

# UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

## FACULTAD DE CIENCIAS

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

Curso académico 2019/2020

TRABAJO FIN DE GRADO

Relación entre la severidad de la enfermedad, años de evolución y daño de la retina en  
pacientes con esclerosis múltiple.

Autor:

**Ane González Pérez**

Directores:

**María Isabel Fuertes Lázaro**

**Elisa Viladés Palomar**

## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	3
1_INTRODUCCIÓN.....	4
<b>1.1_ESCLEROSIS MÚLTIPLE</b> .....	4
1.1.1 TIPOS DE EM, EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD. ....	5
1.1.2_VISIÓN EN EM .....	6
<b>1.2_OCT</b> .....	7
1.2.1_FUNCIONAMIENTO DE LA OCT .....	7
1.2.2_SEGMENTACIÓN.....	7
2_HIPÓTESIS.....	8
3_OBJETIVOS.....	8
4_METODOLOGÍA .....	9
4.1_BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	9
4.2_ASPECTOS ÉTICOS.....	9
4.3_DISEÑO DEL ESTUDIO .....	9
4.3.1_SELECCIÓN DE LA MUESTRA Y PARÁMETROS UTILIZADOS.....	9
4.3.2_CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	9
4.4_PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN .....	10
4.5_ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	10
5_RESULTADOS .....	11
<b>5.1_DATOS DEMOGRÁFICOS</b> .....	11
<b>5.2_ESTUDIO ESTADÍSTICO</b> .....	11
5.2.1_CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.....	11
5.2.2_CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES .....	17
6_DISCUSIÓN .....	21
7_CONCLUSIONES.....	23
8_BIBLIOGRAFIA.....	23

## ABREVIATURAS

- ❖ AV: Agudeza visual
- ❖ CCG: Capa de células ganglionares
- ❖ CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina
- ❖ EDSS: Escala ampliada del estado de la discapacidad
- ❖ EM: Esclerosis múltiple
- ❖ EMCD: Esclerosis múltiple clínicamente definida
- ❖ EMPP: Forma progresiva primaria
- ❖ EMPR: Forma progresiva recidivante
- ❖ EMRR: Forma remitente-recurrente
- ❖ EMSP: Forma progresiva secundaria
- ❖ ISC: Inicio de síntomas clínicos
- ❖ NO: Nervio óptico
- ❖ OCT: Tomografía óptica de coherencia
- ❖ SNC: Sistema nervioso central

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1\_ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica, que afecta al sistema nervioso central (SNC). Esta enfermedad contiene una anatomía patológica, la cual, consiste en la aparición de placas en la sustancia blanca del cerebro por la formación de lesiones focales. Así se produce una pérdida de mielina (imagen 1), llamada desmielinización. Como consecuencia se produce la destrucción de los axones(1,2)

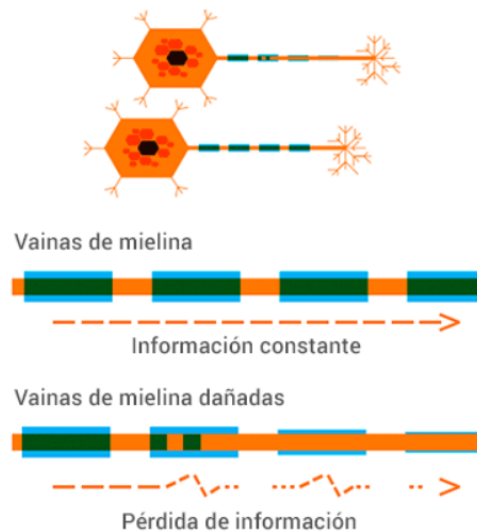


Imagen 1: Pérdida de mielina en los axones afectados por la EM.

Según la sociedad española de neurología (SEN), la EM afecta aproximadamente a 46.000 personas en España.

Según la “Multiple Sclerosis International Federation” (MSIF), la EM, es una causa de discapacidad neurológica que comienza en las etapas iniciales a mediados de la vida adulta, entre los 29 y 33 años aproximadamente, que afecta más a mujeres que a hombres. Las lesiones suelen ocurrir en distintas zonas del SNC, por lo que según qué zona se vea afectada, se presentará una sintomatología diferente. Es por esto por lo que es una enfermedad que depende de la localización, la extensión, la gravedad y el número de las lesiones. Todos los síntomas que presentan los pacientes con EM son producidos por la desmielinización, y aunque clínicamente no existe un patrón de presentación, es frecuente la aparición de parestesias, debilidad, diplopía, alteraciones de la visión, nistagmos, ataxia, falta de equilibrio y temblor, entre otros.

La aparición de los síntomas de la EM a menudo se asocian con la ruptura de la barrera hematoencefálica, tal como se visualiza mediante la resonancia magnética (RM). Las recaídas agudas responden bien a la terapia con corticosteroides, proporcionando evidencia adicional de que la inflamación es fundamental para el proceso de la enfermedad.

En más del 50 por ciento de los pacientes, se desarrolla un deterioro clínico constante y progresivo después de un curso de enfermedad recurrente-remitente de 10 a 15 años. Esta etapa crónica progresiva de la enfermedad es mucho menos sensible a la terapia con medicamentos antiinflamatorios. A pesar de que, en un principio, se creía que los axones no se veían afectados por el proceso degenerativo, estudios más recientes indican que la lesión axonal en la EM puede causar disfunción neurológica permanente. (3,4)

Cabe mencionar que la Expanded Disability Status Scale (EDSS) de J.F. Kurtzke, es actualmente la escala más utilizada en todo el mundo para valorar el deterioro neurológico, así como la limitación de la actividad en la EM y su progresión. Se basa en un sistema de puntuación de ocho sistemas funcionales que indica dónde situar el grado de afectación del paciente, en una escala de 20 grados de deterioro neurológico, con un recorrido entre el 0 y el 10.

- Ligero: EDSS 0-1.5 (no incapacitante)
- Moderado: EDSS 2-4.5 (incapacidad para trabajos con carga física importante)
- Severo: EDSS 5-6.5 (incapacidad para cualquier actividad profesional)
- Muy severo: EDSS >6.5 (ayuda para las actividades básicas de la vida diaria).(5)

### 1.1.1 TIPOS DE EM, EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Existen cinco fenotipos de EM (imagen 2):

- **Forma remitente-recurrente (EMRR):**  
Es el tipo más frecuente. Los síntomas aparecen en forma de brotes que aparecen durante un periodo de tiempo y a menudo mejoran totalmente, aunque puede llegar a dejar secuelas neurológicas.
- **Forma progresiva secundaria (EMSP):**  
Tiene lugar cuando los síntomas mencionados anteriormente persisten y empeoran. Normalmente, un 50% de los pacientes que sufren una EMRR evolucionan a esta segunda fase, en la que presentan mayor número de brotes y secuelas, y un mayor empeoramiento neurológico progresivo.
- **Forma progresiva primaria (EMPP):**  
Es la forma menos frecuente y afecta tan solo a un 10% de la población con EM. Suele diagnosticarse en edades algo más avanzadas y la aparición de los síntomas se da de forma progresiva, empeorando cada vez más el estado del sujeto que la padece. Además, no hay periodos de remisión.
- **Forma progresiva recidivante (EMPR):**  
Hay progresión desde un principio. A diferencia de los EMPP, estos brotes son agudos, los cuales pueden llegar a tener una recuperación tanto completa como persistente.
- **Forma benigna:**  
Es la forma de EM en la que se puede preservar la capacidad funcional del sujeto en todo el sistema neurológico, incluso 10-15 años después de la presentación de la enfermedad. En algunos casos puede derivar a la forma EMSP.(3)

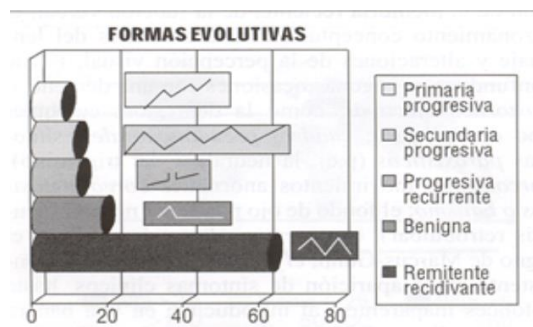


Imagen 2: Formas de presentación y evolución de la EM. (3)

### 1.1.2\_VISIÓN EN EM

Un 80% de los pacientes de EM pueden llegar a tener algún déficit visual secundario a la enfermedad, como pérdida de agudeza visual (AV), menor sensibilidad al contraste (SC) o alteración en la motilidad ocular. (6)

Los problemas visuales son comunes en la EM por los daños producidos tanto en el nervio óptico (NO) como en los nervios que controlan los movimientos oculares. La inflamación a nivel del NO se denomina neuritis óptica. (2,4)

**La neuritis óptica** es un proceso inflamatorio y desmielinizante del NO. La mayoría de las veces que se presenta una neuritis óptica se inflama la parte retrobulbar (la porción posterior del globo), donde la apariencia del disco óptico parece normal a diferencia de la papilitis. El área inflamada se localiza en la porción posterior del globo, mientras que en la papilitis (inflamación papilar) la inflamación es anterior. Cuando estas fibras se inflaman, la señalización visual del cerebro se interrumpe y la visión se ve afectada.

Durante los brotes que se producen a lo largo de la enfermedad, aparecen diversos síntomas como visión borrosa, pérdida temporal de la visión y dificultad para ver correctamente los colores, siendo unilateral la mayoría de las veces. En todos los casos el síntoma clave es la disminución de la AV.

Aunque sea una manifestación principal de la EM, hay diferentes patologías que pueden originar Neuritis óptica inflamatoria. En este caso se debería de ampliar el estudio etiológico.(7)

La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) está formada por los axones de las células ganglionares, los cuales están rodeados y protegidos por mielina. En pacientes afectados de EM suele existir una afectación elevada en la CFNR, tanto en aquellos que han presentado episodios de neuritis óptica, como en los que no han presentado episodios inflamatorios a nivel del NO. (8)

Como resultado de esta desmielinización, el NO se ve afectado causando una falta de coordinación en el funcionamiento del SNC (cerebro, cerebelo y medula espinal), el cual se encarga de regular las funciones normales del ojo.

Por lo tanto, pueden aparecer algunas alteraciones en la musculatura extrínsecos del ojo:

**Cambios en los músculos oculares:** los sistemas neuronales involucrados en la mirada, equilibrio y la postura actúan para estabilizar el cuerpo y, junto con la visión, se obtiene más información del entorno. Los seis músculos extraoculares de cada ojo son los responsables de los movimientos de los globos oculares. La contracción de dichos músculos depende de los impulsos nerviosos que llegan a través de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto, cuyos núcleos se encuentran en el mesencéfalo y la protuberancia. Cuando existe un daño en los músculos extrínsecos del globo ocular, se produce visión doble o diplopía (percepción de dos imágenes de un mismo objeto). Ésto se debe a la falta de coordinación de los músculos debido a la EM. Como solución se podría cubrir uno de los dos ojos para que el sujeto no pueda fusionar y así evitar la duplicidad de la imagen.(9)

**Movimientos oculares involuntarios:** el nistagmo es una enfermedad asintomática donde el sujeto sufre movimientos oculares oscilatorios involuntarios. (10)

## 1.2\_OCT

La evaluación estructural de la CFNR y la cabeza del NO se realizaba, hasta hace pocos años, mediante oftalmoscopia y fotografías monocromáticas de la retina. Estas técnicas, cualitativas y con gran variabilidad en función de la experiencia del examinador, requieren además la existencia de una pérdida superior al 50% de las células ganglionares retinianas para que puedan detectarse defectos en la CFNR. (11)

### 1.2.1\_FUNCIONAMIENTO DE LA OCT

La Tomografía óptica de coherencia (OCT) es una técnica no invasiva que permite capturar manifestaciones de estas pérdidas, mediante el estudio de imágenes de diferentes capas de la retina. Entre ellas, la CFNR, estructura que está formada principalmente por los axones de las células ganglionares que forman el NO. (12)

Este instrumento estudia tanto el polo anterior como el posterior del ojo con una escala espacial extremadamente fina, sin la necesidad de entrar en contacto con el ojo. Su principio de funcionamiento es la interferometría de baja coherencia (interferometría de Michelson). Para ello emplea un láser de diodo para proyectar un haz de luz de baja coherencia en la retina, y compara los retardos de tiempo de la luz dispersada en la retina, con los reflejados desde un espejo de referencia.(13,14) Con este instrumento se puede evaluar el estado de la CFNR, la cabeza del NO (imagen 4) y la mácula.

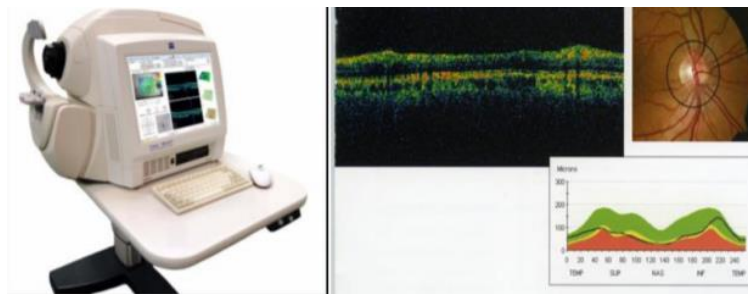


Imagen 3: Cirrus HD-OCT 3000.

### 1.2.2\_SEGMENTACIÓN

El OCT es capaz de detectar cambios en el espesor de la retina tan pequeños como  $1\ \mu\text{m}$ , lo que permite la visualización de las subcapas retinianas, determinando para cada una de ellas el espesor medio y el volumen en un conjunto de sectores predefinidos.

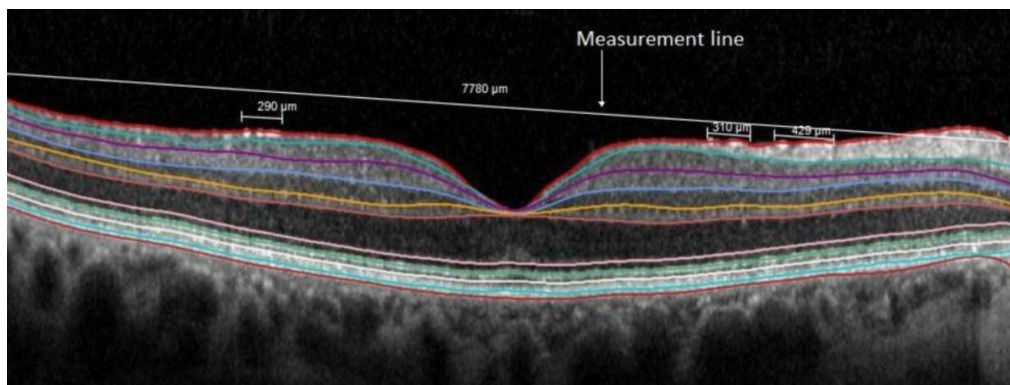


Imagen 4: Líneas de segmentación de las capas de la retina. (15)

En la exploración foveal, se mide la longitud de ocho líneas; membrana limitante interna (MLI), CFNR, capa plexiforme interna (CPI), capa nuclear interna (CNI), capa plexiforme externa (PLE), membrana limitante externa (MLE), el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch (MB) mediante el uso de una línea recta (línea de medición) dibujada desde el lado nasal hasta el temporal de cada línea de segmentación. (imagen 4)(15)

### 1.3\_OCT Y EM

La aparición de las técnicas de análisis digital de imagen en oftalmología, como el OCT, han supuesto el desarrollo de parámetros que facilitan una medición objetiva, lo que permite observar alteraciones en la CFNR de pacientes con EM, incluso sin antecedentes de episodios de neuritis óptica, lo que apoya la existencia de daño axonal no asociado a la inflamación. (16)

La evolución que han experimentado los algoritmos del OCT permite segmentar con mayor precisión las diferentes capas de la retina, permitiendo hacer una comparación entre ellas y detectando cuál es la más afectada. Detectar las relaciones entre los diferentes tipos de patología de la retina puede ayudar a entender los factores que impulsan tanto la inflamación como la atrofia tisular.

Las tasas de adelgazamiento de la capa de células ganglionares (CCG) se aceleran en pacientes con EM que presentan actividad inflamatoria (17) y se correlacionan fuertemente con las tasas de atrofia cerebral, particularmente con la materia gris, con el paso del tiempo. En un estudio llevado a cabo a gran escala, se demostró que en la lesión de la retina no sólo influye la pérdida axonal (adelgazamiento de la CFNR), sino también una reducción en la densidad de las CCG, lo que demuestra que el adelgazamiento interno de la retina en la EM refleja la pérdida neuronal y axonal.(18,19)

## 2 HIPÓTESIS

Los pacientes con EM presentan cambios en la retina debido al daño de los axones (CFNR) de las células ganglionares (CCG). Podrían estar asociados a la severidad y años de evolución de la EM, dependiendo del tiempo de aparición de los síntomas (ISC) y de cuando esté la EM clínicamente definida (EMCD).

## 3 OBJETIVOS

**El objetivo principal** que se plantea en este trabajo es:

Estudiar si la OCT es capaz de detectar diferencias entre sujetos con EM, con la nueva técnica de Posterior Pole.

Como **objetivos secundarios** se proponen los siguientes:

1. Estudiar si existen diferencias en la CFNR y la CCG asociadas al tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas clínicos.
2. Estudiar si existen diferencias en la CFNR y la CCG asociadas al tiempo de conversión a EM clínicamente definida.
3. Estudiar si existe correlación en la CFNR y la CCG y el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas clínicos.



4. Estudiar si existe correlación entre la CFNR y la CCG y el tiempo de conversión a EM clínicamente definida.
5. Estudiar si existe correlación entre la CFNR y la CCG con la EDSS actual en el momento de realización de la prueba.
6. Estudiar si existe correlación entre la CFNR y la CCG con la EDSS un año posterior a la realización de la prueba.

## 4 METODOLOGÍA

### 4.1\_BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La mayor parte de la información adquirida para este trabajo se ha obtenido de artículos publicados en las bases de datos científicas de “Pubmed” y “Scielo”.

### 4.2\_ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos de este estudio cumplen los principios de la Declaración de Helsinki; este protocolo experimental fue aprobado por el comité de ético de investigación clínica de Aragón (CEICA), en el cual se proporcionó el consentimiento informado por escrito de todos los participantes para su colaboración con el estudio.

### 4.3\_ DISEÑO DEL ESTUDIO

#### 4.3.1\_SELECCIÓN DE LA MUESTRA Y PARÁMETROS UTILIZADOS

En este estudio observacional transversal, se examinaron un total de 162 pacientes (23 hombres y 139 mujeres). Se dividió la muestra en dos grupos: grupo control (sanos) y grupo de sujetos con EM. Dentro de este último, se realizó una división en tres subgrupos con dos análisis paralelos: en primer lugar, en base al tiempo desde el ISC (ISC-1 de 0-4 años, ISC-2 de 5-14 años e ISC-3 de >15 años), y en segundo lugar, en base a la confirmación diagnóstica (EMCD-1 de 0-4 años, EMCD-2 de 5-14 años y EMCD-3 de >15 años).

Se tuvieron en cuenta parámetros como tiempo de evolución desde el ISC o de EMCD, y la EDSS tanto el día del examen con OCT, como un año después al mismo.

#### 4.3.2\_CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
EM-RR clínicamente definida (EMCD)
Ser mayor de edad
Síndrome clínico sugestivo de evolución a la EM
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Episodios previos de neuritis óptica
Errores de refracción de 5 dioptrías (D) de equivalente esférico o 3D de astigmatismo
Patología sistémica concomitante con afectación oftalmológica conocida
Patología de retina o mácula
Cirugía oftalmológica (a excepción de la refractiva)
Glaucoma o alteraciones del NO sugestivas
Patología del NO no compatible con la EM
Medicación sistémica con efectos secundarios a nivel ocular

#### 4.4\_ PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

Las mediciones estructurales de la retina se obtuvieron utilizando el protocolo Posterior Pole del dispositivo Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Alemania). Este protocolo permite una segmentación detallada de las capas de la retina. Además, incorpora el sistema de posicionamiento anatómico (SPA) que describe una línea horizontal entre la fovea y la entrada de la abertura de la membrana de bruch. Tomando como base esta línea de referencia, se realizan 61 scans dentro de un área de 25°x30°. El SPA, junto con el sistema True Track que realiza un seguimiento ocular, aseguran una posición precisa de la mácula para cada individuo, basado en la inclinación de la cabeza y el movimiento de los ojos.

Esta área de 25°x30° se divide en una cuadrícula 8x8. Un software de clasificación y segmentación de la retina proporciona el espesor de cada capa en 64 celdas independientes. Este protocolo es capaz de detectar los cambios del orden de 10-15  $\mu\text{m}$ , lo que permite identificar pequeñas pérdidas.

Estudios previos que se han llevado a cabo utilizando este nuevo protocolo, principalmente en glaucoma (20) y en población sana blanca caucásica (21,22), mostraron que las CCG proporcionan mejores valores de sensibilidad y especificidad que la CFNR en el glaucoma temprano. (20)

#### 4.5\_ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las variables de estudio fueron analizados estadísticamente mediante el programa SPSS 25.0

Los datos lineales se reagruparon en matrices para cada grupo y análisis. Estos datos numéricos se han representado como imágenes con MATLAB (R2020a, Mathworks, Massachusetts, USA), que permite la representación de matrices utilizando el lenguaje M. Dado que el análisis del protocolo del polo posterior se basa en una cuadrícula 8x8, se puede imitar y procesar en MATLAB. Este programa se ha utilizado anteriormente en la investigación de tejidos biológicos (23) y también en la investigación oftalmológica. (24,25)

Para describir la muestra, se utilizó la media y la desviación estándar del espesor para cada una de las celdas. Utilizando estas variables, se realizó un análisis comparativo entre el espesor del CFNR y CCG entre el grupo control y el grupo con EM (t-student). Dentro de este último, además se realizó el análisis comparativo también dentro de cada subgrupo explicado anteriormente (Anova).

Asimismo, se realizó un análisis de correlaciones entre el espesor de las capas y años desde ISC, años desde EMCF, EDSS el día del examen con OCT y EDSS un año después. Se utilizó el test de Pearson dado que las variables no siguieron una distribución normal.

Debido al número de hipótesis contrastadas, se aplicó la corrección de Bonferroni de tal forma que únicamente *los p valor < 0.001* fueron considerados estadísticamente significativos para cada una de las dos capas estudiadas (CFNR y CCG).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

En un primer análisis, se clasificaron los 98 pacientes con EM en tres subgrupos definidos por el tiempo de conversión a EM clínicamente definida. De esta manera se obtuvieron los siguientes subgrupos:

- **EMCD-1:** 49 ojos de 49 individuos de hasta 5 años de evolución.
- **EMCD-2:** 26 ojos de 26 sujetos de entre 6 y 14 años de evolución de la enfermedad.
- **EMCD-3:** 23 ojos de 23 sujetos con evolución de la enfermedad mayor o igual a 15 años.

Posteriormente se clasificaron los mismos pacientes en otros tres subgrupos en función del ISC. Estos subgrupos quedaron definidos de la siguiente manera:

- **ISC-1:** 37 ojos de 37 sujetos con ISC de hasta 5 años de evolución.
- **ISC-2:** 31 ojos de 31 sujetos con ISC entre 6 y 14 años.
- **ISC-3:** 30 ojos de 30 sujetos con ISC mayor o igual a 15 años.

El grupo control incluyó a 64 sujetos sanos con una edad media de  $44.72 \pm 13.67$  años, y una presión intraocular (PIO) de  $13.67 \pm 2.38$  mmHg. 9 fueron hombres (14.1%) y 55 mujeres (85.9%). Por el contrario, el grupo de EM constó de 98 sujetos con una edad media de  $42.4 \pm 13.68$  años, una PIO de  $13.68 \pm 2.01$  mmHg, de los cuales 14 fueron hombres (14.3%) y 84 mujeres (último 85.7%). El grupo de EM mostró una EDSS con una media de  $2.35 \pm 1.77$ . La puntuación menor fue de 0 y la mayor de 7.5.



Imagen 5: gráfica grupo control

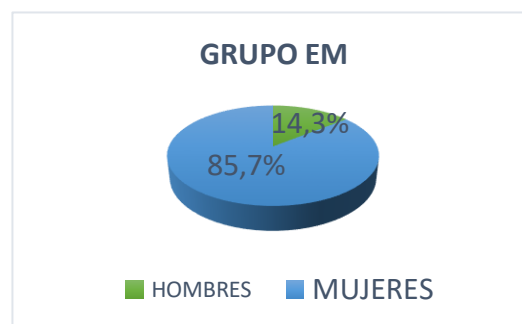


Imagen 6: Gráfica grupo EM

### 5.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO

#### 5.2.1 CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

Comparando los espesores de la CFNR del grupo de EM respecto al grupo control (Tabla1), se identificaron 26 de 64 celdas con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

	Control		EM-RR		t-student
	N= 64		N= 98		P
	Media	Desv. $\pm$	Media	Desv. $\pm$	
Media 1.1 CFNR	30.52	6.58	28.27	5.47	<b>0,020</b>
Media 1.2 CFNR	36.08	8.16	33.52	7.25	<b>0,038</b>
Media 1.3 CFNR	42.84	9.74	39.86	9.76	0,058
Media 1.4 CFNR	50.81	11.34	47.19	12.38	0,062
Media 1.5 CFNR	62.77	15.48	58.13	16.43	0,075
Media 1.6 CFNR	84.50	20.60	74.92	19.38	<b>0,003</b>
Media 1.7 CFNR	98.27	20.74	89.53	18.61	<b>0,006</b>

Media 1.8 CFNR	85.73	17.36	82.82	23.86	0,403
Media 2.1 CFNR	25.94	5.74	24.12	4.45	<b>0,025</b>
Media 2.2 CFNR	29.64	5.68	27.74	5.78	<b>0,042</b>
Media 2.3 CFNR	34.11	5.79	31.61	6.95	<b>0,018</b>
Media 2.4 CFNR	39.06	5.66	35.04	7.32	<b>&lt;0,001*</b>
Media 2.5 CFNR	45.59	6.82	39.92	8.72	<b>&lt;0,001*</b>
Media 2.6 CFNR	58.64	11.35	50.86	13.68	<b>&lt;0,001*</b>
Media 2.7 CFNR	90.20	20.70	76.27	21.87	<b>&lt;0,001*</b>
Media 2.8 CFNR	120.81	23.05	106.35	21.61	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.1 CFNR	20.81	3.82	20.30	3.32	0,363
Media 3.2 CFNR	23.75	4.18	22.41	4.54	0,060
Media 3.3 CFNR	27.55	4.27	25.08	5.13	<b>0,002</b>
Media 3.4 CFNR	31.80	4.24	27.78	5.34	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.5 CFNR	36.30	5.30	30.86	6.28	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.6 CFNR	44.23	6.18	37.55	7.81	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.7 CFNR	61.41	9.72	52.60	13.25	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.8 CFNR	108.12	20.36	89.54	24.75	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.1 CFNR	17.78	2.35	16.82	2.14	<b>0,008</b>
Media 4.2 CFNR	17.94	2.04	17.72	3.10	0,628
Media 4.3 CFNR	18.91	2.44	18.43	3.22	0,314
Media 4.4 CFNR	17.09	1.97	16.32	2.03	<b>0,017</b>
Media 4.5 CFNR	16.83	2.15	16.11	2.11	<b>0,037</b>
Media 4.6 CFNR	25.77	4.60	22.18	4.26	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.7 CFNR	41.75	6.08	34.83	8.18	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.8 CFNR	72.72	10.96	59.45	17.41	<b>&lt;0,001*</b>
Media 5.1 CFNR	17.83	2.45	18.60	14.42	0,671
Media 5.2 CFNR	16.69	2.38	18.63	9.35	0,105
Media 5.3 CFNR	15.16	1.65	16.59	4.48	<b>0,015</b>
Media 5.4 CFNR	15.37	1.62	15.17	2.19	0,528
Media 5.5 CFNR	16.22	2.04	15.62	1.91	0,060
Media 5.6 CFNR	26.59	4.41	23.00	4.23	<b>&lt;0,001*</b>
Media 5.7 CFNR	44.44	6.49	36.54	7.73	<b>&lt;0,001*</b>
Media 5.8 CFNR	73.45	11.83	59.26	14.47	<b>&lt;0,001*</b>
Media 6.1 CFNR	16.63	1.85	16.90	7.53	0,777
Media 6.2 CFNR	17.75	2.28	17.42	5.55	0,651
Media 6.3 CFNR	21.02	3.03	19.44	3.60	<b>0,004</b>
Media 6.4 CFNR	26.95	3.60	23.32	4.00	<b>&lt;0,001*</b>
Media 6.5 CFNR	33.45	4.86	28.49	5.12	<b>&lt;0,001*</b>
Media 6.6 CFNR	42.89	6.15	36.20	7.27	<b>&lt;0,001*</b>
Media 6.7 CFNR	57.45	7.81	48.93	10.46	<b>&lt;0,001*</b>
Media 6.8 CFNR	87.09	13.69	74.34	19.60	<b>&lt;0,001*</b>
Media 7.1 CFNR	18.20	3.88	17.38	3.19	0,141
Media 7.2 CFNR	20.86	4.36	19.62	3.76	0,056
Media 7.3 CFNR	25.67	4.75	23.44	4.43	<b>0,003</b>
Media 7.4 CFNR	31.89	5.19	28.60	5.75	<b>&lt;0,001*</b>
Media 7.5 CFNR	40.95	5.92	35.62	7.38	<b>&lt;0,001*</b>
Media 7.6 CFNR	50.56	6.84	44.70	9.89	<b>&lt;0,001*</b>
Media 7.7 CFNR	65.66	10.81	59.41	14.97	<b>&lt;0,001*</b>
Media 7.8 CFNR	97.09	18.06	85.14	21.20	<b>&lt;0,001*</b>
Media 8.1 CFNR	21.13	4.79	19.78	3.38	<b>0,039</b>
Media 8.2 CFNR	25.05	6.45	23.47	4.96	0,081
Media 8.3 CFNR	30.44	7.27	28.19	6.22	0,037
Media 8.4 CFNR	36.36	7.59	34.03	7.52	0,057
Media 8.5 CFNR	45.14	8.80	41.35	9.42	<b>0,011</b>
Media 8.6 CFNR	57.41	12.31	52.77	14.04	<b>0,032</b>
Media 8.7 CFNR	77.48	15.13	69.49	17.44	<b>0,003</b>
Media 8.8 CFNR	94.97	15.21	84.61	19.38	<b>&lt;0,001*</b>

**Tabla 1** \_ Media aritmética  $\pm$  desviación estándar de 64 celdas para el grupo control y grupo de EM RR, medidas de la CFNR, y comparación del grosor entre ambos grupos. El asterisco muestra niveles significativos que superan la corrección de Bonferroni.

El test de ANOVA mostró diferencias en el espesor de la CFNR entre los subgrupos de pacientes según ISC y el grupo control (Tabla 2). Donde se identificaron diferencias significativas en 26 de 64 celdas.

	Control		ISC-1		ISC-2		ISC-3		Anova
	N=64		N=37		N=31		N=30		P
	Media ( $\mu\text{m}$ )	$\pm$ Desv	Media ( $\mu\text{m}$ )	$\pm$ Desv	Media ( $\mu\text{m}$ )	$\pm$ Desv.	Media ( $\mu\text{m}$ )	$\pm$ Desv	
Celda 1.1 CFNR	30.52	6.58	29.51	5.37	27.77	5.44	27.23	5.48	<b>0.043</b>
Celda 1.2 CFNR	36.08	8.16	34.92	6.32	33.58	7.91	31.73	7.46	0.067
Celda 1.3 CFNR	42.84	9.74	41.35	7.41	40.10	11.58	37.77	10.21	0.121
Celda 1.4 CFNR	50.81	11.34	49.19	9.67	47.87	14.31	44.03	13.00	0.083
Celda 1.5 CFNR	62.77	15.48	60.49	13.22	58.58	19.05	54.77	17.07	0.152
Celda 1.6 CFNR	84.50	20.60	78.08	15.78	74.00	19.40	71.97	23.13	<b>0.016</b>
Celda 1.7 CFNR	98.27	20.74	92.06	14.67	90.55	16.92	85.50	23.67	<b>0.024</b>
Celda 1.8 CFNR	85.73	17.36	83.17	23.33	85.90	23.21	79.43	25.42	0.565
Celda 2.1 CFNR	25.94	5.74	25.05	3.83	24.00	4.99	23.10	4.49	0.057
Celda 2.2 CFNR	29.64	5.68	28.54	4.84	28.00	6.50	26.50	6.04	0.098
Celda 2.3 CFNR	34.11	5.79	32.57	5.48	31.84	7.79	30.20	7.64	0.051
Celda 2.4 CFNR	39.06	5.66	36.57	6.11	34.94	7.25	33.27	8.51	<b>0.001*</b>
Celda 2.5 CFNR	45.59	6.82	41.62	7.96	40.19	8.40	37.53	9.65	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 2.6 CFNR	58.64	11.35	52.78	12.65	51.87	13.69	47.43	14.69	<b>0.001*</b>
Celda 2.7 CFNR	90.20	20.70	80.57	20.67	76.00	21.64	71.23	23.14	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 2.8 CFNR	120.81	23.05	109.51	16.20	108.38	21.67	100.50	26.43	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 3.1 CFNR	20.81	3.82	20.49	3.43	20.13	3.21	20.23	3.38	0.799
Celda 3.2 CFNR	23.75	4.18	23.05	5.17	21.71	3.85	22.33	4.41	0.164
Celda 3.3 CFNR	27.55	4.27	26.24	5.37	24.26	4.41	24.50	5.41	<b>0.004</b>
Celda 3.4 CFNR	31.80	4.24	29.27	4.64	27.23	4.86	26.50	6.27	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 3.5 CFNR	36.30	5.30	32.73	6.00	30.58	5.78	28.83	6.62	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 3.6 CFNR	44.23	6.18	39.81	7.88	37.06	7.01	35.27	7.98	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 3.7 CFNR	61.41	9.72	55.19	11.96	53.06	13.53	48.93	14.04	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 3.8 CFNR	108.12	20.36	93.32	22.35	90.87	23.82	83.50	28.00	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 4.1 CFNR	17.78	2.35	16.62	2.31	16.42	1.95	17.47	2.01	<b>0.012</b>
Celda 4.2 CFNR	17.94	2.04	18.14	4.42	17.03	1.76	17.93	2.00	0.357
Celda 4.3 CFNR	18.91	2.44	18.92	4.50	17.97	1.89	18.30	2.32	0.415
Celda 4.4 CFNR	17.09	1.97	16.32	2.20	16.61	1.93	16.00	1.93	0.069
Celda 4.5 CFNR	16.83	2.15	16.14	2.20	16.39	1.91	15.80	2.20	0.140
Celda 4.6 CFNR	25.77	4.60	23.14	5.03	22.35	3.60	20.83	3.56	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 4.7 CFNR	41.75	6.08	36.57	8.91	34.90	8.07	32.60	7.00	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 4.8 CFNR	72.72	10.96	61.70	16.49	60.84	19.22	55.23	16.35	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 5.1 CFNR	17.83	2.45	17.19	2.71	21.03	25.45	17.83	2.56	0.510
Celda 5.2 CFNR	16.69	2.38	18.00	3.20	20.03	16.02	17.97	3.38	0.240
Celda 5.3 CFNR	15.16	1.65	15.84	2.50	17.10	7.06	17.00	2.56	<b>0.038</b>
Celda 5.4 CFNR	15.37	1.62	15.14	1.95	15.35	2.54	15.03	2.14	0.846
Celda 5.5 CFNR	16.22	2.04	15.57	1.48	15.94	2.34	15.37	1.92	0.185
Celda 5.6 CFNR	26.59	4.41	23.73	4.04	23.32	4.42	21.77	4.13	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 5.7 CFNR	44.44	6.49	38.35	6.48	36.65	8.91	34.20	7.47	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 5.8 CFNR	73.45	11.83	62.19	12.26	59.29	16.28	55.60	14.67	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 6.1 CFNR	16.63	1.85	15.73	1.63	18.45	13.13	16.73	1.95	0.306
Celda 6.2 CFNR	17.75	2.28	16.59	1.67	18.61	9.44	17.20	2.24	0.305
Celda 6.3 CFNR	21.02	3.03	19.41	2.76	20.06	5.18	18.83	2.34	<b>0.018</b>
Celda 6.4 CFNR	26.95	3.60	23.65	3.50	23.97	4.40	22.23	4.07	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 6.5 CFNR	33.45	4.86	29.49	4.21	28.77	5.63	26.97	5.41	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 6.6 CFNR	42.89	6.15	38.11	5.50	36.39	8.63	33.67	7.11	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 6.7 CFNR	57.45	7.81	51.57	7.65	48.97	12.93	45.63	10.00	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 6.8 CFNR	87.09	13.69	76.95	12.75	75.77	25.41	69.63	19.54	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 7.1 CFNR	18.20	3.88	17.00	2.17	18.29	3.80	16.90	3.45	0.151
Celda 7.2 CFNR	20.86	4.36	19.24	3.11	20.77	4.36	18.90	3.66	0.057

Celda 7.3 CFNR	25.67	4.75	23.54	3.67	24.48	5.38	22.23	4.02	<b>0.005</b>
Celda 7.4 CFNR	31.89	5.19	29.76	5.11	28.74	6.75	27.03	5.17	<b>0.001*</b>
Celda 7.5 CFNR	40.95	5.92	37.24	6.68	36.03	8.02	33.20	7.12	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 7.6 CFNR	50.56	6.84	47.14	7.57	44.87	11.81	41.53	9.68	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 7.7 CFNR	65.66	10.81	62.30	11.69	59.84	17.86	55.40	14.91	<b>0.006</b>
Celda 7.8 CFNR	97.09	18.06	89.59	17.88	85.81	23.38	78.97	21.82	<b>&lt;0.001*</b>
Celda 8.1 CFNR	21.13	4.79	20.11	2.81	20.57	4.22	18.60	2.81	<b>0.041</b>
Celda 8.2 CFNR	25.05	6.45	24.08	4.49	24.35	5.79	21.80	4.27	0.074
Celda 8.3 CFNR	30.44	7.27	28.81	5.27	29.32	7.31	26.27	5.82	<b>0.045</b>
Celda 8.4 CFNR	36.36	7.59	35.19	5.83	35.16	9.36	31.43	6.81	<b>0.033</b>
Celda 8.5 CFNR	45.14	8.80	43.22	7.20	42.19	11.81	38.17	8.50	<b>0.008</b>
Celda 8.6 CFNR	57.41	12.31	55.16	11.30	54.06	17.08	48.47	13.08	<b>0.028</b>
Celda 8.7 CFNR	77.48	15.13	73.16	15.74	69.19	19.07	65.27	17.25	<b>0.006</b>
Celda 8.8 CFNR	94.97	15.21	89.54	14.79	85.74	18.85	77.37	23.04	<b>&lt;0.001*</b>

**Tabla 2\_** Media aritmética  $\pm$  desviación estándar de 64 celdas para el grupo de EM RR clasificado en ISC. Medidas de la CFNR y comparación del grosor entre los grupos. El asterisco muestra niveles significativos que superan la corrección de Bonferroni.

El análisis post-hoc mostró también diferencias significativas entre el grupo ISC-3 y el grupo control en 23 de 26 celdas. En el subgrupo ISC-2 se encontraron 9 de 64 celdas con diferencias significativas y en el ISC-1 tan solo 3 de 64. Por el contrario, entre los subgrupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna celda.

	Controles		EMCD-1		EMCD-2		EMCD-3		Anova
	N=64		N=49		N=26		N=23		P
	Media	Desv. $\pm$	Media	Desv. $\pm$	Media	Desv. $\pm$	Media	Desv. $\pm$	
Media 1.1 CFNR	30.52	6.58	29.33	5.00	27.64	5.89	26.70	5.68	<b>0.031</b>
Media 1.2 CFNR	36.08	8.16	34.98	5.79	32.69	8.86	31.35	7.69	<b>0.041</b>
Media 1.3 CFNR	42.84	9.74	41.18	7.23	40.23	12.92	36.61	10.06	<b>0.07</b>
Media 1.4 CFNR	50.81	11.34	49.10	9.59	47.85	15.55	42.39	12.95	<b>0.037</b>
Media 1.5 CFNR	62.77	15.48	60.29	13.36	58.31	19.84	53.35	17.87	0.108
Media 1.6 CFNR	84.50	20.60	78.02	16.19	72.08	19.40	71.52	24.76	<b>0.011</b>
Media 1.7 CFNR	98.27	20.74	92.91	14.38	89.42	16.82	82.87	25.78	<b>0.009</b>
Media 1.8 CFNR	85.73	17.36	84.70	23.38	89.12	24.69	71.96	21.07	<b>0.025</b>
Media 2.1 CFNR	25.94	5.74	24.98	3.59	23.58	5.76	22.91	4.27	<b>0.044</b>
Media 2.2 CFNR	29.64	5.68	28.76	4.48	27.46	7.44	25.91	5.89	<b>0.045</b>
Media 2.3 CFNR	34.11	5.79	32.86	5.28	31.77	8.77	28.78	7.29	<b>0.008</b>
Media 2.4 CFNR	39.06	5.66	36.53	5.63	34.81	8.02	32.13	8.96	<b>&lt;0.001*</b>
Media 2.5 CFNR	45.59	6.82	41.73	7.56	39.81	8.62	36.17	10.20	<b>&lt;0.001*</b>
Media 2.6 CFNR	58.64	11.35	53.51	13.07	50.31	12.72	45.83	15.05	<b>&lt;0.001*</b>
Media 2.7 CFNR	90.20	20.70	80.17	20.62	73.96	21.02	70.74	24.60	<b>&lt;0.001*</b>
Media 2.8 CFNR	120.81	23.05	110.02	16.41	107.23	20.63	97.87	29.42	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.1 CFNR	20.81	3.82	20.63	3.19	20.31	3.55	19.57	3.34	0.522
Media 3.2 CFNR	23.75	4.18	23.02	4.75	22.38	4.40	21.13	4.15	0.093
Media 3.3 CFNR	27.55	4.27	26.16	5.03	24.62	4.65	23.30	5.49	<b>0.001*</b>
Media 3.4 CFNR	31.80	4.24	29.20	4.59	27.42	4.99	25.13	6.28	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.5 CFNR	36.30	5.30	32.65	5.91	30.19	5.34	27.78	6.92	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.6 CFNR	44.23	6.18	39.82	7.52	36.08	6.34	34.39	8.68	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.7 CFNR	61.41	9.72	55.61	12.96	51.08	10.51	47.91	15.37	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.8 CFNR	108.12	20.36	93.53	22.82	88.12	22.62	82.65	29.93	<b>&lt;0.001*</b>
Media 4.1 CFNR	17.78	2.35	16.67	2.15	16.77	2.22	17.17	2.08	<b>0.049</b>
Media 4.2 CFNR	17.94	2.04	17.86	3.91	17.77	2.20	17.39	1.88	0.875
Media 4.3 CFNR	18.91	2.44	18.82	4.00	18.38	2.43	17.65	1.80	0.325
Media 4.4 CFNR	17.09	1.97	16.57	2.16	16.42	1.79	15.65	1.92	<b>0.028</b>
Media 4.5 CFNR	16.83	2.15	16.43	2.15	16.15	2.07	15.39	1.95	<b>0.045</b>
Media 4.6 CFNR	25.77	4.60	23.31	4.73	21.96	3.48	20.04	3.11	<b>&lt;0.001*</b>
Media 4.7 CFNR	41.75	6.08	36.90	8.80	33.69	6.55	31.70	7.49	<b>&lt;0.001*</b>

Media 4.8 CFNR	72.72	10.96	62.67	18.37	58.35	13.86	53.83	18.02	<b>&lt;0.001*</b>
Media 5.1 CFNR	17.83	2.45	17.16	2.89	21.65	27.77	18.22	2.49	0.411
Media 5.2 CFNR	16.69	2.38	17.88	2.97	20.42	17.56	18.22	3.30	0.196
Media 5.3 CFNR	15.16	1.65	15.84	2.39	17.23	7.65	17.48	2.59	<b>0.017</b>
Media 5.4 CFNR	15.37	1.62	15.02	1.83	15.46	2.69	15.17	2.33	0.746
Media 5.5 CFNR	16.22	2.04	15.71	1.47	16.12	2.63	14.87	1.63	<b>0.034</b>
Media 5.6 CFNR	26.59	4.41	23.96	4.09	23.04	4.27	20.91	3.90	<b>&lt;0.001*</b>
Media 5.7 CFNR	44.44	6.49	38.84	7.14	35.81	7.80	32.48	7.33	<b>&lt;0.001*</b>
Media 5.8 CFNR	73.45	11.83	63.16	14.04	58.54	13.95	51.74	13.36	<b>&lt;0.001*</b>
Media 6.1 CFNR	16.63	1.85	15.92	1.97	18.88	14.23	16.74	2.18	0.231
Media 6.2 CFNR	17.75	2.28	16.86	1.87	19.00	10.30	16.83	1.97	0.213
Media 6.3 CFNR	21.02	3.03	19.43	2.75	20.19	5.54	18.61	2.13	<b>0.013</b>
Media 6.4 CFNR	26.95	3.60	23.86	3.75	23.81	4.17	21.61	4.02	<b>&lt;0.001*</b>
Media 6.5 CFNR	33.45	4.86	29.67	4.37	28.38	5.60	26.09	5.41	<b>&lt;0.001*</b>
Media 6.6 CFNR	42.89	6.15	38.22	5.64	35.50	8.69	32.70	7.41	<b>&lt;0.001*</b>
Media 6.7 CFNR	57.45	7.81	51.63	8.36	47.92	12.35	44.30	10.80	<b>&lt;0.001*</b>
Media 6.8 CFNR	87.09	13.69	78.22	17.17	73.73	22.32	66.74	19.75	<b>&lt;0.001*</b>
Media 7.1 CFNR	18.20	3.88	17.24	2.53	18.04	3.67	16.91	3.84	0.312
Media 7.2 CFNR	20.86	4.36	19.69	3.41	20.42	4.06	18.57	4.02	0.099
Media 7.3 CFNR	25.67	4.75	24.02	3.85	24.04	5.58	21.52	3.70	<b>0.003</b>
Media 7.4 CFNR	31.89	5.19	29.84	5.13	28.35	6.74	26.26	5.26	<b>&lt;0.001*</b>
Media 7.5 CFNR	40.95	5.92	37.53	6.44	34.92	7.90	32.35	7.67	<b>&lt;0.001*</b>
Media 7.6 CFNR	50.56	6.84	47.31	7.29	43.65	12.08	40.35	10.63	<b>&lt;0.001*</b>
Media 7.7 CFNR	65.66	10.81	62.24	11.67	59.04	18.25	53.78	16.16	<b>0.003</b>
Media 7.8 CFNR	97.09	18.06	89.82	18.10	84.27	23.95	76.17	21.95	<b>&lt;0.001*</b>
Media 8.1 CFNR	21.13	4.79	19.98	2.96	20.58	4.04	18.48	3.15	<b>0.049</b>
Media 8.2 CFNR	25.05	6.45	24.04	4.43	24.00	5.80	21.65	4.78	0.102
Media 8.3 CFNR	30.44	7.27	29.12	5.34	28.69	7.14	25.65	6.43	<b>0.032</b>
Media 8.4 CFNR	36.36	7.59	35.61	6.35	34.04	8.78	30.65	7.51	<b>0.015</b>
Media 8.5 CFNR	45.14	8.80	43.12	7.33	41.69	11.96	37.17	9.27	<b>0.004</b>
Media 8.6 CFNR	57.41	12.31	55.04	11.06	53.88	17.92	46.65	13.62	<b>0.012</b>
Media 8.7 CFNR	77.48	15.13	73.02	16.02	69.15	19.43	62.35	16.44	<b>0.002</b>
Media 8.8 CFNR	94.97	15.21	89.08	14.89	85.35	19.88	74.26	23.81	<b>&lt;0.001*</b>

**Tabla 3\_** Media aritmética  $\pm$  desviación estándar de 64 celdas para el grupo de EM RR clasificado en EMCD. Medidas de la CFNR y comparación del grosor entre los grupos. El asterisco muestra niveles significativos que superan la corrección de Bonferroni.

Por otra parte, el test de ANOVA mostró diferencias significativas entre el espesor de la CFNR desde que la EM se consideró clínicamente definida frente al grupo control en 27 de 64 celdas (Tabla 3). Cuando se comparan cada uno de los subgrupos de EM (EMCD-1, EMCD-2 y EMCD-3) con el grupo control, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el primero de ellos en 4 de 64, en el segundo 12 de 64 y en el último en 25 de 64. Al comparar los resultados entre subgrupos únicamente se encontró evidencia estadística de disminución del espesor de la CFNR entre el EMCD-1 y el EMCD-3 en 11 de 64 casillas.

Se encontraron también correlaciones significativas entre el espesor de la CFNR y el tiempo de evolución de la enfermedad, especialmente en los subgrupos EMCD, en los que, en más del 50% de las celdas se observó una correlación negativa (Tabla 4). Además, se encontró una correlación negativa significativa entre la disminución del espesor de la CFNR con la puntuación EDSS un año después del examen, pero no se encontraron correlaciones significativas con la EDSS actual en ninguna celda.

	CFNR				CCG			
	Años desde ISC	Años desde la EMCD	EDSS (DÍA DEL OCT)	EDSS (+1 AÑO)	Años desde ISC	Años desde la EMCD	EDSS (DÍA DEL OCT)	EDSS (+1 AÑO)
	n=98 Coef. Correl	n=98 Coef. Correl	n=97 Coef. Correl	n=69 Coef. Correl	n=98 Coef. Correl	n=98 Coef. Correl	n=97 Coef. Correl	n=69 Coef. Correl
Media 1.1	-0.200*	-0.287**	-0.033	-0.223	-0.181	-0.166	0.051	-0,063
Media 1.2	-0,212*	-0.290**	-0,042	-0,256*	-0,046	-0,092	0,023	-0,061
Media 1.3	-0,173	-0,263**	-0,040	-0,222	-0,194	-0,239*	-0,126	-0,067
Media 1.4	-0.203*	-0.299**	-0.018	-0.327**	-0.113	-0.145	-0.157	-0.011
Media 1.5	-0.164	-0.242*	0.054	-0.385**	-0.016	-0.054	-0.062	-0.025
Media 1.6	-0.155	-0.234*	0.093	-0.410**	0.017	0.011	-0.028	-0.080
Media 1.7	-0.238*	-0.301**	-0.028	-0.173	-0.054	-0.121	-0.076	0.073
Media 1.8	-0.156	-0.219*	-0.096	0.191	-0.087	-0.081	-0.108	-0.120
Media 2.1	-0.135	-0.226*	-0.016	-0.157	-0.170	-0.191	0.002	-0.053
Media 2.2	-0.112	-0.233*	-0.014	-0.168	-0.079	-0.138	-0.139	0.024
Media 2.3	-0.150	-0.271**	0.019	-0.277*	-0.046	-0.133	-0.169	-0.082
Media 2.4	-0.198	-0.278**	0.029	-0.335**	-0.146	-0.191	-0.142	-0.215
Media 2.5	-0.207*	-0.299**	-0.023	-0.378**	-0.125	-0.178	-0.125	-0.234
Media 2.6	-0.165	-0.259*	0.016	-0.480**	-0.076	-0.129	-0.160	-0.127
Media 2.7	-0.167	-0.241*	0.120	-0.511**	-0.113	-0.231*	-0.237*	0.042
Media 2.8	-0.252*	-0.309**	0.057	-0.269*	-0.013	-0.178	-0.163	0.104
Media 3.1	0.066	-0.119	-0.012	-0.117	-0.117	-0.255*	-0.068	-0.059
Media 3.2	-0.033	-0.164	-0.059	-0.146	-0.158	-0.272**	-0.133	-0.197
Media 3.3	-0.137	-0.229*	-0.118	-0.195	-0.209*	-0.309**	-0.128	-0.278*
Media 3.4	-0.233*	-0.317**	-0.038	-0.277*	-0.220*	-0.338**	-0.100	-0.344**
Media 3.5	-0.286**	-0.341**	-0.036	-0.340**	-0.207*	-0.309**	-0.187	-0.327**
Media 3.6	-0.250*	-0.310**	-0.013	-0.404**	-0.227*	-0.281**	-0.179	-0.267*
Media 3.7	-0.213*	-0.265**	0.031	-0.492**	-0.185	-0.217*	-0.167	-0.166
Media 3.8	-0.177	-0.236*	0.108	-0.473**	-0.134	-0.163	-0.152	0.015
Media 4.1	0.239*	0.129	0.068	-0.107	-0.208*	-0.283**	0.013	-0.213
Media 4.2	0.003	-0.027	-0.036	0.027	-0.180	-0.285**	-0.096	-0.285*
Media 4.3	-0.071	-0.128	-0.151	-0.045	-0.196	-0.323**	-0.034	-0.305*
Media 4.4	-0.132	-0.216*	0.024	-0.169	-0.144	-0.247*	0.068	-0.330**
Media 4.5	-0.096	-0.213*	-0.029	-0.269*	-0.122	-0.248*	-0.069	-0.442**
Media 4.6	-0.212*	-0.264**	-0.037	-0.297*	-0.207*	-0.314**	-0.184	-0.342**
Media 4.7	-0.196	-0.240*	-0.035	-0.388**	-0.257*	-0.310**	-0.179	-0.227
Media 4.8	-0.177	-0.216*	0.058	-0.367**	-0.108	-0.250*	-0.137	-0.177
Media 5.1	0.011	0.031	-0.035	0.113	-0.134	-0.200*	0.033	-0.310**
Media 5.2	-0.003	0.004	-0.024	0.182	-0.163	-0.199*	-0.091	-0.276*
Media 5.3	0.090	0.154	0.025	0.106	-0.197	-0.323**	-0.100	-0.305*
Media 5.4	-0.067	-0.007	-0.009	-0.104	-0.039	-0.112	0.040	-0.257*
Media 5.5	-0.005	-0.122	-0.092	-0.028	0.023	-0.084	-0.109	-0.313**
Media 5.6	-0.129	-0.232*	-0.173	-0.232	-0.173	-0.290**	-0.148	-0.302*
Media 5.7	-0.208*	-0.299**	-0.104	-0.361**	-0.248*	-0.332**	-0.165	-0.193
Media 5.8	-0.201*	-0.300**	-0.041	-0.388**	-0.202*	-0.274**	-0.119	-0.130
Media 6.1	0.044	0.039	0.021	0.023	-0.235*	-0.307**	-0.010	-0.293*
Media 6.2	0.024	-0.003	-0.049	0.065	-0.223*	-0.299**	-0.006	-0.303*
Media 6.3	-0.072	-0.071	-0.123	-0.239*	-0.247*	-0.362**	-0.096	-0.326**
Media 6.4	-0.129	-0.224*	-0.141	-0.199	-0.223*	-0.350**	-0.070	-0.362**
Media 6.5	-0.191	-0.294**	-0.188	-0.276*	-0.239*	-0.340**	-0.149	-0.346**
Media 6.6	-0.271**	-0.331**	-0.186	-0.326**	-0.248*	-0.324**	-0.142	-0.294*
Media 6.7	-0.273**	-0.322**	-0.101	-0.407**	-0.275**	-0.343**	-0.090	-0.189
Media 6.8	-0.198	-0.264**	0.002	-0.404**	-0.222*	-0.326**	-0.050	-0.024
Media 7.1	-0.030	-0.062	0.130	-0.219	-0.252*	-0.332**	-0.026	-0.203
Media 7.2	-0.045	-0.119	0.100	-0.162	-0.288**	-0.376**	-0.052	-0.308**
Media 7.3	-0.151	-0.223*	-0.020	-0.156	-0.189	-0.295**	-0.058	-0.302*
Media 7.4	-0.184	-0.268**	-0.090	-0.214	-0.227*	-0.318**	-0.089	-0.292*
Media 7.5	-0.244*	-0.334**	-0.114	-0.342**	-0.256*	-0.330**	-0.145	-0.314**



Media 7.6	-0.265**	-0.336**	-0.053	-0.405**	-0.268**	-0.338**	-0.088	-0.266*
Media 7.7	-0.217*	-0.279**	-0.006	-0.394**	-0.292**	-0.378**	-0.130	-0.187
Media 7.8	-0.253*	-0.324**	0.017	-0.328**	-0.101	-0.125	0.027	-0.017
Media 8.1	-0.176	-0.185	0.066	-0.070	-0.187	-0.264**	0.051	-0.031
Media 8.2	-0.187	-0.224*	0.057	-0.164	-0.200	-0.322**	-0.090	-0.138
Media 3.3	-0.212*	-0.248*	0.161	-0.284*	-0.289**	-0.409**	-0.109	-0.252*
Media 8.4	-0.261**	-0.304**	0.062	-0.304*	-0.195	-0.282**	0.043	-0.261*
Media 8.5	-0.266**	-0.307**	0.037	-0.329**	0.289**	-0.362**	-0.063	-0.247*
Media 8.6	-0.244*	-0.300**	0.038	-0.314**	-0.200	-0.239*	-0.062	-0.081
Media 8.7	-0.260**	-0.323**	0.063	-0.303*	-0.148	-0.221*	-0.074	-0.206
Media 8.8	-0.374**	-0.376**	0.039	-0.139	-0.054	-0.118	-0.084	-0.039

**Tabla 4\_** Correlación entre la CFNR y la CCG con tiempo desde el ISC, tiempo desde EMCD, EDSS en el día del examen de OCT y EDSS un año después. El asterisco muestra niveles significativos (\*  $p < 0.05$  y \*\*  $p \leq 0.001$ ).

## 5.2.2\_ CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES

Cuando se analizaron los espesores de la CCG en el grupo de EM frente al grupo control se identificaron 36 de 64 celdas con un adelgazamiento significativo en el grupo de EM (tabla 5).

	Controles		EM-RR		t-sudent
	N= 64		N= 98		P
	Media	Desv. $\pm$	Media	Desv. $\pm$	
Media 1.1 CCG	21.50	2.48	20.80	2.10	0.057
Media 1.2 CCG	22.89	2.12	21.99	2.06	<b>0.008</b>
Media 1.3 CCG	23.89	2.36	23.05	2.24	<b>0.024</b>
Media 1.4 CCG	24.33	2.59	23.79	2.40	0.175
Media 1.5 CCG	24.23	2.66	23.69	2.30	0.171
Media 1.6 CCG	22.94	2.50	22.48	2.65	0.273
Media 1.7 CCG	21.73	2.62	21.25	2.33	0.226
Media 1.8 CCG	21.75	2.24	21.21	2.36	0.151
Media 2.1 CCG	24.17	2.11	22.53	2.24	<b>&lt;0.001*</b>
Media 2.2 CCG	26.80	2.82	25.12	2.86	<b>&lt;0.001*</b>
Media 2.3 CCG	30.39	3.40	28.41	3.31	<b>&lt;0.001*</b>
Media 2.4 CCG	33.31	4.21	30.96	3.99	<b>&lt;0.001*</b>
Media 2.5 CCG	33.91	4.46	31.20	3.85	<b>&lt;0.001*</b>
Media 2.6 CCG	30.59	3.60	28.98	3.56	<b>0.006</b>
Media 2.7 CCG	25.75	3.57	24.72	3.27	0.062
Media 2.8 CCG	22.27	3.06	21.70	2.92	0.239
Media 3.1 CCG	28.55	3.34	25.71	3.03	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.2 CCG	35.02	4.30	31.61	4.20	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.3 CCG	44.14	5.41	39.34	5.83	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.4 CCG	51.30	5.09	45.08	7.61	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.5 CCG	51.30	4.96	45.41	7.65	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.6 CCG	45.83	5.73	41.18	6.47	<b>&lt;0.001*</b>
Media 3.7 CCG	35.27	4.54	33.02	5.26	0.006
Media 3.8 CCG	26.66	3.57	25.83	3.64	0.155
Media 4.1 CCG	30.56	4.19	27.70	4.60	<b>&lt;0.001*</b>
Media 4.2 CCG	41.67	5.28	36.27	6.50	<b>&lt;0.001*</b>
Media 4.3 CCG	53.39	4.22	46.37	8.68	<b>&lt;0.001*</b>
Media 4.4 CCG	41.48	7.04	35.12	8.87	<b>&lt;0.001*</b>
Media 4.5 CCG	40.64	6.39	33.88	8.79	<b>&lt;0.001*</b>
Media 4.6 CCG	56.80	3.90	48.95	8.84	<b>&lt;0.001*</b>
Media 4.7 CCG	44.62	5.15	39.84	7.01	<b>&lt;0.001*</b>
Media 4.8 CCG	32.37	4.33	29.90	4.67	<b>0.001*</b>
Media 5.1 CCG	25.80	4.71	23.91	4.51	<b>0.011</b>
Media 5.2 CCG	37.61	6.08	31.56	6.44	<b>&lt;0.001*</b>
Media 5.3 CCG	50.56	3.93	41.70	8.75	<b>&lt;0.001*</b>

Media 5.4 CCG	35.47	6.59	29.98	7.22	<0.001*
Media 5.5 CCG	37.64	7.74	32.17	7.88	<0.001*
Media 5.6 CCG	56.64	3.76	48.52	8.90	<0.001*
Media 5.7 CCG	43.69	4.58	39.21	6.89	<0.001*
Media 5.8 CCG	30.84	4.61	28.69	4.31	0.003
Media 6.1 CCG	26.92	3.93	24.04	3.76	<0.001*
Media 6.2 CCG	35.92	4.18	31.83	5.25	<0.001*
Media 6.3 CCG	46.89	4.71	40.64	7.11	<0.001*
Media 6.4 CCG	54.25	4.08	46.89	8.01	<0.001*
Media 6.5 CCG	53.73	4.05	46.76	7.81	<0.001*
Media 6.6 CCG	46.25	4.55	41.07	6.87	<0.001*
Media 6.7 CCG	35.69	3.87	32.89	4.94	<0.001*
Media 6.8 CCG	27.52	3.11	26.38	3.54	0.038
Media 7.1 CCG	24.44	2.27	23.23	2.91	0.006
Media 7.2 CCG	28.91	2.86	27.36	3.66	0.005
Media 7.3 CCG	33.73	3.20	31.40	4.22	<0.001*
Media 7.4 CCG	38.02	3.70	34.42	4.79	<0.001*
Media 7.5 CCG	38.09	3.47	34.68	4.92	<0.001*
Media 7.6 CCG	33.41	3.02	30.81	4.33	<0.001*
Media 7.7 CCG	27.64	2.83	26.54	3.16	0.026
Media 7.8 CCG	23.56	2.87	23.44	2.43	0.767
Media 8.1 CCG	22.05	2.14	21.13	2.15	0.009
Media 8.2 CCG	24.28	2.56	23.09	2.51	0.004
Media 8.3 CCG	26.22	2.69	25.13	3.05	0.021
Media 8.4 CCG	27.80	2.63	26.70	3.41	0.031
Media 8.5 CCG	28.37	2.47	27.04	3.55	0.010
Media 8.6 CCG	25.94	2.35	24.92	2.88	0.019
Media 8.7 CCG	23.20	2.33	22.85	2.22	0.342
Media 8.8 CCG	21.47	2.55	21.87	2.72	0.345

**Tabla 5** Media aritmética  $\pm$  desviación estándar de 64 celdas para el grupo control y grupo de EM RR, medidas de la CCG y comparación del grosor entre ambos grupos. El asterisco muestra niveles significativos que superan la corrección de Bonferroni.

El test de ANOVA demostró que existían diferencias estadísticamente significativas en el espesor de la CCG entre los subgrupos de EM y el grupo control en 31 de 64 celdas (Tabla 6).

	CONTROL		ISC- 1		ISC-2		ISC- 3		Anova
	N=64		N=37		N=31		N=30		p
	Media	Desv. $\pm$	Media	Desv. $\pm$	Media	Desv. $\pm$	Media	Desv. $\pm$	
Media 1.1 CCG	21.50	2.48	21.00	2.06	20.77	2.13	20.60	2.18	0.249
Media 1.2 CCG	22.89	2.12	21.73	2.10	22.29	2.05	22.00	2.05	0.042
Media 1.3 CCG	23.89	2.36	23.14	2.32	23.55	2.34	22.43	1.92	0.032
Media 1.4 CCG	24.33	2.59	23.92	2.34	23.90	2.98	23.50	1.78	0.493
Media 1.5 CCG	24.23	2.66	23.54	2.39	23.97	2.80	23.60	1.55	0.488
Media 1.6 CCG	22.94	2.50	21.97	2.58	23.29	3.14	22.27	1.96	0.118
Media 1.7 CCG	21.73	2.62	20.97	2.10	22.03	2.34	20.83	2.48	0.124
Media 1.8 CCG	21.75	2.24	21.08	2.40	21.83	2.45	20.77	2.18	0.149
Media 2.1 CCG	24.17	2.11	22.78	2.39	22.48	1.93	22.27	2.36	<0.001*
Media 2.2 CCG	26.80	2.82	25.11	3.24	25.39	2.79	24.87	2.47	0.004
Media 2.3 CCG	30.39	3.40	28.32	3.38	28.77	3.36	28.13	3.22	0.004
Media 2.4 CCG	33.31	4.21	31.16	4.25	31.29	4.06	30.37	3.62	0.004
Media 2.5 CCG	33.91	4.46	31.35	4.07	31.26	3.91	30.97	3.61	0.001*
Media 2.6 CCG	30.59	3.60	28.51	3.38	29.65	3.91	28.87	3.40	0.025
Media 2.7 CCG	25.75	3.57	24.49	3.00	25.53	3.43	24.20	3.39	0.108
Media 2.8 CCG	22.27	3.06	21.49	3.23	22.17	2.52	21.50	2.91	0.488
Media 3.1 CCG	28.55	3.34	25.86	3.38	25.94	2.62	25.30	3.03	<0.001*

Media 3.2 CCG	35.02	4.30	31.92	4.46	32.13	3.46	30.70	4.54	<0.001*
Media 3.3 CCG	44.14	5.41	40.00	6.25	40.26	4.48	37.57	6.31	<0.001*
Media 3.4 CCG	51.30	5.09	46.19	7.52	45.87	5.61	42.90	9.14	<0.001*
Media 3.5 CCG	51.30	4.96	46.49	7.90	45.94	6.30	43.53	8.48	<0.001*
Media 3.6 CCG	45.83	5.73	41.76	6.95	42.16	6.12	39.47	6.07	<0.001*
Media 3.7 CCG	35.27	4.54	33.00	5.32	33.90	5.45	32.13	5.02	0.024
Media 3.8 CCG	26.66	3.57	25.78	3.52	26.13	3.85	25.57	3.66	0.496
Media 4.1 CCG	30.56	4.19	28.41	4.72	27.94	3.92	26.60	5.03	<0.001*
Media 4.2 CCG	41.67	5.28	37.22	6.66	36.45	5.06	34.90	7.52	<0.001*
Media 4.3 CCG	53.39	4.22	47.24	8.77	47.84	6.58	43.77	10.06	<0.001*
Media 4.4 CCG	41.48	7.04	34.86	8.60	37.35	8.65	33.13	9.18	<0.001*
Media 4.5 CCG	40.64	6.39	33.86	8.92	35.87	8.87	31.83	8.35	<0.001*
Media 4.6 CCG	56.80	3.90	50.16	9.23	49.97	7.99	46.40	8.95	<0.001*
Media 4.7 CCG	44.62	5.15	40.70	7.75	40.61	5.71	37.97	7.12	<0.001*
Media 4.8 CCG	32.37	4.33	29.89	4.73	30.39	4.22	29.40	5.14	0.008
Media 5.1 CCG	25.80	4.71	23.57	5.00	25.26	3.75	22.93	4.41	0.014
Media 5.2 CCG	37.61	6.08	32.41	6.39	31.71	5.18	30.37	7.60	<0.001*
Media 5.3 CCG	50.56	3.93	42.62	8.30	43.19	7.24	39.03	10.26	<0.001*
Media 5.4 CCG	35.47	6.59	28.84	6.19	32.26	8.51	29.03	6.61	<0.001*
Media 5.5 CCG	37.64	7.74	31.38	6.91	33.58	9.08	31.70	7.73	<0.001*
Media 5.6 CCG	56.64	3.76	49.43	9.27	49.35	8.04	46.53	9.24	<0.001*
Media 5.7 CCG	43.69	4.58	40.41	7.72	39.61	5.66	37.33	6.78	<0.001*
Media 5.8 CCG	30.84	4.61	29.08	4.92	29.19	3.52	27.70	4.21	0.012
Media 6.1 CCG	26.92	3.93	24.11	3.91	25.19	2.82	22.77	4.12	<0.001*
Media 6.2 CCG	35.92	4.18	32.54	5.62	32.45	3.29	30.30	6.18	<0.001*
Media 6.3 CCG	46.89	4.71	42.46	7.11	40.32	4.94	38.73	8.53	<0.001*
Media 6.4 CCG	54.25	4.08	48.46	7.92	47.00	6.56	44.83	9.21	<0.001*
Media 6.5 CCG	53.73	4.05	48.30	8.27	46.81	6.80	44.80	8.02	<0.001*
Media 6.6 CCG	46.25	4.55	42.49	7.72	41.13	5.77	39.27	6.58	<0.001*
Media 6.7 CCG	35.69	3.87	33.49	5.42	33.61	4.54	31.40	4.54	<0.001*
Media 6.8 CCG	27.52	3.11	27.06	3.69	26.55	3.85	25.40	2.87	0.04
Media 7.1 CCG	24.44	2.27	23.74	3.37	23.42	2.00	22.43	3.05	0.008
Media 7.2 CCG	28.91	2.86	28.06	3.84	27.84	2.79	26.07	3.98	0.002
Media 7.3 CCG	33.73	3.20	32.09	4.65	31.61	3.48	30.37	4.34	0.001*
Media 7.4 CCG	38.02	3.70	35.29	5.27	34.52	4.02	33.30	4.85	<0.001*
Media 7.5 CCG	38.09	3.47	35.54	5.33	34.84	4.44	33.50	4.81	<0.001*
Media 7.6 CCG	33.41	3.02	31.31	4.37	31.39	4.21	29.63	4.31	<0.001*
Media 7.7 CCG	27.64	2.83	26.97	3.04	27.19	3.19	25.37	3.03	0.009
Media 7.8 CCG	23.56	2.87	23.43	2.33	23.65	2.68	23.23	2.33	0.927
Media 8.1 CCG	22.05	2.14	21.46	2.20	21.10	2.12	20.77	2.13	0.037
Media 8.2 CCG	24.28	2.56	23.60	2.87	23.06	2.07	22.53	2.43	0.012
Media 8.3 CCG	26.22	2.69	25.77	2.94	25.52	3.16	23.97	2.81	0.006
Media 8.4 CCG	27.80	2.63	27.11	3.44	26.97	3.69	25.93	3.05	0.063
Media 8.5 CCG	28.37	2.47	27.91	3.36	27.19	3.89	25.87	3.17	0.004
Media 8.6 CCG	25.94	2.35	25.23	2.91	25.13	2.85	24.33	2.88	0.057
Media 8.7 CCG	23.20	2.33	23.03	2.31	23.16	2.22	22.33	2.11	0.354
Media 8.8 CCG	21.47	2.55	22.29	3.01	21.55	2.39	21.73	2.73	0.518

**Tabla 6\_** Media aritmética  $\pm$  desviación estándar de 64 celdas para el grupo de EM RR clasificado en ISC. Medidas de la CCG y comparación del grosor entre los grupos. El asterisco muestra niveles significativos que superan la corrección de Bonferroni.

El análisis post-hoc mostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas en 28 de 64 celdas en el grupo ISC-3 respecto al grupo control, en 7 de 64 celdas en el grupo ISC-2, y en 9 de 64 celdas en el grupo ISC-1. Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos acerca de la disminución del espesor de la CCG con el paso del tiempo.

Por otra parte, el test ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas en el espesor de la CCG entre los subgrupos de EMCD y el grupo control en 36/64 celdas (tabla 7). Cuando se comparan cada uno de los subgrupos de EM (EMCD-1, EMCD-2 y EMCD-3) con el grupo control se observaron diferencias estadísticamente significativas en el primero de ellos en 6 de 64 celdas, en el segundo en 7 de 64 celdas y en el tercero en 33 de 64 celdas. Al comparar los resultados entre subgrupos únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el EMCD-1 y el EMCD-3 en 11 de 64 casillas. Entre los demás subgrupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

	CONTROL		EMCD- 1		EMCD-2		EMCD-3		Anova
	N.=64		N=49		N=26		N=23		P
	Media	Desv. ±	Media	Desv. ±	Media	Desv. ±	Media	Desv. ±	
Media 1.1 CCG	21.50	2.48	20.88	2.23	21.08	1.58	20.35	2.31	0,175
Media 1.2 CCG	22.89	2.12	21.82	2.03	22.54	2.21	21.74	1.94	<b>0,024</b>
Media 1.3 CCG	23.89	2.36	23.22	2.16	23.38	2.65	22.30	1.74	<b>0,039</b>
Media 1.4 CCG	24.33	2.59	23.94	2.36	23.77	3.04	23.48	1.62	0,499
Media 1.5 CCG	24.23	2.66	23.65	2.27	23.92	2.93	23.52	1.50	0,53
Media 1.6 CCG	22.94	2.50	22.39	2.91	22.96	2.85	22.13	1.66	0,463
Media 1.7 CCG	21.73	2.62	21.26	2.03	21.96	2.78	20.43	2.19	0,102
Media 1.8 CCG	21.75	2.24	21.22	2.30	21.35	2.81	21.04	1.99	0,521
Media 2.1 CCG	24.17	2.11	22.76	2.24	22.38	2.32	22.22	2.17	<b>&lt;0,001*</b>
Media 2.2 CCG	26.80	2.82	25.29	2.92	25.12	3.33	24.78	2.17	<b>0,004</b>
Media 2.3 CCG	30.39	3.40	28.63	3.12	28.46	3.79	27.87	3.20	<b>0,003</b>
Media 2.4 CCG	33.31	4.21	31.41	3.95	31.15	4.16	29.78	3.80	<b>0,002</b>
Media 2.5 CCG	33.91	4.46	31.59	3.80	31.46	4.15	30.09	3.52	<b>&lt;0,001*</b>
Media 2.6 CCG	30.59	3.60	29.10	3.46	29.58	3.97	28.04	3.23	<b>0,019</b>
Media 2.7 CCG	25.75	3.57	25.19	3.12	25.27	3.57	23.13	2.82	<b>0,017</b>
Media 2.8 CCG	22.27	3.06	21.98	3.19	22.04	2.78	20.74	2.32	0,209
Media 3.1 CCG	28.55	3.34	26.08	3.16	25.92	2.61	24.70	3.10	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.2 CCG	35.02	4.30	32.22	4.03	32.04	3.73	29.83	4.70	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.3 CCG	44.14	5.41	40.45	5.72	40.00	4.42	36.22	6.55	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.4 CCG	51.30	5.09	46.86	6.97	45.58	5.54	40.74	9.34	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.5 CCG	51.30	4.96	47.06	7.19	45.77	6.59	41.48	8.58	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.6 CCG	45.83	5.73	42.51	6.55	41.38	6.03	38.13	6.00	<b>&lt;0,001*</b>
Media 3.7 CCG	35.27	4.54	33.82	5.52	33.08	4.82	31.26	4.97	<b>0,009</b>
Media 3.8 CCG	26.66	3.57	26.22	3.50	25.92	4.10	24.87	3.35	0,237
Media 4.1 CCG	30.56	4.19	28.51	4.32	28.08	4.42	25.57	4.91	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.2 CCG	41.67	5.28	37.45	6.15	36.62	5.46	33.35	7.60	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.3 CCG	53.39	4.22	48.33	8.25	47.00	6.24	41.48	10.25	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.4 CCG	41.48	7.04	36.63	8.77	35.50	8.02	31.48	9.31	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.5 CCG	40.64	6.39	35.67	9.07	33.85	8.44	30.09	7.64	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.6 CCG	56.80	3.90	51.37	8.63	48.15	7.31	44.70	9.43	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.7 CCG	44.62	5.15	41.33	7.22	40.00	5.64	36.48	7.06	<b>&lt;0,001*</b>
Media 4.8 CCG	32.37	4.33	30.57	4.56	29.96	4.44	28.39	5.03	<b>0,002</b>
Media 5.1 CCG	25.80	4.71	24.06	4.69	25.42	4.26	21.87	3.73	<b>0,003</b>
Media 5.2 CCG	37.61	6.08	32.24	6.08	32.69	5.71	28.83	7.40	<b>&lt;0,001*</b>
Media 5.3 CCG	50.56	3.93	43.57	8.23	42.88	6.77	36.39	9.93	<b>&lt;0,001*</b>
Media 5.4 CCG	35.47	6.59	30.45	7.56	30.58	7.54	28.30	6.04	<b>&lt;0,001*</b>
Media 5.5 CCG	37.64	7.74	32.71	7.64	32.73	8.60	30.39	7.61	<b>&lt;0,001*</b>
Media 5.6 CCG	56.64	3.76	50.71	8.82	47.77	7.07	44.70	9.79	<b>&lt;0,001*</b>
Media 5.7 CCG	43.69	4.58	40.92	6.99	38.92	5.83	35.91	6.78	<b>&lt;0,001*</b>
Media 5.8 CCG	30.84	4.61	29.31	4.62	29.19	3.77	26.83	3.77	<b>0,003</b>
Media 6.1 CCG	26.92	3.93	24.57	3.66	25.04	3.44	21.78	3.54	<b>&lt;0,001*</b>
Media 6.2 CCG	35.92	4.18	32.69	5.06	32.50	4.04	29.22	6.14	<b>&lt;0,001*</b>

Media 6.3 CCG	46.89	4.71	42.61	6.39	40.27	5.71	36.87	8.53	<0,001*
Media 6.4 CCG	54.25	4.08	49.16	7.22	46.23	6.65	42.78	9.47	<0,001*
Media 6.5 CCG	53.73	4.05	49.12	7.53	45.65	6.66	42.96	8.12	<0,001*
Media 6.6 CCG	46.25	4.55	42.92	7.00	40.23	5.72	38.09	6.80	<0,001*
Media 6.7 CCG	35.69	3.87	34.08	5.17	32.73	4.29	30.52	4.41	<0,001*
Media 6.8 CCG	27.52	3.11	27.23	3.55	26.23	4.00	24.78	2.32	0,006
Media 7.1 CCG	24.44	2.27	23.77	3.02	23.42	2.14	21.91	3.15	0,002
Media 7.2 CCG	28.91	2.86	28.32	3.47	27.42	2.97	25.35	4.05	<0,001*
Media 7.3 CCG	33.73	3.20	32.40	4.13	31.08	3.67	29.70	4.56	<0,001*
Media 7.4 CCG	38.02	3.70	35.68	4.67	34.04	4.21	32.26	4.97	<0,001*
Media 7.5 CCG	38.09	3.47	36.06	4.96	34.27	4.21	32.30	4.74	<0,001*
Media 7.6 CCG	33.41	3.02	31.89	4.15	30.92	4.35	28.48	3.90	<0,001*
Media 7.7 CCG	27.64	2.83	27.45	3.01	26.54	3.11	24.70	2.80	<0,001*
Media 7.8 CCG	23.56	2.87	23.64	2.43	23.46	2.63	23.00	2.24	0,800
Media 8.1 CCG	22.05	2.14	21.35	2.13	21.42	2.14	20.35	2.10	0,013
Media 8.2 CCG	24.28	2.56	23.62	2.65	23.04	2.14	22.09	2.37	0,003
Media 8.3 CCG	26.22	2.69	26.28	3.06	24.50	2.45	23.48	2.75	<0,001*
Media 8.4 CCG	27.80	2.63	27.55	3.48	26.23	3.19	25.48	3.16	0,006
Media 8.5 CCG	28.37	2.47	28.15	3.38	26.69	3.52	25.17	3.20	<0,001*
Media 8.6 CCG	25.94	2.35	25.38	2.89	25.00	2.76	23.87	2.83	0,015
Media 8.7 CCG	23.20	2.33	23.26	2.31	22.81	2.19	22.09	1.95	0,170
Media 8.8 CCG	21.47	2.55	22.28	2.76	21.35	2.45	21.65	2.93	0,369

**Tabla 7\_** Media aritmética  $\pm$  desviación estándar de 64 celdas para el grupo de EM RR clasificado en EMCD. Medidas de la CCG y comparación del grosor entre los grupos. El asterisco muestra niveles significativos que superan la corrección de Bonferroni.

Para las CCG se encontraron resultados similares a los obtenidos en la CFNR para ISC y EMCD (Tabla 4). Se encontró una correlación negativa significativa con el tiempo de EM clínicamente definido. No se encontró, correlación con la EDSS actual, pero sí una correlación negativa significativa con la EDSS de un año después.

## 6 DISCUSIÓN

Este estudio observacional muestra los resultados de las mediciones del espesor de la CCG y la CFNR en sujetos sanos y con EM. Los resultados muestran un adelgazamiento significativo de ambas capas en los sujetos con EM frente a los sujetos sanos. Este resultado coincide con numerosos estudios como los de Cavaliere et al. (26), Green AJ. et al. (27) o Hu et al. (28) entre otros. La principal diferencia con respecto a nuestro estudio es que el protocolo de Posterior Pole ofrece la oportunidad de analizar áreas más grandes que con el protocolo macular clásico, observado hasta ahora en la totalidad de la bibliografía.

Por lo general hasta el momento, se valoraba como biomarcador el espesor peripapilar de la CFNR a los pacientes de EM como se observa en los estudios de Jiang et al. (29), García Martín et al.(30) y Lankowska et al. (31). Sin embargo, en este estudio observacional se ha visto un gran impacto de la EM en la disminución del espesor de la CCG incluso en fases iniciales de la enfermedad. Esto demuestra que la EM produce una pérdida ya no solo axonal, sino también neuronal. Además, la CCG ha demostrado que tiene menor espesor en procesos inflamatorios y que se correlaciona con la pérdida de sustancia gris en los lóbulos occipital y temporal (32). Este resultado no quiere decir que la CFNR pierda importancia porque también hemos encontrado correlaciones significativas.

Los resultados también muestran que la CCG parece afectarse antes que la CFNR. Esto se puede observar en los subgrupos ISC-1 y EMCD-1, donde celdas con diferencias significativa de la CCG no muestra diferencias en la CFNR. Sin embargo, se pueden detectar diferencias significativas en la CFNR en los subgrupos ISC-2 y EMCD-2 en aquellas áreas que presentaban previamente una disminución del espesor de la CCG. Estos resultados son acordes con los de Green et al. (27), Ratchford et al. (17) y Pietroboni et al. (33)

Además, en el estudio de Altan et al. (22), se encontró que el grosor de la CCG parece no tener asimetrías intraoculares en sujetos caucásicos sanos y en cambio la CFNR parece ser que sí. Esto por lo tanto da más valor a la CCG como un biomarcador para el diagnóstico y seguimiento de los sujetos con EM, tal y como se establece en el estudio de Shi et al. (34)

En cuanto al EDSS no se han podido establecer correlaciones estadísticamente significativas con ninguna de las capas en el momento del examen con OCT. En el estudio de Eslami et al. (35) obtuvieron resultados similares. Esto puede deberse a que la EDSS es un parámetro que no sigue una progresión lineal ya que varía con los episodios de la enfermedad. A pesar de que la EDSS tiene una leve correlación positiva con la duración de la enfermedad, ya que, a mayor duración por lo general mayor puntuación, esto no siempre se cumple. Muchos pacientes a pesar de una larga evolución de la enfermedad se mantienen en puntuaciones EDSS muy bajas, mientras que otros desarrollar una progresión muy rápida desde el inicio.

Curiosamente si se han obtenido áreas de correlación entre el espesor de la CFNR y la EDSS un año después de haber realizado el examen de OCT, e incluso con algunas áreas de la CCG, aunque en menor medida. Esto se puede relacionar con lo obtenido en los estudios de Montolio et al. (36) y Rothman et al. (37) donde encontraron una correlación negativa entre el volumen macular y el EDSS 10 años después.

La CCG parece ser la que mejor se correlaciona con el tiempo de la enfermedad, incluso si comenzamos desde el momento en que aparecen los síntomas. Existe un lapso entre el inicio de los síntomas y la confirmación definitiva de la EM, y en algunos casos, este lapso lleva varios años, pero los cambios en la retina ya están establecidos. Además, nuestros resultados sugieren que CFNR es un buen indicador del pronóstico de la gravedad de la enfermedad (puntuación EDSS un año después); cuanto mayor es el adelgazamiento macular de la CFNR, mayor posibilidad de progresión de la discapacidad.

En cuanto a la realización de este estudio observacional, se pueden encontrar diversas limitaciones. La primera de ellas es que se trata de un estudio mono céntrico en el que solo se incluyen sujetos blancos de origen caucásico y de una población local. En añadido, tan solo se ha utilizado un único aparato, por lo que no se ha podido extrapolar la medición a otro, para ver los mismos resultados son observados. Además, no hay seguimiento de los sujetos con el fin de monitorizarlos, así como que puede haber discrepancias con la fecha del diagnóstico de EM por parte del neurólogo, dado que no existe una prueba específica para el diagnóstico exacto de la EM.

## 7 CONCLUSIONES

1. El nuevo protocolo Posterior Pole es capaz de detectar diferencias entre sujetos sanos y sujetos con EM.
2. La CFNR y la CCG se adelgazan con los años de evolución desde el inicio de los síntomas clínicos.
3. La CFNR y la CCG se adelgazan con los años de evolución desde la conversión a EM clínicamente definida.
4. Existe una correlación negativa entre CFNR y la CCG con los años de evolución desde el inicio de los síntomas clínicos.
5. Existe una correlación negativa entre CFNR y la CCG con el tiempo de conversión a EM clínicamente definida.
6. No existe una correlación entre CFNR y la CCG con la EDSS actual en el momento de realización de la prueba.
7. Existe una correlación negativa entre la CFNR y la CCG con la EDSS un año posterior a la realización de la prueba.

## 8 BIBLIOGRAFIA

1. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Med. 2015;11(77):4601–9.
2. Lassmann H, Suchanek G, Ozawa K. Histopathology and the blood-cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis. In: Annals of Neurology. Ann Neurol; 1994.
3. J. L. Carretero Ares, W. Bowakim Dib\* JMAR. Actualización: esclerosis múltiple. Medifam. 2001. p. vol.11. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1131-57682001000900002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682001000900002)
4. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med. 1998;338(5):278–85.
5. Gian C. Navarro Chumbes1; Marina Fernández Escribano2 y Ignacio Sánchez-Arcilla Conejo3. Incapacidad laboral en esclerosis múltiple: a propósito de un caso. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. 2010. p. vol56. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2010000400007](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2010000400007)
6. E. García-Martína VPJFCAIDJMIRA y FMH. Atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple: Estudio prospectivo con dos años de seguimiento. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. 2010. p. vol85. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912010000500004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912010000500004)
7. T. Ayuso1 DAIABZSMMCN. Neuritis óptica inflamatoria. Servicio de Neurología. Hospital de Navarra. Pamplona. 2009. p. vol32. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272009000300011](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000300011)
8. De F, Departamento M, Cirugía DE. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA. 2010.
9. L. Gila1, A. Villanueva2 RC. Fisiopatología y técnicas de registro de los movimientos oculares. 2009. p. vol32. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272009000600002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000600002)

10. Adamec I, Gabelić T, Krbot M, Ozretić D, Milivojević I, Habek M. Primary position upbeat nystagmus. *J Clin Neurosci*. 2012;19(1):161–2.
11. V. Pueyoa JRA y JM. La retina como marcador biológico de daño neuronal. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. 2010. p. vol85. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-6691201000500001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-6691201000500001)
12. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical Coherence Tomography (OCT): Imaging the Visual Pathway as a Model for Neurodegeneration. *Neurotherapeutics*. 2011;8(1):117–32.
13. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(6):790–4.
14. Dr. Carlos E. Mendoza Santiesteban, 1 Dra. Rosaralis Santiesteban Freixas, 2 Dr. Alberto González García, 3 Dra. Luisa González Hess, 3 Dra. Yahumara Perdomo Trujillo, 4 Dr. Ernesto Alemañy Rubio 3 Dr. Frank Eguia3 y Sergio Vidal Casalis3. La tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de enfermedades de la retina y el nervio óptico. 2015. p. vol18. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762005000200009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762005000200009)
15. Wong BM, Cheng RW, Mandelcorn ED, Margolin E, El-Defrawy S, Yan P, et al. Validation of optical coherence tomography retinal segmentation in neurodegenerative disease. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(5). Disponible en: [/pmc/articles/PMC6753973/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811111/)
16. Syc SB, Warner C V., Hiremath GS, Farrell SK, Ratchford JN, Conger A, et al. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(7):829–39.
17. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Seigo MA, Eckstein C, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*. 2013;80(1):47–54.
18. Balk LJ, Cruz-Herranz A, Albrecht P, Arnow S, Gelfand JM, Tewarie P, et al. Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study. *J Neurol*. 2016;263(7):1323–31.
19. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*. 2005;58(3):383–91.
20. Casado A, Cerveró A, López-De-Eguileta A, Fernández R, Fonseca S, González JC, et al. Topographic correlation and asymmetry analysis of ganglion cell layer thinning and the retinal nerve fiber layer with localized visual field defects. *PLoS One*. 2019;14(9).
21. Ghassabi Z, Nguyen AH, Amini N, Henry S, Caprioli J, Nouri-Mahdavi K. The Fovea-BMO Axis Angle and Macular Thickness Vertical Asymmetry Across the Temporal Raphe. *J Glaucoma*. 2018;27(11):993–8.
22. Altan C, Arman BH, Arici M, Urdem U, Solmaz B, Pasaoglu I, et al. Normative posterior pole asymmetry analysis data in healthy Caucasian population. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(4):386–93.
23. Carney KR, Bryan CD, Gordon HB, Kwan KM. LongAxis: A MATLAB-based program for 3D quantitative analysis of epithelial cell shape and orientation. *Dev Biol*. 2020;458(1):1–11.
24. Tang FY, Chan EO, Sun Z, Wong R, Lok J, Szeto S, et al. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye Vis*. 2020;7(1).
25. Seol BR, Yoo BW, Kim YK, Jeoung JW, Park KH. Comparison of changes of macular ganglion cell-inner plexiform layer defect between stable group and progression group in primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(4):491–8.
26. Cavaliere C, Vilades E, Alonso-Rodríguez MAC, Rodrigo MJ, Pablo LE, Miguel JM, et al. Computer-



- aided diagnosis of multiple sclerosis using a support vector machine and optical coherence tomography features. *Sensors (Switzerland)*. 2019;19(23).
27. Ari J Green 1, Stephen McQuaid , Stephen L Hauser , Ingrid V Allen RL. Patología ocular en la esclerosis múltiple: atrofia e inflamación de la retina independientemente de la duración de la enfermedad - PubMed. 2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410146/>
  28. Hu H, Jiang H, Gameiro GR, Hernandez J, Delgado S, Wang J. Focal thickness reduction of the ganglion cell-inner plexiform layer best discriminates prior optic neuritis in patients with multiple sclerosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(13):4257–69.
  29. Jiang H, Chen W, Delgado S, Liu Y, Lin Y, Wang J. Altered birefringence of peripapillary retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis measured by polarization sensitive optical coherence tomography. *Eye Vis*. 2018;5(1).
  30. García-Martín E, Pueyo V, Martín J, Almarcegui C, Ara JR, Dolz I, et al. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(1):167–73.
  31. Jankowska-Lech I, Wasyluk J, Palasik W, Terelak-Borys B, Grabska-Liberek I. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:260–8.
  32. Ong YT, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci Lett*. 2015;584:12–6.
  33. Pietroboni AM, Dell’Arti L, Caprioli M, Scarioni M, Carandini T, Arighi A, et al. The loss of macular ganglion cells begins from the early stages of disease and correlates with brain atrophy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2019;25(1):31–8.
  34. Shi C, Jiang H, Gameiro GR, Hu H, Hernandez J, Delgado S, et al. Visual function and disability are associated with focal thickness reduction of the ganglion cell-inner plexiform layer in patients with multiple sclerosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(4):1213–23.
  35. Eslami F, Ghiasian M, Khanlarzade E, Moradi E. Retinal nerve fiber layer thickness and total macular volume in multiple sclerosis subtypes and their relationship with severity of disease, a cross-sectional study. *Eye Brain*. 2020;12:15–23.
  36. Montolío A, Cegoñino J, Orduna E, Sebastian B, Garcia-Martin E, Pérez del Palomar A. A mathematical model to predict the evolution of retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis patients. *Comput Biol Med*. 2019;111.
  37. Rothman A, Murphy OC, Fitzgerald KC, Button J, Gordon-Lipkin E, Ratchford JN, et al. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(2):222–32.