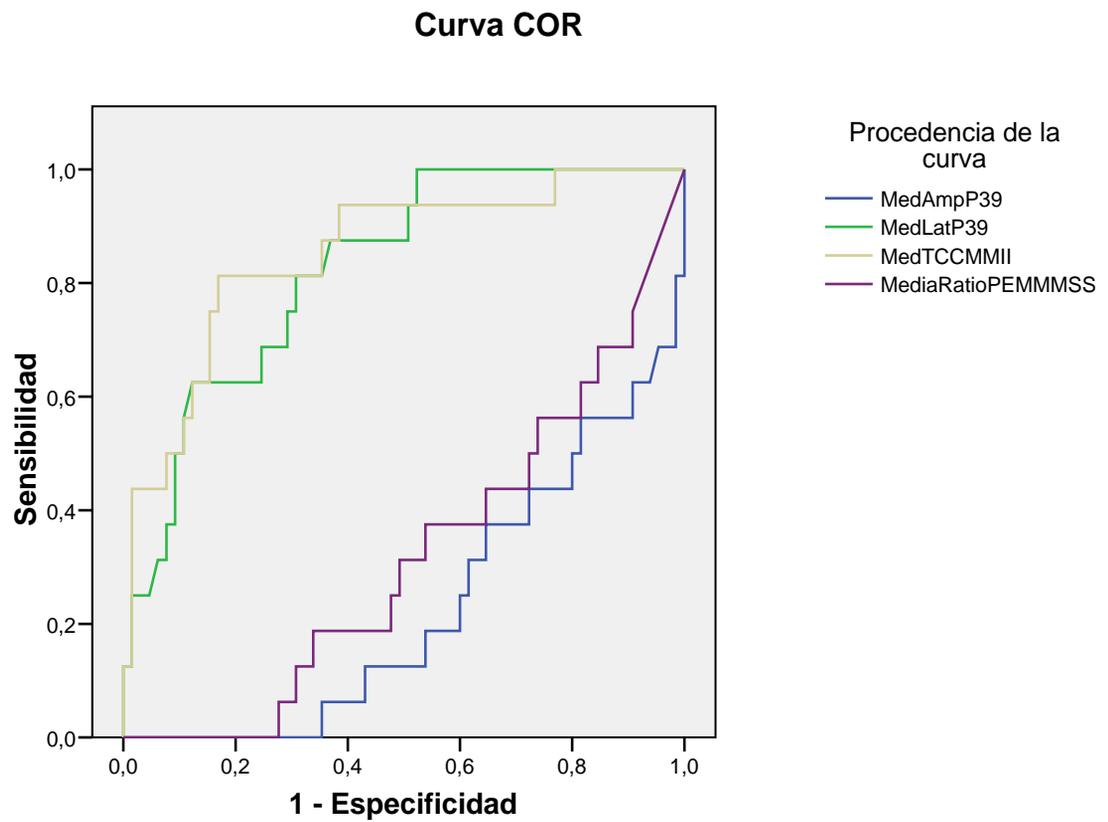
Este resultado no se modificaba si segmentamos por la forma clínica RR, por la presencia o no de síntomas visuales, síntomas sensitivos o síntomas motores.

## 6. Curvas ROC para EDSS >4

Para conocer la capacidad diagnóstica de la determinación de los parámetros asociados en el análisis multivariante, se realizó una curva ROC, calculando el área bajo la curva para las variables que se asociaron con mayor fuerza en los modelos de regresión.

De estas variables, el área bajo la curva mayor fue la del tiempo de conducción central para MMII (AUC= 0,85), seguida de la latencia de las respuestas P39 de los PESS de MMII (AUC=0,82) y de la amplitud de los potenciales evocados motores para MMSS que tenían una AUC =0,31. Otros parámetros como los de OCT, presentaron un análisis ROC sin significación estadística.

Sin embargo fue la escala EPAS la que presentó un valor mayor de área bajo la curva (AUC=0,92), en comparación con el resto de variables estudiadas.

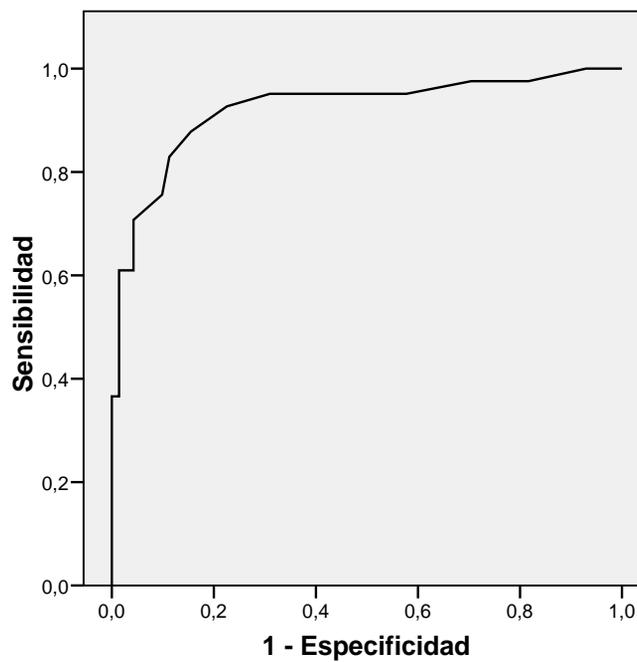


**Gráfica 58.** Curva ROC para las variables con mayor fuerza de asociación en los modelos de regresión

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
Escala EPAS	,922	,029	,000	,864	,980
MedTCCMMII	,852	,055	,000	,744	,959
MedLatP39	,825	,052	,000	,723	,926
MediaAmpNormPEM MMSS	,317	,070	,024	,180	,455
MedAmpP39	,228	,061	,001	,108	,349

Curva COR- EPAS



Gráfica 59. Curva ROC para las variable EPAS.



# *Discusión*





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## VI. DISCUSIÓN

---

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes. Se trata de una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, caracterizada por la destrucción de la mielina y un grado variable de daño axonal.

Los mecanismos patogénicos de la neurodegeneración y destrucción axonal no se conocen bien. Se sabe que esta neurodegeneración puede ocurrir en fases tempranas de la enfermedad.

En la primera parte de la discusión se desarrollan los hallazgos encontrados en el estudio descriptivo de nuestra muestra.

En la segunda parte se desarrollan los hallazgos encontrados en el análisis inferencial de los datos de nuestra muestra, para llegar al objetivo principal y objetivos específicos del estudio.

### A. Discusión de los hallazgos del estudio descriptivo

Las características clínicas de los pacientes de nuestra serie son superponibles a las descritas en otras series publicadas(4).

La EM es una enfermedad más frecuente en la mujeres que en los hombres. La relación en nuestro estudio fue de 3:1.

## Discusión

La edad media de inicio de la enfermedad en las distintas series publicadas está en torno a los 30 años, siendo en nuestro estudio de  $30,47 \pm 9,5$  años, con un rango de 10 a 55 años, siguiendo una distribución normal (10)

La forma clínica de comienzo más frecuente en nuestra serie es la forma en brotes (RR) con un 51,8%, seguida de la forma progresiva secundaria (29,5%), seguida de los SCA (17%) y la forma menos frecuente es la progresiva primaria (1,8%). Estos porcentajes se corresponden parcialmente con los publicados en otras series en las que el inicio en brotes lo presentaba el 85% de los pacientes y el inicio progresivo aparecía en sólo un 15% de los pacientes(100). Nuestra serie presentaba un mayor porcentaje de pacientes con formas progresivas secundarias ya que la muestra procede de una consulta específica en neuroinmunología (EM), en un centro de referencia a nivel nacional en dicha enfermedad.

El tiempo medio de evolución al momento del corte transversal del estudio era de 8 años (rango 0-37), franja evolutiva que según los estudios de historia natural es lo suficientemente amplio, para poder establecer con fiabilidad la forma de evolución, definir las formas benignas y poder inferir el índice de progresión de la enfermedad (10, 100).

Los pacientes de nuestra serie presentaban una puntuación media en la escala EDSS de  $3,14 \pm 2,64$ , con un rango entre 0 y 8,5. Otras series similares a la nuestra han presentado una distribución bimodal con picos entre los grados 2 y 6 de la escala EDSS (81).

## B. Discusión de los hallazgos del estudio inferencial

Un aspecto fundamental de la EM es la relación entre el daño axonal y la progresión de la enfermedad, lo que tiene que ver con el paso de la forma clínica más precoz y clásica de presentación de la enfermedad, con períodos de afectación neurológica recurrentes que alternan con remisiones (recurrente-remitente, RR), a una forma en la que el deterioro neurológico es progresivo y con frecuencia acelerado (progresiva secundaria-PS).

Confavreux en su trabajo en el año 2000, refiere que hasta un 80% de los pacientes con EM, tras 10-15 años del comienzo de la enfermedad, desarrollaran una forma progresiva. Una vez alcanzado un determinado nivel en la escala EDSS de discapacidad, que suele ser en torno a 4, que se relaciona con la limitación para caminar, la progresión de la discapacidad sucede independientemente de los brotes y la tasa de progresión parece similar en todos los pacientes (81). No obstante, la historia natural de la enfermedad típicamente muestra una gran variabilidad interindividual porque cada paciente llega en un momento diferente a alcanzar ese grado de discapacidad.

Es por tanto, de gran importancia encontrar indicadores de la destrucción axonal, responsable de los déficit neurológicos irreversibles de la EM y cuya medida objetiva sería un predictor mejor de la progresión de la discapacidad que las medidas clínicas, como la escala EDSS(82), que constituye la única medida de progresión actualmente utilizada de forma convencional, puesto que las medidas de RMN que miden neurodegeneración no están disponibles de forma habitual(80).

El objetivo principal de esta tesis es encontrar un marcador objetivo, precoz y medible de la neurodegeneración en EM.

## Discusión

Para ello, se han utilizado medidas de OCT y de potenciales evocados multimodales, comparando la capacidad de detectar la progresión de la discapacidad, y por tanto de la neurodegeneración y pérdida axonal, de ambas técnicas entre si y de manera individual.

En el **primer objetivo**, mediante un estudio caso-control, se han estudiado las variables de OCT y potenciales evocados visuales en pacientes con EM.

La tomografía de coherencia óptica (OCT, Optical Coherence Tomography), proporciona una medida objetiva, no invasiva y precisa, del grosor de las capas de la retina (CFNR) compuestas únicamente por fibras no mielínicas y de la capa de células ganglionares (CCG) en la mácula, por lo que su análisis podría ser muy útil en la medida de la neurodegeneración en EM (35-37, 54, 60). Estas medidas, proporcionan una estimación de la integridad axonal de la retina y se correlacionan con la EDSS (47, 59, 61-63), pero son técnicas confinadas al análisis del sistema visual(63).

Desde el primer estudio en 1999 de Parisi hasta el metaanálisis en el año 2000 de Petzold, es conocido que la CFNR está adelgazada en los pacientes con EM que han presentado una NO, de forma mayor que en los controles sanos y que los pacientes con EM que no han padecido NO (37).

En el análisis de los datos del estudio control, encontramos de forma global que, los pacientes con EM tenían disminución de la CFNR y de la CCG, así como aumento de la latencia del PEV, de forma significativa respecto a los controles. La disminución de la amplitud del PEV, aunque mostraba una tendencia, no era estadísticamente significativa. Estos datos son superponibles a los descritos en otras series publicadas (47,49, 87).

Al igual que en los estudios de Soufi y Soler (47,49) publicados en este año 2015, hemos encontrado diferencias significativas en nuestra serie, de las medidas de OCT (CFNR y CCG), entre los pacientes EM que habían presentado una NO y los controles ( $p= 0,0001$  y  $0,04$ , respectivamente), así como para los que no habían presentado una NO y los controles. En este último caso, de manera significativa para la CFNR ( $p < 0,0001$ ) y sin alcanzar significación estadística, para la CCG ( $p=0,23$ ). En el caso de los pacientes EM con NO, todos los cuadrantes de CFNR mostraban diferencias significativas ( $p= 0,0001$ ).

Las latencias de los PEV aparecían prolongadas, de manera significativa en los pacientes con EM que habían presentado una NO ( $p =0,0001$ ), y aunque estaban prolongadas en los pacientes sin NO, la diferencia no alcanzaba significación estadística. Las diferencias de amplitud de los PEV entre los pacientes con EM, con y sin NO, no eran estadísticamente significativas.

Analizamos también de forma individual los ojos de los pacientes con EM que no habían presentado una NO durante toda la evolución de su enfermedad, frente a los que sí la habían presentado y frente a los controles.

Se han encontrado diferencias significativas para las variables de OCT (CFNR y CCG) y de PEV (latencia y amplitud) en los ojos con NO de los pacientes con EM frente a los controles y de manera más interesante frente a los ojos sin NO de los pacientes con EM. Comparando los ojos de los pacientes EM con NO frente a los controles, aparecían diferencias significativas para la CFNR, la CCG y la latencia de la P100 del PEV. La disminución de amplitud de la P100 del PEV, no alcanzaba significación estadística.

De manera muy interesante, los ojos EM sin NO frente a los controles, mostraban diferencias para todas las variables que exploraban la vía visual, pero alcanzando significación estadística únicamente la CFNR ( $p=0,0001$ )

## Discusión

En su estudio de 2012, Oberwahrenbrock concluyó que existía una mayor reducción de la CFNR y el volumen macular total en pacientes de EM con NO previa, así como que existían patrones diferentes según el tipo de EM (44).

Segmentando por formas clínicas, para la forma RR y para los pacientes con SCA, se obtuvieron diferencias, pero únicamente significativas para la CFNR ( $p=0,0001$  y  $p=0,001$  respectivamente), mientras que para la forma PS, las diferencias eran muy amplias y significativas para todas las variables OCT y las de PEV.

De manera que detectamos pérdida axonal en los pacientes con EM, en los ojos con NO, con medidas estructurales-OCT y funcionales –medidas de PEV. De forma más interesante, hemos detectado en los ojos sin NO, alteraciones de todas las medidas funcionales visuales, y de forma estadísticamente significativa en la CFNR. Este tipo de correlaciones están en consonancia con las publicaciones al respecto, en las que se encuentran resultados similares a los descritos (41, 44, 48, 55-58). Como el estudio de Huang-Link en 2015 que tras el análisis de 35 pacientes con diferentes tipos de EM y 34 controles sanos concluye que la CCG y la CFNR se encuentran adelgazadas en ojos con y sin neuritis óptica y de forma mayor en los ojos de los casos EM-RR que en los casos de EM-benigna (EDSS<3 y >10-15años de evolución) (46).

Soufi y colaboradores este mismo año 2015, tras el estudio de 31 pacientes con EM definida, frente a 31 controles sanos, llega a la conclusión de que existe un adelgazamiento marcado de la CFNR y CCG de los pacientes respecto a los controles, independientemente de tener o no historia de NO (47). De igual modo García-Soler analiza 62 pacientes EMRR y EMPS, llegando a conclusiones similares (49)

Pero la descripción de la afectación progresiva de las medidas de la CFNR, CCG, la latencia y la amplitud de los PEV, sin diferenciar por forma clínica y según la forma clínica, no ha sido descrita previamente.

La presencia de estas alteraciones en ojos en los que no ha habido ningún episodio clínico desmielinizante focal de la vía óptica, hace pensar que el proceso degenerativo es incipiente y medible. Además, la medida de la CFNR aparece disminuida desde formas tempranas de la enfermedad, afectándose progresivamente la CCG, la latencia y la amplitud de los PEV. Todas estas medidas presentan diferencias muy significativas con los controles en la forma PS de la enfermedad, en las que la neurodegeneración es un proceso más patente y extenso.

No obstante, estas son medidas que implican únicamente a la vía nerviosa visual, por los que decidimos afrontar el segundo objetivo de esta tesis, incluyendo la valoración de otras vías nerviosas evaluables mediante potenciales evocados de otras modalidades: acústica hasta el tronco, somatosensitiva y motora hasta corteza primaria.

En el **segundo objetivo**, se ha correlacionado la principal medida clínica de neurodegeneración-progresión, que es la escala EDSS de EM, con las medidas de OCT y PE multimodales.

De forma global, todas las variables estudiadas de OCT y de PE se correlacionaban de forma significativa con la EDSS, y entre ellas, salvo para las variables de los PEAT de amplitud de la onda V y el intervalo I-III, que no eran significativas.

Las variables con mayores valores de correlación con la EDSS fueron:

- la escala no-paramétrica de potenciales evocados EPAS ( $r=0,69$ )

## Discusión

- latencia de P39 ( $r=0,67$ )
- amplitud de P39 ( $r=0,65$ )
- tiempo de conducción central somestésico para miembros inferiores (nervio tibial) N22-P39 ( $r=0,64$ )
- TCC motor para miembros inferiores ( $r=0,61$ ).

El tiempo de evolución, además de con la EDSS, se correlacionaba de manera significativa con la escala EPAS, y con la CFNR, así como con la latencia de P100, las variables de potenciales evocados somatosensitivos de nervio mediano y nervio tibial y las de los potenciales evocados motores, pero con coeficientes de correlación mucho menores a las que presentaban las correlaciones de la EDSS. No se encontraron ninguna correlación estadísticamente significativa del tiempo de evolución con ninguna de las variables PEAT.

La medida de CFNR, de manera independiente, se correlacionaba de manera estadísticamente significativa (Sperman):

- con la CCG ( $r=0,66$ ),
- con el tiempo de evolución ( $r =0,36$ )
- la puntuación en la escala EDSS ( $r=0,36$ ),

además de con todas variables de potenciales evocados, aunque con menos fuerza de correlación, salvo con los parámetros PEAT, que no presentaba ninguna correlación.

También por independiente, la medida de CCG se correlacionaba significativamente con la EDSS ( $r=0,33$ ), además de con todas variables de

potenciales evocados, salvo con los PEAT. Tampoco se detectó correlación de la medida de CCG con el tiempo de evolución ni con la edad del paciente en el momento de la realización del estudio.

Esta correlación entre la EDSS y las variables OCT que hemos obtenido en nuestra serie de pacientes, ha sido descrita anteriormente en la literatura, por ejemplo Soufi en su estudio del presente año, tras el estudio de 31 pacientes con EM definida y 31 controles, obtiene diferencias significativas entre ambos grupos en los parámetros de la OCT, con un menor espesor en el grupo de MS. Y en los pacientes sin antecedentes de neuritis óptica, hubo correlaciones inversas significativas entre espesor total de la CFNR y duración de la enfermedad y la discapacidad neurológica evaluada por la EDSS (47).

Davydovskaia en 2012 tras el análisis de 66 ojos de pacientes con historia de NO, 70 sin historia de NO y 45 ojos controles, describió la correlación inversa entre los parámetros de OCT (CFNR y CCG) y el nivel de discapacidad de los pacientes medida con la escala EDSS (62)

Abalo-Lojo (63) en su estudio del 2014, analiza 88 pacientes de EM (11 con SCA, 68 de la forma EMRR y 9 de la forma progresiva secundaria) y 59 controles sanos. Tras el análisis con OCT, RMN y escala EDSS, encuentra una correlación significativa entre los valores de la media del espesor de la CFNR y la escala EDSS ( $r=-0.43$ ,  $p=0.003$ ), similares a las encontradas en nuestra muestra.

Es interesante destacar que, en esta serie de pacientes, la CFNR y la CCG se asocian con la EDSS de una manera similar ( $r= 0,36$  frente  $r=0,33$ ), pero la CCG, además, no parece influenciada por el tiempo de evolución ni por la edad del paciente, por lo que podría ser la medida de OCT más útil en la detección temprana de la pérdida axonal global en la EM.

## Discusión

Para comprobar cual de las variables de OCT y de PE multimodales influiría más en la variación de la EDSS, se realizó un modelo de regresión lineal con la EDSS como variable dependiente en función de los parámetros de OCT y de potenciales evocados significativos en el análisis univariante, además, del tiempo de evolución y la edad, como variables independientes.

Este modelo global, explica bien la variación de la EDSS ( $R = 0,8$ ), y las variables con mayor significación estadística eran el tiempo de evolución y la amplitud media de la P39.

Además para dilucidar cual de las variables se asocia con más fuerza a la EDSS, se realizó un modelo de regresión logística múltiple. La variable que resultó más fuertemente asociada a la condición de tener una EDSS de más de 4, punto en el cual aparece habitualmente el paso a la forma progresiva de la EM, fue la latencia media de la P39 (PESS de miembros inferiores), que en el análisis ROC detectaba la posibilidad de tener una  $EDSS > 4$  con un área bajo la curva (Area Under the Curve-AUC) de 0,82. En primer lugar, aparecía asociada la escala no-paramétrica de potenciales evocados multimodales EPAS, que presentaba un área bajo la curva de 0,9 en el análisis AUC.

Estas medidas, se correlacionan con mucha fuerza a la EDSS, y podrían servir como marcadores de progresión de la enfermedad. Sin embargo, en los análisis de segmentados por formas clínicas de nuestros pacientes, detectamos que son medidas que están muy influidas por la forma clínica o por la presencia de síntomas visuales, sensitivos o motores.

Por lo que decidimos realizar una segmentación por la forma clínica y el modelo cambiaba, de manera que seleccionando los pacientes EM-RR, la variable que resultó más fuertemente asociada a la condición de tener una EDSS de más de 4, fue la amplitud media de la respuesta P39, con un área bajo la curva de 0,22 en el análisis ROC.

El modelo también cambiaba segmentando los pacientes según si presentaba síntomas visuales, sensitivos o motores, siendo las variables más fuertemente asociadas, para las dos primeras, la escala EPAS y para el tercero la amplitud de la respuesta P39.

El hecho de que en fases avanzadas de la EM, los potenciales evocados puedan estar ausentes, determina que la medida de los mismos sea compleja, de manera que la amplitud medible de estos PE ausentes, sería siempre 0, pero la latencia de los mismos sería infinita o muy prolongada. Este es un supuesto, que produce un “efecto techo” que es bien conocido. El “efecto techo” que aparece en enfermedades graves, es un sesgo conocido en las comparaciones de este tipo de medidas. El efecto techo aparece cuando la varianza de una variable independiente no se puede medir o estimar por encima de cierto nivel, dificultando la capacidad del investigador para determinar la tendencia central de los datos y para establecer las diferencias entre los grupos. Para intentar minimizar el efecto techo de nuestras mediadas de PE, que aparecería sobre todo para las latencias y tiempos de conducción, realizamos un subanálisis de las correlaciones, eliminando los valores de latencias y de tiempos de conducción estimados en los PE ausentes.

La latencia de la respuesta P39 de los PESS de miembros inferiores, cuando se toman los valores de desmielinización extremos, y el TCC motor para miembros inferiores, cuando se rechazan los valores de desmielinización extremos correspondientes a los potenciales evocados ausentes, son las medidas que de forma global detectan con mayor fiabilidad el cambio a EDSS >4, con una capacidad de ambas medidas para detectar este cambio, de 0,8, sin estar influenciada por la forma clínica ni la presencia de síntomas visuales, sensitivos o motores

Con menor fuerza, y en segundo lugar en ambos escenarios, también la escala EPAS detectaba el cambio en la EDSS >4, con una fiabilidad y con

## *Discusión*

capacidad de 0,9 para detectar este cambio, sin estar influenciada por la forma clínica ni la presencia de síntomas visuales, sensitivos o motores.

La escala EPAS ha demostrado su validez para detectar cambios en la progresión de la EM (84, 88, 89, 92). Leocani en su trabajo en el año 2006, tras el estudio con potenciales evocados multimodales y escala EDSS, de 84 pacientes, expone que los pacientes con la puntuación de potenciales evocados basal global más severa, tenían un riesgo del 72.5% de progresar en la discapacidad durante el seguimiento, mientras que en los pacientes con puntuaciones más bajas el riesgo era del 36.3% (81).

Kallmann y colaboradores en el mismo año, tras el estudio de 94 pacientes con EM y potenciales evocados visuales, somatosensitivos, motores y escala EDSS, llegan a la conclusión de que los PE multimodales, pueden ayudar a predecir la severidad de la discapacidad clínica futura en los pacientes de EM, desde etapas iniciales de la enfermedad (89).

El estudio prospectivo a 3 años llevado a cabo por Schlaeger y colaboradores en el 2012, con 50 pacientes con EMRR, a los que se les realizaron potenciales evocados visuales, somatosensitivos, motores y la escala EDSS, confirma nuevamente como los potenciales evocados multimodales se correlacionan bien con la clínica de discapacidad en EM temprana y permiten predecir la evolución de la discapacidad a 3 años (92).

Nuestros resultados reafirman la necesidad de realizar todas las modalidades de PE (visuales, acústicos, somatosensitivos y motores) y la transformación de las medidas de los PE en escalas no-paramétricas, como la EPAS, ya que es útil para la detección de cambios en la escala EDSS, independientemente de la forma clínica o de la presencia de síntomas visuales, sensitivos o motores.

Además, para explorar más exhaustivamente los posibles marcadores de neurodegeneración, se realizó un modelo multivariante de regresión logística de neurodegeneración, en el que se incluían como variables independientes los valores de las variables de OCT y las amplitudes de los potenciales evocados, que conceptualmente medirían de forma más concreta el estado axonal de las vías nerviosas.

En este modelo, la variable que aparecía asociada con mayor fuerza a la EDSS>4 fue la amplitud de la respuesta P39 de los PESS del nervio tibial-miembros inferiores, que presenta un área bajo la curva de 0,22.

La amplitud de la respuesta P39, aparece como la variable más fuertemente correlacionada en los modelos multivariantes globales que habíamos realizado y que incluyen medidas de conducción nerviosa, que conceptualmente medirían de forma más concreta el estado de mielinización de las vías nerviosas, pero cambiaba cuando segmentamos por forma clínica (RR) y en pacientes sin síntomas visuales ni motores, por lo que se probó a no introducir las variables de amplitud de los PESS, quedando entonces como la variable que aparece asociada con mayor intensidad a la EDSS>4, la amplitud normalizada de los MMSS con un área bajo la curva de 0,31. Este resultado del modelo de neurodegeneración, no se modificaba si segmentamos por la forma clínica RR, por la presencia o no de síntomas visuales, síntomas sensitivos o síntomas motores.

De manera que, en el modelo multivariante global, la variable más relacionada con el cambio a una EDSS >4, fue la latencia de P39 en el peor escenario, y el TCC motor de los miembros inferiores en el mejor escenario, y la escala EPAS cuando segmentábamos por forma clínica RR o presencia/ausencia de síntomas y a pesar de que parecen muy buenos parámetros de medida de neurodegeneración, que se asocian, no solo a la EDSS, sino también a otros parámetros de medida de neurodegeneración

## *Discusión*

como las medidas de OCT, si seguimos buscando un modelo de neurodegeneración más estable, y una variable que dependa menos de la forma clínica o de la presencia de síntomas visuales, sensitivos o motores, quedaría como medida más fiable de neurodegeneración, la amplitud normalizada de los PEM de los miembros superiores, que presenta un área bajo la curva de 0,3.

Es relevante señalar que la EDSS mide fundamentalmente capacidad para caminar y que todas las variables que hemos descrito asociadas a la progresión de la discapacidad hasta ahora, están relacionadas con los miembros inferiores, salvo la medida de la amplitud normalizada de los PEM de los miembros superiores, que sería la medida más exhaustiva del proceso subyacente de neurodegeneración, independientemente de la forma clínica o de los síntomas focales que presente el paciente.

En resumen, dadas las buenas correlaciones de los PE multimodales en la detección de la progresión de la enfermedad, por encima de otras medidas como las de OCT, las evidencias favorecen la utilización de los PE en la rutina clínica para el pronóstico precoz de los pacientes con EM, y para establecer el grado de neurodegeneración presente en un paciente con EM desde el principio de la enfermedad, preferentemente utilizando una batería de potenciales evocados multimodales, donde la medida más exhaustiva de medida de neurodegeneración, sería la amplitud de los PEM de miembros superiores. La integración de medidas de RMN, OCT y PE pueden ofrecer nuevos medios para la comprensión de los mecanismos patológicos implicados en la evolución de la EM y podrían ser útiles en la evaluación de tratamientos neuroprotectores globales, como ya se ha demostrado la utilidad de los PE visuales en la evaluación del efecto neuroprotector de varios agentes terapéuticos en casos de neuritis óptica (21, 56, 93)

# ***Conclusiones***





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## VII. CONCLUSIONES

---

- En los pacientes con EM, la medida de la CFNR aparece disminuida en los ojos sin NO y desde fases tempranas de la enfermedad, afectándose progresivamente la CCG, la latencia y la amplitud de los PEV, de manera que es un marcador de pérdida axonal precoz de la vía visual en estos pacientes.
- Las medidas de OCT, se correlacionan con la principal medida clínica de progresión-neurodegeneración, la EDSS, de una manera similar, pero la CCG, además, no está influenciada por el tiempo de evolución ni por la edad del paciente, por lo que podría ser la medida de OCT más útil en la detección temprana de la pérdida axonal global en la EM.
- La latencia de la respuesta P39 de los PESS de miembros inferiores, cuando se toma el peor escenario y el TCC motor para miembros inferiores, cuando se toma el mejor escenario, son las medidas que de forma global detectan con mayor fiabilidad el cambio a EDSS >4, con una capacidad para detectar este cambio, de 0,8.
- La escala no-paramétrica de potenciales evocados, EPAS, detectaba el cambio en la EDSS >4, con una fiabilidad y capacidad de 0,9, sin estar influenciada por la forma clínica ni la presencia de síntomas visuales, sensitivos o motores. Esto reafirma la necesidad de realizar todas las modalidades de PE y la transformación de sus medidas en escalas no paramétricas, como la EPAS.
- La amplitud normalizada de los PEM de los miembros superiores, es la medida más exhaustiva del proceso subyacente de neurodegeneración/lesión axonal, independientemente de la forma clínica o de los síntomas focales que presente el paciente.

## Conclusiones

# ***Bibliografía***





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000 Sep 28;343:938-952.
- (2) Guerrero A.L. Charcot: historia de un descubrimiento. *revista española de esclerosis múltiple* 2009;11-17.
- (3) Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciél DR, Callegaro D. [Historical aspects of multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2002 Feb 16;34:379-383.
- (4) Fernández O., Fernández V.E., Guerrero M. Esclerosis Múltiple, 3 ed 2011.
- (5) Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005 Nov;128:2705-2712.
- (6) Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. *Trends Immunol* 2005 May;26:254-259.
- (7) Kahana E. Epidemiologic studies of multiple sclerosis: a review. *Biomed Pharmacother* 2000 Mar;54:100-102.
- (8) Hogancamp W.E., Rodriguez M., Weinshenker b.G. The Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Mayo Clinic Proceedings* 1997;72:871-878.
- (9) Sa MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2012 Sep;70:733-740.
- (10) Fernández VE. Asociaciones de los genes de histocompatibilidad y de las características clínicas de los pacientes con esclerosis múltiple de la provincia de Málaga 2001.
- (11) Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996 Apr;46:907-911.
- (12) Tullman MJ, Oshinsky RJ, Lublin FD, Cutter GR. Clinical characteristics of progressive relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004 Aug;10:451-454.
- (13) O'Riordan JI, Losseff NA, Phatouros C, et al. Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Mar;64:353-357.
- (14) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014 Jul 15;83:278-286.
- (15) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983 Nov;33:1444-1452.

## Bibliografía

- (16) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983 Mar;13:227-231.
- (17) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul;50:121-127.
- (18) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 Dec;58:840-846.
- (19) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 Feb;69:292-302.
- (20) Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008 Nov;14:1157-1174.
- (21) Aktas O, Vanopdenbosch L, Comi G, et al. Anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033 improves optic nerve latency in acute optic neuritis: primary efficacy analysis of the RENEW. 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2015;Abstract
- (22) Fernández O., Fernández VE., Guerrero M. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine* 2015;11:4622-4633.
- (23) Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991 Nov 22;254:1178-1181.
- (24) Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004 Jan;137:156-169.
- (25) Jeoung JW, Park KH, Kim TW, Khwarg SI, Kim DM. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 2005 Dec;112:2157-2163.
- (26) Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996 Nov;103:1889-1898.
- (27) de Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett* 2003 Nov 1;28:2067-2069.
- (28) Leitgeb R, Hitzinger C, Fercher A. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2003 Apr 21;11:889-894.

- (29) Sanchez-Dalmau B, Llorenc V, Ortiz S, Martinez L. [Comparison of three optical coherence tomography devices, one time-domain and two fourier-domain, for the estimation of the retinal nerve fibre layer thickness]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010 May;85:165-173.
- (30) Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. *Clin Exp Optom* 2007 Sep;90:317-335.
- (31) Sergott RC. Optical coherence tomography: measuring in-vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005 Dec;16:346-350.
- (32) Amat P, Bernal G, Doñate F, Ferrer R, Lancho JL, Muñoz L. Aparato de la visión. Sentido de la vista. Túnica interna del globo ocular: retina. In: Espaxs SA, ed. *Escolar Anatomía Humana Funcional y aplicada*. Volumen II., 4ª ed. Barcelona: 1991:1228-1238.
- (33) Micheau A. e-Anatomy. In: Hoa D, ed.
- (34) Bressler NM, Ahmed IK. The Stratus OCT Primer. Essential OCT. In: Carl Zeiss Meditec, ed. 2006.
- (35) Lamirel C, Newman NJ, Bioussé V. Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2010 Dec;166:978-986.
- (36) Oreja-Guevara C, Noval S. La tomografía de coherencia óptica en la neuritis óptica y esclerosis múltiple. *revista española de esclerosis múltiple* 2008;22-26.
- (37) Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010 Sep;9:921-932.
- (38) Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2012 Jun;119:1250-1257.
- (39) Rebolleda G, de DE, Munoz-Negrete FJ. Ganglion cell layer analysis unmasks axonal loss in anterior optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 2015 Jun;35:165-167.
- (40) Gilbert ME, Sergott RC. New directions in optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007 May;7:259-264.
- (41) Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013 Dec;19:1887-1895.
- (42) Narayanan D, Cheng H, Bonem KN, Saenz R, Tang RA, Frishman LJ. Tracking changes over time in retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014 Sep;20:1331-1341.

## Bibliografía

- (43) Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008 Aug;14:893-905.
- (44) Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int* 2012;2012:530305.
- (45) Gonzalez-Lopez JJ, Rebolleda G, Leal M, et al. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed Res Int* 2014;2014:128517.
- (46) Huang-Link YM, Fredrikson M, Link H. Benign Multiple Sclerosis is Associated with Reduced Thinning of the Retinal Nerve Fiber and Ganglion Cell Layers in Non-Optic-Neuritis Eyes. *J Clin Neurol* 2015 Jul;11:241-247.
- (47) Soufi G, AitBenhaddou E, Hajji Z, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in Moroccan patients with multiple sclerosis. *J Fr Ophthalmol* 2015 Jun;38:497-503.
- (48) Outteryck O, Majed B, Defoort-Dhellemmes S, Vermersch P, Zephir H. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015 Mar 31.
- (49) Soler GA, Padilla PF, Figueroa-Ortiz LC, et al. Analysis of macular and nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis patients according to severity level and optic neuritis episodes. *Neurologia* 2014 Dec 16.
- (50) Maghzi AH, Graves J, Revirajan N, et al. Retinal axonal loss in very early stages of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015 Jul;22:1138-1141.
- (51) Rovaris M, Barkhof F, Calabrese M, et al. MRI features of benign multiple sclerosis: toward a new definition of this disease phenotype. *Neurology* 2009 May 12;72:1693-1701.
- (52) Saidha S, Syc SB, Durbin MK, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler* 2011 Dec;17:1449-1463.
- (53) Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol* 2015 Jan;29:9-25.

- (54) Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci* 2007 Dec 15;263:3-14.
- (55) Di Maggio G., Santangelo R, Guerrieri S, et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials: which is more sensitive in multiple sclerosis? *Mult Scler* 2014 Sep;20:1342-1347.
- (56) Di Maggio G., Santangelo R, uerrieri S, et al. OCT and VEP in Multiple Sclerosis: sensitivity and predictive value. The 15th European congresson clinical neurophysiology 2015;Abstract
- (57) Grecescu M. Optical coherence tomography versus visual evoked potentials in detecting subclinical visual impairment in multiple sclerosis. *J Med Life* 2014 Oct;7:538-541.
- (58) Pisa M., Di Maggio G., Guerrieri S, et al. Retinal Nerve Fibre Layer loss is associated with disease progression in Multiple Sclerosis. The 15th European congresson clinical neurophysiology 2015;Abstract
- (59) Tugcu B, Soysal A, Kilic M, et al. Assessment of structural and functional visual outcomes in relapsing remitting multiple sclerosis with visual evoked potentials and optical coherence tomography. *J Neurol Sci* 2013 Dec 15;335:182-185.
- (60) Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage* 2006 May 15;31:286-293.
- (61) Tatrai E, Simo M, Iljicsov A, Nemeth J, DeBuc DC, Somfai GM. In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2012;7:e30922.
- (62) Davydovskaia MV, Tsysar' MA, Boiko AN, et al. [Damage of macular ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2012;112:47-51.
- (63) Abalo-Lojo JM, Limeres CC, Gomez MA, et al. Retinal nerve fiber layer thickness, brain atrophy, and disability in multiple sclerosis patients. *J Neuroophthalmol* 2014 Mar;34:23-28.
- (64) Fernandez V, Valls-Sole J, Relova JL, et al. Recomendaciones para la utilización clínica del estudio de potenciales evocados motores en la esclerosis múltiple. *Neurologia* 2013 Sep;28:408-416.

## Bibliografía

- (65) Chilet MR. Potenciales Evocados Visuales. In: Sociedad Española de Neurofisiología Clínica, ed. Recomendaciones para la realización de potenciales evocados. Valencia: 2013:83-96.
- (66) Fernandez V. Potenciales Evocados Acústicos de Tronco. In: Sociedad Española de Neurofisiología Clínica, ed. Recomendaciones para la realización de potenciales evocados. Valencia: 2013:155-160.
- (67) Artieda J, Valencia M. Potenciales evocados somatosensoriales. In: Editorial Médica Panamericana, ed. Manual de Neurofisiología Clínica, 1ª ed. Madrid: 2013:229-250.
- (68) Veciana M. Potenciales evocados somatosensoriales. In: Sociedad Española de Neurofisiología Clínica, ed. Recomendaciones para la realización de potenciales evocados. Valencia: 2013:19-44.
- (69) Fernandez V. Potenciales evocados motores. In: Sociedad Española de Neurofisiología Clínica, ed. Recomendaciones para la realización de potenciales evocados. Valencia: 2013:73-82.
- (70) Giner P. Potenciales evocados: Generalidades. In: Sociedad Española de Neurofisiología Clínica, ed. Recomendaciones para la realización de potenciales evocados. Valencia: 2013:11-18.
- (71) Jiménez F. Recomendaciones básicas para la realización en la práctica clínica de los potenciales evocados. Guías y Aplicaciones Clínicas de los Potenciales Evocados. Madrid: 2003:53-64.
- (72) Comi G, Martinelli V, Locatelli T, Leocani L, Medaglini S. Neurophysiological and cognitive markers of disease evolution in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998 Jun;4:260-265.
- (73) Fernandez O, Fernandez V. Evoked potentials are of little use in the diagnosis or monitoring of MS: no. *Mult Scler* 2013 Dec;19:1822-1823.
- (74) Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 May 9;54:1720-1725.
- (75) Leocani L, Comi G. Neurophysiological markers. *Neurol Sci* 2008 Sep;29 Suppl 2:S218-S221.
- (76) Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* 1973 Dec 15;4:661-664.

- (77) Matthews WB, Wattam-Bell JR, Pountney E. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982 Apr;45:303-307.
- (78) Hume AL, Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci* 1988 Feb;83:191-210.
- (79) Rico A, Audoin B, Franques J, et al. Motor evoked potentials in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009 Mar;15:355-362.
- (80) Zipp F, Aktas O. The brain as a target of inflammation: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 2006 Sep;29:518-527.
- (81) Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000 Nov 16;343:1430-1438.
- (82) Khan O. Can clinical outcomes be used to detect neuroprotection in multiple sclerosis? *Neurology* 2007 May 29;68:S64-S71.
- (83) Ramanathan S, Lenton K, Burke T, et al. The utility of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis prognostication. *J Clin Neurosci* 2013 Nov;20:1576-1581.
- (84) Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Sep;77:1030-1035.
- (85) Brusa A, Jones SJ, Kapoor R, Miller DH, Plant GT. Long-term recovery and fellow eye deterioration after optic neuritis, determined by serial visual evoked potentials. *J Neurol* 1999 Sep;246:776-782.
- (86) Fuhr P, Borggreffe-Chappuis A, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain* 2001 Nov;124:2162-2168.
- (87) Diem R, Tschirne A, Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J Clin Neurosci* 2003 Jan;10:67-70.
- (88) Jung P, Beyerle A, Ziemann U. Multimodal evoked potentials measure and predict disability progression in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008 May;14:553-556.
- (89) Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006 Feb;12:58-65.

## Bibliografía

- (90) Gagliardo A, Galli F, Grippo A, et al. Motor evoked potentials in multiple sclerosis patients without walking limitation: amplitude vs. conduction time abnormalities. *J Neurol* 2007 Feb;254:220-227.
- (91) Bejarano B, Bianco M, Gonzalez-Moron D, et al. Computational classifiers for predicting the short-term course of Multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2011;11:67.
- (92) Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P. Combined evoked potentials as markers and predictors of disability in early multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2012 Feb;123:406-410.
- (93) Connick P, Kolappan M, Crawley C, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2012 Feb;11:150-156.
- (94) Horton L, Conger A, Conger D, et al. Effect of 4-aminopyridine on vision in multiple sclerosis patients with optic neuropathy. *Neurology* 2013 May 14;80:1862-1866.
- (95) Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, Ellison GW. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology* 1987 Nov;37:1754-1761.
- (96) Feuillet L, Pelletier J, Suchet L, et al. Prospective clinical and electrophysiological follow-up on a multiple sclerosis population treated with interferon beta-1 a: a pilot study. *Mult Scler* 2007 Apr;13:348-356.
- (97) Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008 Aug;119:1705-1719.
- (98) Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol* 2010 Sep;121:1393-1409.
- (99) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009 Dec;120:2008-2039.
- (100) Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989 Feb;112 ( Pt 1):133-146.