



ORIGINAL

Utilidad de la ecografía de nervio óptico como predictor de progresión en esclerosis múltiple[☆]

S. Pérez Sánchez^{a,*}, S. Eichau Madueño^a, M. Rus Hidalgo^a, A.M. Domínguez Mayoral^a, A. Vilches-Arenas^b, G. Navarro Mascarell^a y G. Izquierdo^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 11 de noviembre de 2017; aceptado el 17 de diciembre de 2017

Accesible en línea el 21 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Ecografía;
Nervio óptico;
Progresión;
Esclerosis múltiple

Resumen

Introducción: La pérdida neuronal/axonal progresiva se considera la causa más importante de discapacidad neurológica en la esclerosis múltiple (EM). El sistema visual está frecuentemente afectado en esta enfermedad y su accesibilidad a test funcionales y estructurales ha permitido que se convierta en un modelo para estudiar in vivo la patogenia de la EM. La ecografía orbitaria permite evaluar, de forma no invasiva y en tiempo real, las diversas estructuras de la órbita, incluido el nervio óptico.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo un estudio observacional ambispectivo en pacientes con EM recogiendo datos evolutivos de la enfermedad. La ecografía orbitaria se realizó en todos los pacientes según el principio de mínima potencia necesaria (ALARA). También se recogieron los datos de tomografía de coherencia óptica (OCT) en aquellos que tenían realizadas ambas pruebas. El estudio estadístico se efectuó con el programa SPSS 22.0.

Resultados: Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre las medidas ecográficas y la progresión de la enfermedad ($p=0,041$ para el ojo derecho y $p=0,037$ para el ojo izquierdo), y la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) final en el seguimiento ($p=0,07$ para el ojo derecho y $p=0,043$ para el ojo izquierdo). No fue así para los datos referentes a brotes y a otras variables clínicas.

Discusión: La medición del diámetro del nervio óptico por ecografía podría utilizarse como medida predictiva en la evolución de la EM, ya que la disminución del mismo se asocia con progresión clínica y mayor discapacidad, medidas con la EDSS.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] El trabajo ha sido presentado parcialmente en las siguientes reuniones: LXVIII Reunión de la Sociedad Española de Neurología (presentación tipo póster y comunicación oral); 32nd Congress of ECTRIMS (presentación tipo póster); 22nd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (presentación tipo póster).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: soledad.perez.sanchez@gmail.com (S. Pérez Sánchez).

KEYWORDS

Echography;
Optic nerve;
Progression;
Multiple sclerosis

Usefulness of optic nerve ultrasound to predict clinical progression in multiple sclerosis**Abstract**

Introduction: Progressive neuronal and axonal loss are considered the main causes of disability in patients with multiple sclerosis (MS). The disease frequently involves the visual system; the accessibility of the system for several functional and structural tests has made it a model for the in vivo study of MS pathogenesis. Orbital ultrasound is a non-invasive technique that enables various structures of the orbit, including the optic nerve, to be evaluated in real time.

Material and methods: We conducted an observational, ambispective study of MS patients. Disease progression data were collected. Orbital ultrasound was performed on all patients, with power set according to the 'as low as reasonably achievable' (ALARA) principle. Optical coherence tomography (OCT) data were also collected for those patients who underwent the procedure. Statistical analysis was conducted using SPSS version 22.0.

Results: Disease progression was significantly correlated with ultrasound findings ($P = .041$ for the right eye and $P = .037$ for the left eye) and with Expanded Disability Status Scale (EDSS) score at the end of the follow-up period ($P = .07$ for the right eye and $P = .043$ for the left eye). No statistically significant differences were found with relation to relapses or other clinical variables.

Discussion: Ultrasound measurement of optic nerve diameter constitutes a useful, predictive factor for the evaluation of patients with MS. Smaller diameters are associated with poor clinical progression and greater disability (measured by EDSS).

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune más común del sistema nervioso central. Se caracteriza por la presencia de procesos patológicos que incluyen inflamación, desmielinización, degeneración axonal y pérdida neuronal¹⁻³. En los últimos años, se ha reconocido que la pérdida neuronal y axonal contribuyen, en gran medida, a la discapacidad en EM.

El nervio óptico (NO) es una de las estructuras que con mayor frecuencia se afecta en el curso de la enfermedad⁴ y es una de las causas de mayor discapacidad en estos pacientes por afectar negativamente a su calidad de vida⁵. El desarrollo de técnicas no invasivas, como la tomografía de coherencia óptica (OCT), ha permitido identificar la pérdida axonal en la vía visual anterior y el NO ha emergido como un modelo accesible para el estudio de la patogenia de la enfermedad y la monitorización de estos cambios⁵.

En 1999 se publicó el primer estudio de OCT aplicado a la EM, demostrando una reducción de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) de pacientes con neuritis óptica previa respecto a sujetos sanos y al ojo no afectado del mismo paciente⁷. También se ha demostrado que el adelgazamiento de la CFNR se relaciona con los cambios en la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)^{8,9}.

En los últimos años, se está demostrando que el grosor de la CFNR se correlaciona con la atrofia cerebral y clínicamente con la disfunción visual, lo que permite que el ojo pueda ser un modelo apropiado para estudiar los mecanismos de neurodegeneración e incluso puede servir para

detectar la neuroprotección en EM¹⁰⁻¹². Por ello, los ensayos clínicos de EM han incorporado la OCT como resultados exploratorios con la intención de acumular conocimientos sobre la relación entre los cambios en la estructura retiniana y la función visual de los pacientes¹³. También se ha observado una disminución progresiva durante el curso de la enfermedad, incluso en aquellos ojos que no han presentado previamente una neuritis óptica¹⁴.

Actualmente, el auge de los ultrasonidos en las enfermedades neurológicas nos ha permitido aplicar esta técnica a la EM con la ecografía orbitaria y la medición del grosor del NO. En estudios realizados con ecografía del NO se obtuvieron diferencias entre el diámetro del NO de pacientes con EM y controles sanos, independientemente de si presentaron neuritis óptica aguda con anterioridad o no. Esta observación lleva a considerarla como una técnica útil para monitorizar la pérdida axonal asociada a EM, siendo una técnica sencilla, sensible y reproducible¹⁵.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico ambispectivo, con una cohorte de pacientes concurrente. Se recogieron los datos de pacientes atendidos en la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla a los que se les realizó ecografía orbitaria con medición del grosor del NO. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital. Todos los datos de estos pacientes se recogieron previa firma del consentimiento informado para tal fin.



Figura 1 Ecografía orbitaria: imagen longitudinal del nervio óptico en un paciente con esclerosis múltiple.

Los criterios de inclusión fueron: edad comprendida entre 18 y 75 años, ambos inclusive; diagnóstico de EM, en cualquiera de sus formas evolutivas (síndrome clínico aislado, remitente recurrente, primaria progresiva o secundaria progresiva); pacientes que hubieran otorgado su consentimiento informado para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: pacientes menores de 18 años o mayores de 75 años; patología oftalmológica grave (glaucoma, maculopatía, etc.) y pacientes que no hubieran otorgado su consentimiento informado.

Para el estudio se usó el transductor lineal de 7,5 Hz del equipo ecográfico Esaote®. El nivel de potencia del ultrasonido se ajustó según el principio ALARA (*as low as reasonably achievable*)¹⁶ y la medición del NO (visión longitudinal) se hizo a unos 3 mm de la papila¹⁵. En nuestro caso se usó la medición junto a las cubiertas, por la difícil diferenciación entre axón y cubiertas en la mayoría de los pacientes (fig. 1).

Se recogieron datos demográficos y datos retrospectivos y prospectivos sobre la enfermedad. En el estudio prospectivo se definió progresión como un aumento sostenido mayor de 0,5 puntos en la escala EDSS durante más de 3 meses. También se recogieron datos de la OCT en aquellos pacientes que tenían realizadas ambas pruebas.

El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS, versión 22.0. En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación de 0,05.

Resultados

Se incluyeron 63 sujetos con EM a los cuales se les realizó una ecografía orbitaria para la medición del NO. El seguimiento medio de los pacientes desde la realización de la ecogra-

Tabla 1 Características basales

	n (%)	IC 95%
Sexo		
Mujer	43 (68,25)	55,97-80,54
Hombre	20 (31,75)	19,46-44,03
Tipo de EM		
Remitentes	54 (85,71)	76,28-95,15
CIS	4 (6,35)	1,76-15,47
RR	50 (79,37)	68,58-90,15
Progresivas	9 (14,29)	4,85-23,72
PP	7 (11,11)	2,56-19,67
SP	2 (3,18)	0,39-11,00
Tratamiento actual		
Sí	50 (79,37)	68,58-90,15
No	13 (20,64)	9,85-31,42
Tipo de tratamiento actual		
1.ª línea	29 (46,03)	32,93-59,13
Interferón	23 (36,51)	23,83-49,19
Acetato glatirámico	6 (9,52)	1,48-17,57
2.ª línea	21 (33,33)	20,90-45,77
Natalizumab	8 (12,70)	3,68-21,71
Fingolimod	11 (17,46)	7,29-27,63
Otros	2 (3,18)	0,39-11,00
Neuritis óptica		
Sí	25 (39,68)	26,81-52,56
No	38 (60,32)	47,44-73,19

CIS: *clinical isolated syndrome* (síndrome neurológico aislado); EM: esclerosis múltiple; IC: intervalo de confianza; PP: primaria progresiva; RR: remitente recurrente; SP: secundaria progresiva.

fía fue de 9,16 meses (máximo [máx.] 18, mínimo [mín.] 3; desviación estándar [DE]: 4,37; intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 8,06-10,26). No se perdieron pacientes en el seguimiento.

Las características basales de los enfermos se describen en la tabla 1. La edad media al diagnóstico fue de 35,5 años (mín. 17, máx. 58; DE: 10,06; IC 95%: 32,83-37,9).

Los datos retrospectivos de la enfermedad se presentan en la tabla 2.

El diámetro medio del ojo derecho (OD) fue de 4,54 mm (mín. 2,29; máx. 6,66; DE: 0,95; IC 95%: 4,30-4,78) y el del ojo izquierdo (OI) de 4,63 mm (mín. 2,13; máx. 5,89; DE: 0,79; IC 95%: 4,43-4,83). También se calculó la diferencia entre ambos diámetros (asimetría), con un valor medio de 0,69 mm (mín. 0; máx. 2,20; DE: 0,59; IC 95%: 0,54-0,84).

El tiempo medio de seguimiento tras la realización de la ecografía y el resto de pruebas paraclínicas fue de 9,16 meses (máx. 18, mín. 3; DE: 4,37; IC 95%: 8,06-10,26). El 15,9% (n=10) de los pacientes presentaron algún brote en el seguimiento posterior. Se registraron una media de 0,24 brotes (mín. 0, máx. 3; DE: 0,56; IC 95%: 0,10-0,38) con una tasa anualizada de brotes (TAB) promedio de 0,26 (mín. 0, máx. 2,40; DE: 0,61; IC 95%: 0,11-0,41). El tiempo medio en aparecer el primer brote en el seguimiento fue de 7,80 meses (mín. 0,30, máx. 17,80; DE: 4,46; IC 95%: 6,68-8,92). La EDSS media registrada al final del estudio fue de 2,81 (mín. 0, máx. 7,5; DE: 2,07; IC 95%: 2,29-3,33).

Tabla 2 Características de la enfermedad

	n (mín.; máx.)	Media (DE)	IC 95%	Mediana (p25-p75)
EDSS	63 (0; 7,5)	2,71 (1,96)	2,22-3,21	2 (1,5-4)
AV-OD	63 (0,05; 1)	0,79 (0,29)	0,72-0,87	1 (0,6-1)
AV-OI	63 (0,05; 1)	0,79 (0,27)	0,72-0,86	1 (0,6-1)
MSSS	63 (0,17; 2,35)	4,06 (2,76)	3,37-4,76	3,69 (1,77-6)
N.º brotes	63 (0; 14)	4,35 (3,13)	3,56-5,14	4 (2-6)
TAB	63 (0; 2,83)	0,78 (0,61)	0,62-0,93	0,65 (0,37-1)
Brotos en los últimos 2 años	63 (0; 7)	1,30 (1,34)	0,96-1,64	1 (0-2)
TAB últimos 2 años	63 (0; 3,5)	0,65 (0,67)	0,48-0,82	0,5 (0-1)

AV: agudeza visual; DE: desviación estándar; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; IC: intervalo de confianza; MSSS: *Multiple Sclerosis Severity Scale*; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; TAB: tasa anualizada de brotes.

Tabla 3 Correlación entre datos ecográficos y presencia de brotes y progresión

	Diámetro OD			p	Diámetro OI			p
	n (mín.; máx.)	Media (DE)	IC 95%		n (mín.; máx.)	Media (DE)	IC 95%	
Brotos								
Sí	10 (3,20; 6,67)	4,50 (1,09)	3,73-5,28	NS	53 (2,13; 5,90)	4,58 (0,94)	3,91-5,25	NS
No	53 (2,29; 6,03)	4,55 (0,93)	4,29-4,81		46 (2,29; 6,67)	4,69 (0,99)	4,39-4,99	
Progresión								
Sí	17 (3,20; 5,60)	4,14 (0,69)	3,79-4,49	0,041	53 (2,13; 5,90)	4,58 (0,94)	3,91-5,25	0,037
No	46 (2,29; 6,67)	4,69 (0,99)	4,39-4,99		46 (2,13; 5,90)	4,72 (0,82)	4,48-4,97	

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo. En negrita está el valor de p que es estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Tabla 4 Correlación entre los datos ecográficos y la evolución clínica posterior

	Diámetro-OD (r)	p	Diámetro-OI (r)	p	Asimetría-media (r)	p
EDSS post (r)	-0,338	0,007	-0,256	0,043	-0,125	NS
N.º Brotes post (r)	-0,083	NS	0,092	NS	-0,006	NS
TAB post (r)	-0,094	NS	0,085	NS	-0,020	NS
Tiempo hasta brote (r)	0,025	NS	0,046	NS	0,066	NS
Tiempo hasta progresión (r)	0,167	NS	0,140	NS	0,201	NS

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; NS: no significativo; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; r: correlación de Pearson; TAB: tasa anualizada de brotes.

En negrita está el valor de p que es estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Se encontró una progresión mantenida con un aumento mayor de 0,5 puntos en la EDSS en el 27% ($n=17$) de los pacientes. El tiempo medio en aparecer esta progresión fue de 7,90 meses (mín. 1,87; máx. 17,84; DE: 4,17; IC 95%: 6,85-8,95).

En el análisis retrospectivo no se encontraron diferencias significativas entre las medidas ecográficas y las variables clínicas. No hubo diferencias en cuanto a la presencia de neuritis óptica previa.

Se analizaron los datos ecográficos en función de la presencia de brotes y de progresión mantenida, y los resultados se detallan en la [tabla 3](#). El análisis, junto con los datos evolutivos en el periodo de seguimiento, se presenta en la [tabla 4](#).

Se realizaron 52 estudios de OCT, pero solo pudieron recogerse datos de ambos ojos en 50 pacientes. En los otros 2 pacientes no pudo completarse el estudio en el otro ojo por imposibilidad técnica (nistagmo intenso que no permi-

tía fijar la vista). Los datos se exponen en la [tabla 5](#). Los resultados del estudio realizado buscando una correlación entre los datos ecográficos y los de OCT se muestran en la [tabla 6](#).

Discusión

Las lesiones del sistema nervioso central detectadas en la EM se caracterizan por la disrupción de la barrera hematoencefálica, inflamación, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y degeneración neuronal/axonal^{1,17,18}. La pérdida neuronal/axonal progresiva se considera la causa más importante de discapacidad neurológica en la EM y es detectable desde estadios iniciales¹⁹.

La ecografía orbitaria ha sido usada con anterioridad para valorar el NO en condiciones de hipertensión intracraneal²⁰ y

Tabla 5 Datos de tomografía de coherencia óptica (OCT)

	n (mín.; máx.)	Media (DE)	IC 95%	Mediana (p25-p75)
<i>Grosor CFNR</i>				
OD	50 (44; 106)	85,24 (14,08)	81,24-89,24	89 (77,50-96)
OI	51 (38; 109)	83,88 (14,93)	79,68-88,08	86 (76-94)
<i>Grosor medio CCG</i>				
OD	50 (49; 92)	75,74 (11,05)	72,60-78,88	77 (69,75-83,25)
OI	52 (51; 94)	75,58 (10,69)	72,60-78,55	76,5 (68,25-83,75)
<i>Grosor mínimo CCG</i>				
OD	50 (26; 89)	70,14 (13,78)	66,22-74,06	73 (62,75-81)
OI	52 (21; 92)	71,48 (13,88)	67,62-75,35	74,50 (64-80,75)

CCG: capa de células ganglionares; CFNR: capa fibras nerviosas de la retina; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

Tabla 6 Correlación entre los datos ecográficos y la OCT

	Diámetro-OD (r)	p	Diámetro-OI (r)	p	Asimetría-media (r)	p
Grosor CFNR-OD	0,281	0,048	0,202	NS	0,005	NS
Grosor CFNR-OI	0,192	NS	0,132	NS	0,029	NS
Grosor CCG-OD (media)	0,313	0,027	0,276	NS	-0,021	NS
Grosor CCG-OI (media)	0,058	NS	0,199	NS	0,091	NS
Grosor CCG-OD (mín.)	0,231	NS	0,307	0,030	-0,056	NS
Grosor CCG-OI (mín.)	0,025	NS	0,189	NS	0,107	NS

CCG: capa de células ganglionares; CFNR: capa fibras nerviosas de la retina; NS: no significativo; OCT: tomografía de coherencia óptica; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; r: correlación de Pearson.

En negrita está el valor de p que es estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

para valorar la neuritis óptica aguda²¹. También ha sido comparada con resonancia magnética de 3 teslas, encontrando una buena precisión en la medida, con reproducibilidad y buena relación interobservador e intraobservador²². Los valores ecográficos obtenidos en nuestro estudio son similares a los encontrados en la literatura previamente²³, así como los datos referentes a la enfermedad y su evolución.

En el seguimiento de los pacientes, encontramos una puntuación EDSS media al final del estudio ligeramente mayor que al inicio del estudio, cambio esperable por la evolución de la enfermedad^{24,25}. Encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa entre los diámetros de ambos ojos y esta EDSS, de tal manera que a menor diámetro de NO, mayor puntuación en la escala al final del estudio.

En nuestro estudio también encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con progresión y sin progresión, siendo menores los diámetros en el grupo con progresión para ambos ojos. No obtuvimos el mismo resultado para la presencia de brotes, número de brotes, la TAB y el tiempo transcurrido hasta el primer brote. Este hecho viene sustentado por el carácter inflamatorio subyacente al desarrollo de brotes. Sin embargo, cuando hablamos de progresión, al igual que la EDSS y la discapacidad, se relaciona en función de cambios de neurodegeneración y pérdida axonal²⁶, cambios que pueden ser valorados con la ecografía, de igual manera que el grosor de la CFNR y/o el volumen cerebral han sido designados como marcadores subrogados²⁷.

Hasta la actualidad no se ha estudiado la relación entre los grosores del NO medido por ecografía y la OCT en

pacientes con EM, debido, por un lado, a la reciente incorporación de esta técnica a este campo y, por otro, a que aún se encuentra en fase de estudio. Sí se ha prestado atención a los parámetros hemodinámicos de la órbita, principalmente en relación con la neuritis óptica²⁸⁻³². En nuestro estudio encontramos una relación positiva estadísticamente significativa entre el grosor del diámetro del NO medido por ecografía, la CFNR y el grosor medio de la capa granulosa en el OD. Esta relación positiva (a mayor grosor de nervio por ecografía, mayores grosores en las capas medidas por OCT) apunta a que la ecografía es capaz de medirlo de forma simple y menos precisa, al no poder diferenciar entre capas. Esta medida, sencilla de adquirir, puede darnos una idea aproximada de la integridad del nervio en estos enfermos. La disparidad entre ambos ojos puede deberse a que hay mayor presencia de neuritis ópticas previas en el OD (20,6% vs. 15,9%); sin embargo, confirmar esta hipótesis requeriría de más estudios.

La medición del diámetro del NO por ecografía podría utilizarse como medida predictiva en la evolución de la enfermedad, ya que la disminución del mismo se asocia con progresión clínica y mayor discapacidad, medidas por la EDSS en el seguimiento. A falta de un «patrón oro» para la evaluación de la neurodegeneración y del daño axonal, la ecografía del NO puede servir como una herramienta útil en la evaluación de los pacientes con EM, aunque serían necesarios más estudios para corroborarlo.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses en ninguno de los autores.

Bibliografía

- Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol*. 2013;74:317–27.
- McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: A complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol*. 2007;8:913–9.
- Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122:1180–8.
- Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, Galetta SL, Balcer LJ. Vision in multiple sclerosis (MS): The story, structure-function, correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol*. 2011;31:362–73.
- González Gómez A, García Ben A, Soler García A, García Basterra I, Padilla Parrado F, García Campos JM. Estudio longitudinal de función visual en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente con y sin antecedentes de neuritis óptica. *Neurología*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.003>
- Qureshi SS, Beh SC, Frohman TC, Frohman EM. An update on neuro-ophthalmology of multiple sclerosis: The visual system as a model to study multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:300–8.
- Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2520–7.
- Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9:921–32.
- Soler García A, Padilla Parrado F, Figueroa Ortiz LC, González Gómez A, García-Ben A, García-Ben E, et al. Analysis of macular and nerve fibre layer thickness in multiple sclerosis patients according to severity level and optic neuritis episodes. *Neurología*. 2016;31:379–88.
- Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: A window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:664–75.
- Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Sergio MA, Eckstein EC, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*. 2013;80:47–54.
- Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargaba P, Newsome SD, Prince JL, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in MS. A four year study. *Ann Neurol*. 2015;78:801–13.
- Galetta KM, Balcer LJ. Optical coherence tomography to monitor axonal and neuronal integrity in multiple sclerosis. En: Cohen JA, Rudick RA, editores. *Multiple sclerosis therapeutics*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2011. p. 213.
- Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA Jr, Galetta KM, Ratchford JN, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67:749–60.
- Fernández-Domínguez J, García-Rodríguez R, Mateos V. Utilidad del dúplex orbitario para la valoración de atrofia del nervio óptico en enfermedades desmielinizantes: estudio piloto. *Rev Neurol*. 2012;54:587–92.
- Rojo Aladro JA. Estudio ultrasonográfico de la órbita. En: *Neurosonología: aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 347–62.
- Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:185–217.
- Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009;8:280–91.
- Quintana FJ, Yeste A, Mascanfroni ID. Inmunopatología de la esclerosis múltiple. En: *Neurodegeneración en la esclerosis múltiple*. Barcelona; 2015. p. 7–25.
- Geeraerts T. Noninvasive surrogates of intracranial pressure: Another piece added with magnetic resonance imaging of the cerebrospinal fluid thickness surrounding the optic nerve. *Crit Care*. 2013;17:187.
- Dehghani A, Giti M, Akhlagi MR, Karmai M, Salehi F. Ultrasonography in distinguishing optic neuritis from nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Adv Biomed Res*. 2012;1:3.
- Bäuerle J, Schuchardt F, Schroeder L, Egger K, Weigel M, Harloff A. Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. *BMC Neurol*. 2013;13:187.
- Carraro N, Servillo G, Sarra VM, Bignamini A, Pizzolato G, Zorzon M. Optic nerve and its arterial-venous vascularization: An ultrasonologic study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *J Neuroimaging*. 2014;24:273–7.
- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology*. 2004;62:601–6.
- Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calò A, de Robertis F, Serio G, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:300–6.
- Comabella López M. Marcadores de neurodegeneración. En: *Neurodegeneración en la esclerosis múltiple*. Barcelona; 2015. p. 25–46.
- Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Gabilondo I, Martínez-Heras E, Torres-Torres R, Ortiz-Pérez S, et al. The multiple sclerosis visual pathway cohort: Understanding neurodegeneration in MS. *BMC Res Notes*. 2014;7:910.
- Akarsu C, Tan FU, Kendi T. Color Doppler imaging in optic neuritis with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42:990–4.
- Modrzejewska M, Karczewicz D, Wilk G. Assessment of blood flow velocity in eyeball arteries in multiple sclerosis patients with past retrobulbar optic neuritis in color Doppler ultrasonography. *Klin Oczna*. 2007;109:183–6.
- Hradílek P, Stourac P, Bar M, Zapletalová O, Skoloudik D. Colour Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phases of optic neuritis in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:65–70.
- Karami M, Janghorbani M, Dehghani A, Riahinejad M. Orbital Doppler evaluation of blood flow velocities in optic neuritis. *Korean J Ophthalmol*. 2012;26:116–22.
- Akcam HT, Capraz IY, Aktas Z, Batur Caglayan HZ, Ozhan Oktar S, Hasanreisoglu M, et al. Multiple sclerosis and optic nerve: An analysis of retinal nerve fiber layer thickness and color Doppler imaging parameters. *Eye (Lond)*. 2014;28:1206–11.