

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**ESTUDIO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA
RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA
ÓPTICA Y POLARIMETRÍA LÁSER EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE: CORRELACIÓN CON
LA FUNCIÓN VISUAL Y LOS HALLAZGOS DE LA
RESONANCIA MAGNÉTICA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR:**

JOSÉ MANUEL ABALO LOJO

BAJO LA DIRECCIÓN DE LA PROFESORA DOCTORA:

MARÍA DEL CARMEN CAPEÁNS TOMÉ

SANTIAGO DE COMPOSTELA, 2012

La Doctora D^a María del Carmen Capeáns Tomé, Catedrática de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, el Doctor D. Manuel Arias Gómez, profesor asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y la Doctora D^a María del Carmen Carollo Limeres, Profesora Titular del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Santiago de Compostela.

CERTIFICAN:

Que D. José Manuel Abalo Lojo, Licenciado con Grado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela, ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado: **“Estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica y polarimetría láser en pacientes con esclerosis múltiple: correlación con la función visual y los hallazgos de la resonancia magnética”**.

Considerando concluido el trabajo y la redacción de sus conclusiones, autorizan su presentación y defensa para optar al grado de Doctor ante el tribunal encargado de juzgarlo, y a los efectos oportunos firman el presente certificado.

Santiago de Compostela, a 20 de Enero de 2012

Prof. Dra. María del Carmen Capeáns Tomé

Dr. Manuel Arias Gómez

Dra. María del Carmen Carollo Limeres

A María y a mis padres

Agradecimientos

Mi agradecimiento a todos los que habéis participado en este trabajo y en especial:

A la profesora Carmela Capeáns mi más sincero agradecimiento por ser para mí mucho más que una directora de Tesis y deberle en gran medida lo que hoy soy como oftalmólogo. Muchísimas gracias.

A Manuel Arias, las razones del destino y de la propia vida, posibilitaron que naciese esta Tesis Doctoral y con ello una amistad.

A Carmen Carollo por esas tardes que pasamos en la Facultad de Matemáticas y por todos esos emails que nos cruzamos. Sin su desinteresada ayuda esto no hubiera sido posible.

A Carmen Cadarso por haberme ayudado y coordinado en la siempre complicada parte estadística.

A mi cuñada Sandra, por su inestimable y sincera ayuda en el apasionante mundo de las resonancias.

Al Instituto Gallego de Oftalmología (INGO) por haberme permitido usar parte de su instrumental técnico para realizar las pruebas estructurales del nervio óptico, sin las que este trabajo no podría haber salido adelante.

Al profesor Jesús Otero cuyas explicaciones y consejos me han permitido entender el funcionamiento de los potenciales evocados visuales.

A Chus Cibeira por haberme ayudado a llamar y citar a los todos los pacientes que han entrado en este estudio.

A mis familiares y amigos por contribuir con su alegría y confianza.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1.- Introducción.....	3
1.2.- Esclerosis múltiple (EM).....	5
1.2.1.- Historia.....	5
1.2.2.- Epidemiología.....	9
1.2.3.- Etiología y patogenia	11
1.2.4.-Anatomía patológica	13
1.2.5.- Clínica	15
1.2.6.- Diagnóstico	19
1.2.7.- Tratamiento	27
1.2.8.- Pronóstico.....	32
1.3.- Neuritis óptica y esclerosis múltiple	33
1.4.-Exploración de la función visual.....	37
1.4.1.- Agudeza visual y EM.....	37
1.4.2.- Test de sensibilidad al contraste y EM	39
1.4.3.- Test de visión cromática y EM	40
1.4.4.- Perimetría estática computarizada y EM	41
1.4.5.-Potenciales evocados visuales y EM	42
1.5.-Estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina.....	45
1.5.1.- Tomografía de coherencia óptica y EM.....	45
1.5.2.- Polarimetría láser (GDx) y EM.....	47
1.6.- Resonancia magnética (RM) y EM	51

2. HIPÓTESIS	57
3. OBJETIVOS	61
4. MATERIAL Y MÉTODO	65
5. RESULTADOS.....	93
6. DISCUSIÓN	149
6.1.- Evaluación neurológica	153
6.2.- Exploración de la función visual.....	157
6.3.- Estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina.....	167
6.4.-Resonancia magnética en EM	189
6.5.-Comparación de resultados obtenidos en las diferentes exploraciones de la capa de fibras nerviosas de la retina.	195
6.6.Sinopsis	199
7. CONCLUSIONES	203
8. BIBLIOGRAFÍA.....	207

ABREVIATURAS

ACTRIMS: *American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis.*

AV: Agudeza visual.

BCG: Bacilo de Calmette Guerin.

BHE: Barrera hemato-encefálica.

BOC: Bandas oligoclonales.

CCI: *Colour confusion index.*

CCT: *Cambridge Colour test.*

CD: Cúmulo de diferenciación o *cluster of differentiation.*

CFNR: Capa de fibras nerviosas retinianas.

CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Cm: Centímetro.

Coef: Coeficiente.

DDS: *Disability Status Scale.*

DM: Desviación media.

DPAR: Defecto pupilar aferente relativo.

DS: Desviación estándar.

DSM: Desviación media estándar.

DTPA: Dietilentriamina de ácido pentacético.

EBV: Virus de Epstein-Barr.

ECC: *Enhanced corneal compensation.*

ECTRIMS: *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis.*

EDSS: *Expanded Disability Status Scale.*

EEG: Electroencefalograma.

EM: Esclerosis Múltiple.

EMCD: Esclerosis múltiple clínicamente definida.

EMCP: Esclerosis múltiple clínicamente probable.

EMDAL: Esclerosis múltiple definida con apoyo de laboratorio.

EMPAL: Esclerosis múltiple probable con apoyo de laboratorio.

EM-PP: Esclerosis múltiple primaria progresiva.

Abreviaturas

- EM-RR:** Esclerosis múltiple remitente recurrente.
- EM-SP:** Esclerosis múltiple secundaria progresiva.
- EPR:** Epitelio pigmentario retiniano.
- ETDRS:** *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.*
- EE. UU.:** Estados Unidos de América.
- FCC:** Compensador corneal fijo.
- FLAIR:** Técnica de recuperación de inversión con atenuación de líquido.
- FLM:** Fascículo longitudinal medial.
- FS:** Sistemas funcionales.
- Gd:** Gadolinio.
- GDx:** Polarimetría láser.
- Gr:** Gramo.
- HD-OCT:** *High definition OCT.*
- HLA:** Antígeno leucocitario humano.
- Hz:** Hertzios.
- IB:** Índice bicaudado.
- IFN- β :** Interferón Beta.
- IgG:** Inmunoglobulina G.
- IM:** Intramuscular.
- IV:** Intravenoso.
- Kg:** Kilogramo.
- LCR:** Líquido cefalorraquídeo.
- LEDS:** Diodos emisor de luz.
- MAR:** Ángulo mínimo de resolución.
- MLI:** Membrana limitante interna.
- μ g:** Microgramo.
- μ l:** Microlitro.
- Mg:** Miligramo.
- ml:** Mililitro.
- Mm:** Milímetros.
- Ms:** Milisegundos.
- MSFC:** *Multiple sclerosis functional composite.*
- NFI:** *Nerve fiber index.*
- NMSS:** *National Multiple Sclerosis Society.*

- NO:** Neuritis óptica.
- NOIA:** Neuropatía óptica isquémica arterítica.
- OCT:** Tomografía de coherencia óptica.
- OIN:** Oftalmoplejía internuclear.
- ONTT:** *Optic Neuritis Treatment Trial.*
- PASW:** *Statistical Predictive Analytics SoftWare.*
- PE:** Potenciales evocados.
- PET:** Tomografía de emisión de positrones.
- PEV:** Potenciales evocados visuales.
- PIO:** Presión intraocular.
- r:** Coeficiente de correlación usual de Pearson
- RNFL:** *Retinal nerve fiber layer.*
- RM:** Resonancia magnética.
- RHO (ρ):** coeficiente de correlación de Spearman.
- SDA:** Síndrome desmielinizante aislado.
- SD-OCT:** *Spectral-domain OCT.*
- SITA:** Algoritmo de umbral interactivo sueco o *Swedish Interactive Thresholding Algorithm.*
- SNC:** Sistema nervioso central.
- SNP:** Sistema nervioso periférico.
- TC:** Tomografía computarizada.
- TCE:** Traumatismo craneoencefálico.
- TCDS:** *Total colour difference score.*
- TD-OCT:** *Time –domain OCT.*
- TSNIT:** Temporal superior nasal inferior temporal.
- VCAM-1:** Molécula de adhesión endotelial.
- VCC:** Compensador corneal variable.

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- INTRODUCCIÓN

“La esclerosis múltiple es lo que un buen clínico llamaría esclerosis múltiple” (John Kurtzke, 1972) (1).

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria más frecuente del sistema nervioso central (SNC). Las lesiones principales de la EM, denominadas clásicamente placas, afectan de un modo parcheado a la mielina del SNC y tienden a localizarse alrededor de las vénulas, pero también hay lesiones corticales y daño axonal precoz (2, 3).

La EM es, tras los traumatismos, la causa más frecuente de alteraciones neurológicas y discapacidad en adultos jóvenes y de mediana edad. La mayoría de los pacientes con EM son diagnosticados entre los 20 y 40 años, se observa con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (razón 2:1) y provoca una disfunción neurológica considerable después de 10-15 años de duración de la enfermedad (4).

Es una enfermedad extendida mundialmente pero su prevalencia varía con el área geográfica. Nuestro país está situado en la franja de riesgo medio de desarrollo de la enfermedad. La tasa de prevalencia e incidencia en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela es la más alta documentada en el estado español hasta el momento (5).

La enfermedad tiene una base inmunológica en personas genéticamente susceptibles y se considera que los síntomas iniciales de la EM son el resultado de la desmielinización que produce una ralentización o bloqueo de la conducción nerviosa.

Ciertos factores, aún desconocidos, desencadenan la activación del sistema inmunológico con daño inflamatorio de glía y neuronas, seguido por una recuperación de la función y reparación estructural, gliosis postinflamatoria y neurodegeneración.

Las manifestaciones clínicas de la EM son muy variables y oscilan desde una enfermedad benigna hasta las de una enfermedad rápidamente progresiva, agresiva e incapacitante que puede llegar a ser mortal. La EM, hasta la fecha, no tiene tratamiento curativo (6). Sus complicaciones son múltiples y obligan al paciente a realizar profundas modificaciones en su forma de vida, entorno familiar y desarrollo laboral, hecho que hace necesario un enfoque multidisciplinario, siempre con el fin de lograr una calidad de vida aceptable para el paciente (7).

Introducción

Desde mitad del siglo XIX tenemos acceso a la observación directa de la retina y el nervio óptico. En 1917, Vogt describió la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). En 1974, Frisen y Hoyt describieron la evaluación de la CFNR en pacientes con EM, como un método útil para evaluar las secuelas de episodios previos de neuritis óptica (NO) y para detectar episodios subclínicos de la enfermedad (8).

La CFNR, como parte que es del SNC, posee unas características que la hacen única y diferente al resto de las estructuras. Su carencia fisiológica de mielina permite el estudio específico del daño axonal aislado. Por otro lado, es el único punto en el que es posible la observación directa de una parte del SNC. La vía visual anterior es un sitio común para la degeneración axonal en la EM. Incluso en la ausencia de historia de NO aguda, los ojos de los pacientes con EM presentan un número reducido de células retinianas ganglionares en los estudios de anatomía patológica (9).

Actualmente la introducción de técnicas de análisis digital de imagen ha demostrado una gran precisión para detectar los cambios estructurales en el nervio óptico y en el grosor de la CFNR con mayor precocidad, permitiendo un diagnóstico, un seguimiento y un tratamiento más precoz, lo que implica una mejoría en la calidad de vida y de la función visual de los pacientes. Instrumentos como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la polarimetría láser (GDx), permiten valorar el grosor de la CFNR de forma cuantitativa, objetiva y reproducible. Estas técnicas, no invasivas y poco dependientes del examinador son capaces de realizar análisis muy precisos y de proporcionar mediciones cuantitativas en poco tiempo causando escasas molestias al paciente (10, 11).

Las exploraciones con OCT y GDx han demostrado un adelgazamiento del grosor de la CFNR en EM (9, 12-14). El adelgazamiento de la CFNR en la OCT está asociado con una disfunción visual en pacientes con EM y NO (12, 13) y se correlaciona con atrofia cerebral y distintos subtipos de la enfermedad (14, 15). Esta correlación estructura-función hace de la vía visual anterior un modelo atractivo para el estudio de terapias de neuroprotección en EM y otras patologías neurológicas (13).

La cuantificación de la atrofia cerebral es un proceso que permite tomar conocimiento del daño del parénquima cerebral (16, 17). Estudios recientes han demostrado que en la EM se produce atrofia desde principios del curso de la enfermedad y que dicha atrofia se correlaciona con el grado de discapacidad y el deterioro cognitivo (18).

1.2.- ESCLEROSIS MULTIPLE

1.2.1.- HISTORIA

Posiblemente la primera descripción conocida de un caso de EM sea el de Santa Liduvina de Schiedam. Liduvina (1380-1433) vivió en el siglo XIV en Holanda y algunos documentos históricos revelan que sufría una enfermedad debilitante que tenía muchas características en común con la EM (19). Hoy Santa Liduvina es la patrona de los enfermos crónicos.



Figura 1: Santa Liduvina posiblemente la primera descripción conocida de un caso de EM.

Las primeras descripciones anatómicas sobre la EM las realizaron J. Cruveilhier y R. Carswell a principios del siglo XIX. Sin embargo, es indiscutible que fueron Charcot y Vulpian, quienes hicieron las primeras descripciones clínicas y anatómicas detalladas de la enfermedad, entre los años 1868 y 1872. Vulpian fue el que introdujo el término “Esclerosis en placas”, que aún se utiliza en la literatura francesa; aunque corresponde a Jean Martin Charcot, con sus estudios histológicos de enfermos que murieron en el Hospital de la Salpêtrière de París, la divulgación de la enfermedad entre la comunidad médica y las aportaciones clínicas más importantes. Charcot realizó la

Introducción

primera descripción histológica completa de las lesiones de EM. Esta descripción recogía muchas características destacadas, entre las que destacaba la pérdida de mielina.

Otra figura importante en la historia de la EM fue Walter Russell Brain. Su contribución a nuestro conocimiento comenzó con la publicación de un importante artículo sobre la "Esclerosis diseminada" en 1930. Los autores ingleses denominaron a la EM "Esclerosis diseminada", aludiendo a la diseminación de las lesiones en el SNC. La primera descripción en Estados Unidos de América (EE. UU.) se debe a Edward Seguin, quien la denominó con el término "Esclerosis múltiple", esta última denominación es la más empleada en la bibliografía actual, dado que alude, por una parte, a la existencia de lesiones múltiples en el SNC y, por otra, a la existencia habitual de episodios múltiples de disfunción neurológica.

En 1944, Derek Denny-Brown observó que al estimular el nervio lesionado, éste no transmitía el impulso al músculo correspondiente. Concluyó que la desmielinización asociada a las lesiones del nervio era la responsable de este bloqueo de la conducción. De este modo, se demostró que la desmielinización impide o ralentiza la conducción de impulsos a través de un nervio.

En 1981, Ian R. Young publicó un artículo en el que demostraba la aplicación efectiva de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico de la EM. En la figura 2, se presentan imágenes originales del trabajo de Young, en las que se comparan imágenes obtenidas mediante dos técnicas diferentes: tomografía computarizada (TC) y RM. Se puede apreciar fácilmente la superior sensibilidad de la RM en la detección de lesiones cerebrales (20).

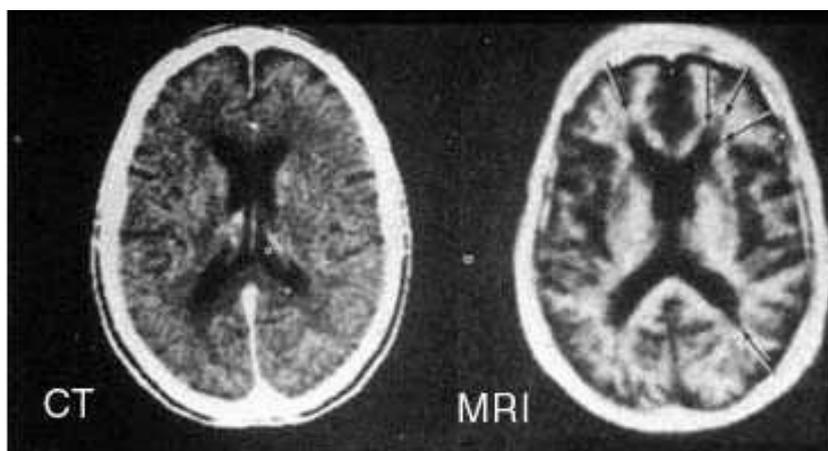


Figura 2: imágenes originales de Young, en las que se comparan imágenes obtenidas mediante dos técnicas diferentes: TC (a la izquierda) y RM (a la derecha). Se observan cinco lesiones en la RM mientras que la TC parece normal.

El siguiente gran avance en este campo tuvo lugar en 1986 y se debe a Robert Grossman, este autor descubrió que el medio de contraste gadolinio (Gd)-Dietilentriamina de ácido pentacético (DPTA) realizaba unas lesiones, pero no otras. Grossman confirmó que la captación de Gd identificaba la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE), indicando zonas de inflamación (21).

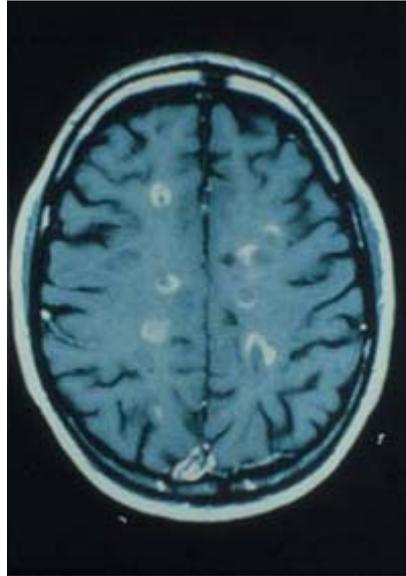


Figura 3: Grossman descubrió que la RM con el medio de contraste Gd DPTA realizaba unas lesiones, pero no otras.

A principios del siglo XX, una enfermedad que sólo unos pocos años antes se describía en casos esporádicos comenzó a ser una de las razones más comunes de ingreso en centros de tratamiento neurológico. Dando inicio al proceso de organización de especialistas y pacientes mediante la fundación de sociedades en EE. UU., en 1946 apareció la *National Multiple Sclerosis Society* (NMSS), con sede en Nueva York. Posteriormente, con el objetivo de facilitar la investigación y el intercambio entre los diversos centros especializados surgieron varios comités tales como *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) en 1982 y *American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ACTRIMS) en 1996. En la actualidad, esta enfermedad enigmática aún sigue retando a los investigadores que intentan comprender su patogénesis y prevenir su progresión.

1.2.2.- EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología permite conocer la frecuencia de las enfermedades mediante la utilización de las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad. Los estudios epidemiológicos han permitido saber que la EM es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica (22). La epidemiología puede aportar datos para determinar posibles factores desencadenantes y agravantes, así como para explicar la frecuencia variable de la EM en el mundo. En la actualidad la EM se conoce en todo el mundo, con alrededor de dos millones y medio de afectados (23).

La tasa de prevalencia contabiliza el número de casos vivos por cada 100.000 habitantes en una fecha determinada a priori, llamada fecha de prevalencia.

El neurólogo norteamericano John Kurtzke, en 1975, planteó la existencia de áreas geográficas con distinta prevalencia de EM, de forma que la prevalencia de la enfermedad aumentaría conforme nos alejáramos del ecuador (24). Los estudios de prevalencia han permitido apreciar una distribución irregular a lo largo del mundo, pues se detectan mayores frecuencias entre los 40 y 60 grados de latitud norte y se aprecia un fenómeno muy similar en el hemisferio sur.

Kurtzke definió zonas de riesgo alto (>30 casos/100.000 habitantes) entre las que se encontraban Norteamérica, centro y norte de Europa y el sur de Australia y Nueva Zelanda; zonas de riesgo medio (5-25 casos/100.000 habitantes) que comprendían España y el resto de la Europa mediterránea, sur de EE. UU., norte de Australia y Nueva Zelanda; zonas de riesgo bajo (<5 casos/100.000 habitantes) entre los que se encontraban los países asiáticos, África y Latinoamérica.

Estudios posteriores han demostrado aumentos muy llamativos en las tasas de prevalencia, definiéndose las zonas de riesgo en >100, de 50-100 y <50 casos/100.000 habitantes (25).

En Europa, las prevalencias son elevadas, entre 100-150 casos/100.000 habitantes en el Reino Unido y países escandinavos, al igual que en EE. UU. y Canadá (26).

En 1990, España estaba entre los países con un riesgo moderado para desarrollar EM, con valores que oscilaban entre los 32 casos/100.000 habitantes en el estudio de Teruel y los 69 casos/100.000 habitantes en Menorca. En un estudio realizado recientemente en Santiago de Compostela sobre la prevalencia de la EM publicado en

Introducción

2007, se señala una prevalencia de 79 casos/100.000 habitantes. Se encontró una incidencia (número de casos nuevos al año) de 5,3 casos por 100.000 habitantes y año (5). La prevalencia del estudio de Santiago de Compostela sitúa a Santiago en la zona alta de tasa de prevalencia del estado español. Es motivo de controversia la existencia de un gradiente Norte-Sur en la distribución de la EM, con mayor prevalencia, según los estudios, en Santiago de Compostela, Gijón, Calatayud, Segovia, Vic y Valladolid y menor prevalencia en Móstoles, Málaga y La Palma (5, 27, 28).

Los estudios epidemiológicos han establecido poblaciones aparentemente resistentes a la EM, como es el caso de los lapones, maoríes de Nueva Zelanda, indios de Norteamérica, en contra de la población escandinava, que es la más afectada (26).

En 1994, Poser estableció la teoría según la cual la EM se produciría en poblaciones con antecedentes escandinavos (en donde se conocía a la enfermedad como “mal de Odín”) como Inglaterra, Groenlandia, Islandia, Irlanda, EE. UU., Francia e incluso España, por las invasiones vikingas al norte de Galicia, en la zona del estrecho de Gibraltar y en otras regiones por el efecto de las migraciones, como Cataluña (29, 30). En la actualidad, hay una tendencia hacia el aumento de la prevalencia e incidencia, especialmente en el sur de Europa. Sin embargo la incidencia ha disminuido en algunas zonas del norte de Europa. En regiones con alta prevalencia e incidencia es donde más a menudo se han encontrado tasas estables o en disminución. No se conoce con certeza si los aumentos en incidencia observados se pueden explicar por un aumento en la vigilancia de la enfermedad y una mejora de las técnicas diagnósticas. Hay un gran reservorio de casos de gravedad intermedia cuyo reconocimiento depende mucho de la pericia y recursos del sistema sanitario (31).

La EM afecta a todas las edades, pero la mayoría de los pacientes desarrollan los síntomas entre los 18 y 50 años. El 5% de los afectados comienzan con los síntomas antes de los 16 años. El pico máximo de prevalencia se encuentra entre los 25 y los 35 años. Hay una predominancia femenina importante (2:1) en la EM remitente-recurrente (EM-RR), aunque en la EM primaria progresiva (EM-PP), la proporción masculina supera ligeramente a la femenina. Se da menos en el medio rural y se ha descrito que predomina en niveles sociales medios y altos.

No se conoce con exactitud la tasa de mortalidad, aunque se ha estimado recientemente que está en torno a 0,35 fallecimientos por cada 100.000 habitantes y año.

1.2.3.- ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La causa de la EM es aún desconocida. En la patogenia de la EM están implicados fenómenos autoinmunes complejos, pero cada vez hay más datos sobre la actuación precoz de procesos neurodegenerativos, relacionados sólo parcialmente con el fenómeno inflamatorio (32).

La hipótesis más aceptada actualmente postula que la EM es el resultado de una determinada predisposición genética y de un factor ambiental (antígeno) no conocido que daría lugar a células T autorreactivas que tras un período de latencia (10 a 20 años según algunos autores) serían reactivadas por un factor sistémico o local. Estas células atravesarían la BHE y darían lugar a una reacción autoinmune que desencadenaría la reacción de inflamación y desmielinización (33). Se atribuyen las lesiones de la EM a la acción de células T-CD4+ activadas y autorreactivas, que atraviesan la BHE, producen citocinas y actúan en conjunción con células citotóxicas T-CD8+ y anticuerpos (34). No obstante, algunos autores proponen que el primer fenómeno sería un proceso apoptótico oligodendrogial (35).

Entre las razones que sugieren la participación de agentes o factores ambientales se encuentran: la existencia de un gradiente longitudinal de la enfermedad, con frecuencia creciente, desde el sur hacia el norte en el hemisferio norte y desde el norte hacia el sur en el hemisferio sur (36). Los estudios de migración ponen de manifiesto como los inmigrantes tienden a adoptar las prevalencias de EM propias de los países “receptores”. La comunicación de casos agrupados (*clusters*) en áreas geográficas concretas y de brotes epidémicos de EM (por ejemplo, en las Islas Faroe tras la Segunda Guerra Mundial). En el 25% de los gemelos monozigóticos (idénticos) existe concordancia en el desarrollo de la EM lo que sugiere que otros factores adicionales como los ambientales contribuyen en gran medida en la susceptibilidad a la enfermedad (37, 38).

Entre los factores ambientales, los virus son los agentes más preconizados como desencadenantes de la enfermedad; los retrovirus, herpesvirus, coronavirus (39, 40). Al virus de Epstein-Barr (EBV) se le relaciona con la desmielinización; así en un estudio de casos y controles en niños con EM es más frecuente la positividad al EBV que a otros virus (41). Bacterias como la *Clamydia pneumoniae* podrían ser un factor etiológico en la patogenia de la EM (42, 43).

Introducción

Otros factores considerados que se pueden asociar a la EM son los climas fríos, con gran cantidad de precipitaciones y de humedad, también se ha asociado con la EM la ingesta abundante de grasa de origen animal.

Estudios epidemiológicos y demográficos describen la importancia de los factores genéticos en la iniciación y/o perpetuación de la EM (36). Entre las razones que sugieren la participación de factores genéticos se encuentran: Los estudios de concordancia gemelar (37, 38), la presencia de fenómenos de agrupación familiar (presencia de dos casos o más en el seno de la misma familia o familias múltiplex), la presencia de etnias y poblaciones resistentes a la enfermedad (amerindios, inuits, huteritas). La asociación de los alelos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) A3 y B7 ya fue descrita por Jersild et al en 1972. Posteriormente se demostrarían otras asociaciones con DR2, DR15, Dw2, DR3, DR4 (44). Los estudios familiares han permitido saber que la EM es de 20-40 veces más frecuente en los parientes de afectos de la enfermedad, que en la población general, dependiendo del grado y el sexo. (45, 46).

La afectación de las mujeres es el doble que la de los hombres, este hecho también ha sido descrito para otras enfermedades autoinmunes (47) y se ha relacionado con diferencias en la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal entre sexos (48). Se ha observado que durante el embarazo el número de brotes clínicos de la enfermedad está significativamente reducido, mientras que poco después del parto aumenta el riesgo de presentar un brote clínico lo que indicaría una influencia importante de las hormonas en la patogenia de esta enfermedad (49).

El estrés grave puede ser también un factor de riesgo aunque la evidencia es débil (50, 51). También se ha demostrado que fumar es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la EM (52).

Las vacunas también se han considerado como posibles factores causales de la enfermedad, pero recientemente en un metaanálisis publicado se ha observado que no existen cambios en el riesgo de desarrollar EM tras las vacuna con bacilo de Calmette - Guerin (BCG), Hepatitis B, influenza, polio, fiebres tifoideas, triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) (53).

La gota se presenta menos estadísticamente en personas con EM y se han encontrado niveles más bajos de ácido úrico en pacientes con EM (54).

1.2.4.-ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos histopatológicos más característicos de la enfermedad son las áreas de desmielinización y los infiltrados inflamatorios perivasculares.

La EM se caracteriza por la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca, denominadas placas, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización) pero también hay lesiones corticales y daño axonal precoz (2, 3).

La EM produce lesiones que son visibles a simple vista en una observación postmortem. Una característica general es la atrofia en el cerebro y médula espinal, con ensanchamiento de los surcos cerebrales y dilatación de los ventrículos. El examen histológico revela la existencia de lesiones redondas, ovales o irregulares, ligeramente deprimidas y bien delimitadas en la sustancia blanca del SNC. El tamaño de las placas es variable, en general no mayor de 1,5 centímetros (cm) de diámetro, y tienden a coalescer en forma de dedo a partir del borde de la placa (*Dawson's fingers*), dando como resultado placas de mayor tamaño. Pueden aparecer placas en la sustancia gris, pero son más difíciles de identificar; las neuronas suelen permanecer indemnes.

A lo largo de la vida del paciente y durante muchos años, aparecen nuevas lesiones en diferentes partes del SNC. Las lesiones antiguas son de color gris, translúcidas y endurecidas (esclerosadas). Las nuevas son esponjosas y rosadas. Las lesiones tienen predilección por los nervios ópticos, sustancia blanca periventricular, tronco cerebral, cerebelo y sustancia blanca de la médula espinal. Las placas son comunes cerca del sistema ventricular, especialmente en los ángulos de los ventrículos laterales. Además, tienden a estar rodeando uno o varios vasos de mediano tamaño (55).

La histología de EM es heterogénea y han sido identificados distintos patrones de desmielinización, sugiriendo que pueden existir mecanismos diferentes de destrucción de la mielina y destrucción tisular (3). Se han encontrado cuatro patrones de lesiones (56). En los patrones I y II el objetivo principal del proceso destructivo es la mielina, mientras que en los patrones III y IV hay degeneración de los oligodendrocitos (56).

A su vez, las placas pueden estar inflamadas y desmielinizadas (activas) o latentes (inactivas) y parece haber importantes diferencias patológicas entre las placas nuevas y crónicas (57).

Introducción

En las placas activas, la lesión aguda presenta bordes mal definidos, con un considerable infiltrado inflamatorio, preferentemente de linfocitos T y B y macrófagos, en los que aparecen restos de mielina en distintas fases de digestión. Se produce además pérdida de oligodendrocitos, con degradación de las vainas de mielina, degeneración axonal en grado variable y, posteriormente, proliferación de astrocitos. La identificación de los productos de degradación de la mielina en macrófagos es el método de mayor fiabilidad para identificar lesiones activas (3). Los macrófagos pueden ser las células clave en la patogénesis de las lesiones activas, promoviendo la desmielinización al secretar citocinas y presentar antígenos a los linfocitos T (58). Estas lesiones captan gadolinio en la RM en las secuencias ponderadas en T1, lo cual permite saber cuando se están iniciando nuevas lesiones en el SNC. La frecuencia de placas activas en los pacientes con EM crónica es extremadamente baja.

Las placas inactivas son áreas que han sido afectadas por la enfermedad en el pasado, y aunque ya no son activas, muestran un daño residual. Están desmielinizadas pero no contienen productos de degradación de la mielina, muestran pérdida de oligodendrocitos, son hipocelulares y esclerosadas.

Las placas crónicas, por el contrario, destacan por una desmielinización franca que progresivamente se acompaña de degeneración axonal y de gliosis (2).

Los episodios recurrentes de rotura de la BHE juegan un papel principal en la EM y explicarían por qué las placas son generalmente perivenosas. El daño de la BHE se puede ver in vivo en las lesiones nuevas en RM con contraste de Gd ya que este compuesto sólo atraviesa la BHE cuando esta dañada. Los linfocitos y los macrófagos entran al SNC por estos mismos puntos dañados.

Los síntomas precoces de la EM son producidos por la desmielinización que altera la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales. La desmielinización parcial ocasiona un enlentecimiento de la conducción axonal y es responsable del retraso de los potenciales evocados (PE).

La recuperación se basa en la resolución del edema inflamatorio lo que provoca como consecuencia una remielinización parcial, que se ha dado en denominar como “placas sombra”, constituidas por finas vainas de mielina. En cuanto al daño de los axones no se conoce realmente como ocurre.

1.2.5.- CLÍNICA

El comienzo del cuadro clínico puede ser tan leve que el paciente no siente la necesidad de acudir al médico. La característica clínica más llamativa de la EM es su gran variabilidad. No existe un patrón clínico de presentación. Sus síntomas y signos vienen determinados por la localización de las lesiones desmielinizantes, que pueden ocurrir a lo largo del neuroeje. Los casos evolucionados de EM muestran con mucha frecuencia una combinación de síntomas y signos que indican la afectación de varios sistemas neurológicos.

Síntomas y signos de comienzo en la EM

El síntoma de comienzo más frecuente es la alteración de la sensibilidad, hasta un 40-45% de los pacientes presentan esta forma de inicio que consiste en la aparición de sensación de pinchazos, hormigueos (parestias) o acorchamiento. En la exploración existen diversas combinaciones de alteración tanto de la sensibilidad superficial como es la hipoestesia táctil, térmica y dolorosa o disminución de la sensibilidad profunda, vibratoria y artrocinética. También se puede observar dificultad en la discriminación de la estimulación entre dos puntos.

Hasta en un 40% aparece una alteración motora, caracterizada por la pérdida de fuerza en uno o más miembros, especialmente los inferiores. El paciente arrastra uno o los dos pies al caminar, produciendo una marcha en la que apenas se elevan las piernas y presentando torpeza o debilidad en una o ambas manos. Además pueden aparecer parestias o parálisis francas, hiperreflexia osteotendinosa, Babinski bilateral.

Otros síntomas menos frecuentes son consecuencia de la disfunción del tronco cerebral, como la disartria, disfagia, parálisis facial nuclear o vértigo. Por último, menos frecuentemente, la EM puede debutar con temblor intencional, dismetría, disdiadococinesia o ataxia de los miembros, alteración de los esfínteres o deterioro mental (59-61). La afectación neurooftalmológica la veremos en el punto 1.3.

Síntomas y signos en el curso de la EM

En el curso de la EM las alteraciones más frecuentes son las motoras, seguidas de las alteraciones sensitivas y cerebelosas. Otras son alteraciones del tronco cerebral, del control de esfínteres, alteraciones mentales y visuales.

Existe un grupo de síntomas auxiliares, que cuando se expresan clínicamente respaldan el diagnóstico de EM. La fatiga exacerbada por el aumento de temperatura; el dolor, convulsiones, disestesias que pueden remedar sensaciones “eléctricas”, como el signo de Lhermitte, que los pacientes describen como una sensación de calambre eléctrico que desciende por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello y que es bastante característico de la enfermedad, sobre todo en jóvenes; el fenómeno de Uhthoff, que consiste en una disminución visual transitoria tras realizar ejercicio o exponerse al calor.

La presencia de alteraciones cognitivas es frecuente, se estima que hay algún tipo de deterioro neuropsicológico en cerca de la mitad de los pacientes con diagnóstico de EM (62). Puede existir una mayor afectación de la memoria de trabajo, de la función verbal, del razonamiento conceptual. Puede confundirse en algunas ocasiones con una demencia.

La EM puede seguir diferentes cursos; los pacientes con EM-RR presentan menor deterioro cognitivo en comparación con los cursos progresivos (63, 64). El grado de deterioro cognitivo puede estar relacionado también con la gravedad de la enfermedad (61, 65). Aunque no siempre se ha observado esta relación, los estudios de seguimiento sugieren que a medida que la enfermedad avanza, la afectación neurológica y cognitiva tienden a converger. Aunque existen estudios que indican que la disfunción cognitiva no se correlaciona significativamente con la duración de la enfermedad, pudiendo encontrarse en los comienzos e incluso en pacientes con síndrome desmielinizante aislado (SDA) (61). Por otro lado, en la EM hay una incidencia importante de alteraciones del estado de ánimo que podrían también condicionar el funcionamiento cognitivo (66). Los pacientes con EM y deterioro físico leve pueden permanecer activos profesional y socialmente. En estos casos, la presencia de déficits cognitivos es especialmente relevante ya que pueden ser la principal causa de las dificultades laborales en pacientes que, por la escasa afectación neurológica, podrían continuar desarrollando una actividad normal.

En un elevado porcentaje de enfermos se observan alteraciones del estado de ánimo como depresión, euforia y desinhibición. Entre el 37 y el 54% de los pacientes presentan depresión según los estudios de prevalencia de la depresión en la EM (66).

También pueden existir alteraciones de los esfínteres con pérdida de pequeños volúmenes de orina hasta en un 70%, alteraciones de la esfera sexual en un 50%; las alteraciones del sistema nervioso periférico (SNP) son raras pero pueden preceder a otras manifestaciones (67).

La fatiga es un síntoma común en la EM, afectando a 2/3 de los pacientes, la mitad de los mismos la describen como el síntoma más desagradable, afectando la calidad de vida. La causa es desconocida y se ha intentado explicar con hallazgos recientes en estudios de neuroimagen que correlacionan hipometabolismo con reducción de la materia gris en áreas subcorticales y frontales del cerebro (68). La fatiga reduce de manera muy importante y dramática la calidad de vida en la EM, es por lo tanto un factor muy importante a tener en cuenta pero de difícil manejo e interpretación, debido a la subjetividad de la percepción. Está pérdida de energía afecta tanto a las habilidades motoras como cognitivas (69, 70).

Escalas de disfunción neurológica.

La exploración neurológica reglada es un instrumento de evaluación del deterioro neurológico, el empleo de escalas permite una mejor cuantificación del deterioro neurológico así como de la discapacidad.

Se han desarrollado múltiples escalas que intentan cuantificar estos aspectos. Las escalas son necesarias para disminuir la variabilidad entre distintos observadores e incluso en un mismo observador. Se emplean en estudios pronósticos y en la evaluación de las intervenciones terapéuticas. Idealmente estas escalas, deberían ser objetivas, cuantificables, sensibles, específicas, reproducibles, válidas, fáciles de utilizar y clínicamente relevantes.

En 1955, Kurtzke desarrolló la primera escala para definir el estado de discapacidad física, la *Disability Status Scale* (DSS), que se aceptó mundialmente. En 1983, Kurtzke publicó una versión ampliada de su escala, la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Actualmente, a pesar de varias críticas, la EDSS es la escala más utilizada en todo el mundo y funciona como un lenguaje universal entre los investigadores de la enfermedad (71).

Introducción

El estado del paciente recibe una puntuación entre 0 (exploración normal) y 10 (fallecido por EM), con intervalos de 0,5 puntos a partir de 1 punto. La puntuación se obtiene mediante la valoración de las alteraciones en los sistemas funcionales (SF). Para la valoración de los SF, Kutzke diseñó ocho subescalas destinadas a cuantificar los resultados de la historia y la exploración neurológicas (función piramidal, función cerebelosa, función del tronco cerebral, función sensitiva, función esfinteriana, función visual, función mental y otras funciones). Sin embargo, se basa principalmente en la capacidad de deambular de los pacientes y deja más al margen otros aspectos como la capacidad cognitiva, la visión, la fatiga, la calidad de vida y el control de la función esfinteriana del paciente (71).

10=Muerte debida a EM		
9,5=Discapacidad grave severa: Casi todos los SF superan grado 4		Encamado y no válido, No se comunica ni deglute
9,0=Discapacidad grave severa: Casi todos los SF superan grado 4		Encamado y no válido, No se comunica ni deglute
8,5=Discapacidad severa: Habitualmente varios SF en grado 4		Encamado
8,0=Discapacidad severa: Habitualmente varios SF en grado 4+		Silla de ruedas
7,5=Discapacidad severa: >dos SF grado 4+		Confinado a silla de ruedas
7,0=Discapacidad severa: >un SF grado 4+ (Excepcionalmente un grado 5 en vía piramidal aislado)		Camina con ayuda (<5 metros)
6,5=Discapacidad severa: >dos SF grado 3+		Apoyo bilateral constante para 20 m, sin descanso
6,0=Discapacidad severa: >un SF grado 3+		Apoyo unilateral para 100 m con o sin descanso
5,5=Discapacidad severa:	Un SF grado 5, resto grado 0 ó 1 o combinaciones de grados menores con puntuación que sobrepasan la puntuación de 4,0	Camina sin ayuda ni descanso 100 m
5,0=Discapacidad severa:	Un SF grado 5, resto grado 0 ó 1 o combinaciones de grados menores con puntuación que sobrepasan la puntuación de 4,0	Camina sin ayuda ni descanso 200 m
4,5=Discapacidad moderada severa:	Un SF grado 4 y uno o dos SF grado 2 o dos SF grado 3 o cinco SF grado 2 y resto grado 0 ó 1	Camina sin ayuda ni descanso 300 m
4,0=Discapacidad moderada severa:	Un SF grado 4, resto grado 0 ó 1 o combinaciones de grados menores con puntuaciones mayores que las mencionadas	Camina sin ayuda ni descanso 500 m
3,5=Discapacidad leve moderada:	Un SF grado 3 y uno o dos SF grado 2 o dos SF grado 3 o cinco SF grado 2 y resto grado 0 ó 1	Plena capacidad de deambulación
3,0=Discapacidad leve moderada:	Un SF grado 3, resto grado 0 ó 1 o tres o cuatro SF con grado 2 y grado 0 ó 1 en el resto	
2,5=Discapacidad mínima:	Dos SF grado 2 y resto SF con grado 0 ó 1	Totalmente ambulatorio
2,0=Discapacidad mínima:	Un SF grado 2 y resto SF con grado 0 ó 1	
1,5=Sin discapacidad:	>un SF en grado >1	
1,0=Sin discapacidad:	Un SF en grado 1	
0=Exploración normal:	Todos los sistemas funcionales (SF) en grado 0	

Figura 4: escala EDSS: progresión de la incapacidad.

(Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple) .

En los últimos años está ganando terreno la escala MSFC (*Multiple sclerosis functional composite*) que evalúa mejor el deterioro cognitivo y la función de los miembros superiores. Consta de tres grandes apartados: tiempo para caminar 25 pasos (T25W), prueba de los 9 palitos (9-HPT) y prueba de audición seriada en pasos de 3 segundos (PASAT-3).

1.2.6.- DIAGNÓSTICO

A pesar de que la EM fue descrita hace más de un siglo su diagnóstico hasta los días de hoy ha sido muy fácil o muy difícil, paradoja debida a la gran variedad de la sintomatología clínica. Concretamente la naturaleza de los síntomas clínicos, su carácter transitorio, su curso fluctuante y los signos neurológicos anómalos, son a menudo suficientes para el correcto diagnóstico. Por el contrario el carácter complejo y a veces fugaz de los síntomas inducen frecuentemente a confusión.

Según la evolución clínica, se pueden encontrar diferentes formas de EM. En 1996 se estandarizaron las definiciones de las formas de evolución de la EM clasificándose en esclerosis múltiple remitente recurrente (EM-RR), esclerosis múltiple primaria progresiva (EM-PP), EM secundaria progresiva (EM-SP) y EM recurrente progresiva (EM-RP). Inicialmente la EM puede tener un curso con recaídas y remisiones, recaídas y progresión o primariamente progresivo; con el transcurso del tiempo la mitad de los pacientes con una evolución inicial EM-RR cambian a un curso EM-SP (72).

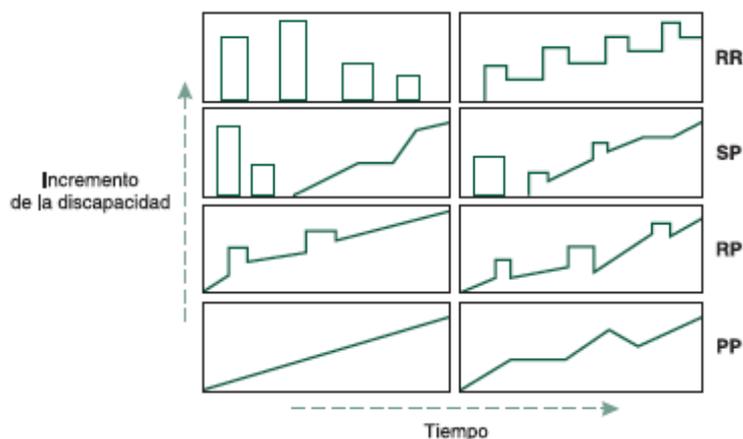


Figura 5: incremento de la discapacidad a lo largo del tiempo en las diferentes formas de evolución de la EM .RR: remitente recurrente. SP: secundaria progresiva. RP: recurrente progresiva. PP: primaria progresiva.

La EM-RR está caracterizada por exacerbaciones claramente definidas, con recuperación completa e incompleta y una ausencia de progresión entre las exacerbaciones; éstas ocurren al azar, aunque su frecuencia tiende a ser mayor durante

Introducción

los primeros 3 o 4 años de su inicio; inversamente, sin embargo, el riesgo de una recuperación incompleta aumenta con la duración de la enfermedad.

Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes son diagnosticados con esta forma y la mayoría avanzará para desarrollar EM-SP que está caracterizada por progresión con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores o períodos de estabilidad. La EM-PP es más común en varones y personas con un inicio tardío; se caracteriza por una progresión desde su inicio con períodos ocasionales de estabilidad o remisión. La EM-RP se distingue de la EM-PP por la ocurrencia de las exacerbaciones bien diferenciadas, pero esta variante es más rara. Cuando un paciente con una EM-RR presenta una progresión continua de los síntomas durante más de seis meses se considera que su evolución se ha hecho EM-SP.

La forma remitente se considera clínicamente definida cuando la disfunción neurológica es “diseminada en el espacio y en el tiempo”; este requisito junto con la exclusión de otras enfermedades sigue siendo el eje principal del diagnóstico. Ninguna prueba complementaria ya sea de imagen, líquido cefalorraquídeo (LCR) o PE es patognomónica de la enfermedad, por lo que junto a los hallazgos clínicos sugestivos de enfermedad desmielinizante, es necesaria la valoración por un neurólogo con experiencia en dicha enfermedad.

En 1965, Schumacher et al publicaron unos criterios para definir clínicamente la EM, convirtiéndose rápidamente en las reglas de oro para el diagnóstico de la EM. Le siguieron los criterios de McAlpine, Lumsden y Acheson en 1972 (1). Se establecieron múltiples clasificaciones diagnósticas con criterios dispares, prácticamente todos los esquemas se basaban en un juicio subjetivo, convirtiéndose así en un obstáculo a la hora de elegir casos y controles para ensayos terapéuticos y estudios epidemiológicos; poco a poco fueron surgiendo nuevas técnicas diagnósticas de neuroimagen, neurofisiológicas y de laboratorio, creando una necesidad imperiosa de unificar criterios. Con tal fin se reunieron en 1982 un grupo de expertos en EM americanos, canadienses y británicos, publicando en 1983 unos nuevos criterios, conocidos como los criterios de Poser

Los criterios de Poser (59) permiten clasificar a los pacientes en cuatro grados de certeza diagnóstica: EM clínicamente definida (EMCD), EM definida con apoyo de laboratorio (EMDAL), EM clínicamente probable (EMCP), EM probable con apoyo de laboratorio (EMPAL) combinando criterios clínicos y paraclínicos. Cuando se elaboraron estos criterios, por aquel entonces se comenzaba a utilizar la RM, por lo que

no fue posible concretar su utilidad para el diagnóstico de la EM (se incluía la RM de manera imprecisa dentro del apartado de exploraciones complementarias).

CATEGORÍA	BROTOS	EVIDENCIA CLÍNICA	EVIDENCIA PARACLÍNICA	LCR IgG/BANDAS OLIGOCLONALES
A.EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA				
EMCD A1	2	2		
EMCD A2	2	1	y1	
B. EM DEFINIDA CON APOYO DE LABORATORIO				
EMDAL B1	2	1	o1	+
EMDAL B2	1	2		+
EMDAL B3	1	1	y1	+
C.EM CLÍNICAMENTE PROBABLE				
EMCP C1	2	1		
EMCP C2	1	2		
EMCP C3	1	1	y1	
D. EM PROBABLE CON APOYO DE LABORATORIO				
EMPAL D1	2			+

Tabla 1: criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de EM de Poser.

Poser et al en 1983 publicaron unas definiciones de términos, entre los que se citan a continuación:

-Brote: Se considera la aparición de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración. Éste es un dato que puede ser recogido o referido por algún familiar o acompañante del enfermo. El tiempo entre dos brotes no debe ser inferior al mes, presentándose en muchas ocasiones con distintos síntomas.

-Remisión: Es la mejoría hasta la desaparición de los síntomas presentes al menos durante 24 horas, permaneciendo al menos 1 mes libre de síntomas.

-Lesiones separadas: Son aquéllas que aparecen en distintas localizaciones del neuroeje, con un período mínimo de 15 días entre ellas.

-Evidencia clínica: Presencia de algún signo clínico anormal en la exploración neurológica aunque sea registrado por la historia clínica. Se debe demostrar como una lesión del SNC ha producido síntomas por medio de una correcta valoración neurológica, técnicas de neuroimagen y PE.

Introducción

-Diagnóstico de apoyo de laboratorio: por síntesis intratecal de inmunoglobulina (Ig) G y bandas oligoclonales (BOC) en el LCR (59).

En el año 2001 un comité internacional de expertos en EM revisó los criterios de Poser y formuló unos nuevos en los que se integraban los hallazgos clínicos con los hallazgos en la RM y otras exploraciones complementarias como son los potenciales evocados visuales (PEV) y el LCR. Los criterios de McDonald clarificaron y simplificaron el número de categorías diagnósticas y permitieron un diagnóstico más precoz. Estos criterios establecen solo dos categorías diagnósticas: “EM” y “EM posible” para los casos sospechosos en los que la evaluación diagnóstica es equívoca. Los criterios de McDonald se basan fundamentalmente en la clínica, pero incorporan en un lugar protagonista la RM, permitiendo establecer la diseminación espacial y temporal, y por lo tanto, un diagnóstico más precoz.

CRITERIOS DE MCDONALD PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA EM	
Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Ninguno
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por RM O dos o más lesiones sugestivas de EM en la RM más líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo O esperar otro brote que implique una topografía diferente
Un brote; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por: RM O segundo brote clínico
Un brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión. (presentación monosintomática; síndrome clínico aislado).	Diseminación en el espacio demostrada por RM O dos o más lesiones sugestivas de EM en la RM más LCR positivo Y diseminación en el tiempo, demostrada por: RM O segundo brote clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	LCR positivo Y diseminación en el espacio demostrada por: a) 9 o más lesiones en T2 en el cerebro o b) 2 o más lesiones en la médula espinal o c) 4-8 lesiones en el cerebro más 1 lesión en la médula espinal. O potenciales evocados visuales (PEV) patológicos asociados con 4-8 lesiones cerebrales o con menos de 4 lesiones cerebrales más 1 lesión en la médula demostradas por RM Y diseminación en el tiempo, demostrada por RM O progresión continua durante 1 año.

Tabla 2: criterios de McDonald para el diagnóstico de la EM (73).

Un estudio realizó una comparación entre los criterios de McDonald y los criterios de Poser, para ello se estudiaron a 139 pacientes con SDA realizándose un seguimiento medio de 3 años, se estudió la exactitud de la conversión a EM aplicando ambos criterios. La mayoría (80%) de los pacientes que cumplían los criterios de McDonald presentaron un segundo evento clínico durante el seguimiento, lo cual demuestra la utilidad de estos criterios en la predicción del diagnóstico de EM (74). Los criterios de McDonald sirven para el diagnóstico precoz de la EM, necesario para iniciar el tratamiento y retardar la aparición de un segundo brote.

En el año 2005, se reunió un nuevo comité para reevaluar los criterios de McDonald basándose en la experiencia acumulada durante 5 años con los objetivos de simplificar y acelerar el diagnóstico sin perder sensibilidad ni especificidad. La revisión de 2005 de los criterios de McDonald modifica los criterios de RM para demostrar la diseminación temporal, disminuyendo sus requerimientos e incrementando el valor de la demostración de nuevas lesiones en T2 y también incrementa el valor de las lesiones medulares para establecer la diseminación espacial por RM (75).

Los criterios de McDonald han sido revisados más recientemente en el 2010. En estos últimos, la RM ha pasado a desempeñar un papel estelar para demostrar la diseminación espacial (es suficiente con 2 o más lesiones de localización típica de la EM además de la responsable de la clínica) y la diseminación temporal (basta con que una lesión capte Gd y las otras no o con la captación de un estudio a posteriori de RM de una nueva lesión en T2, T1 captadora de Gd (76).

Es decir asistimos a una obsesión por certificar tempranamente el padecimiento de la EM, basada en la eficacia terapéutica de las nuevas mediciones en la fase inicial.

ATAQUES CLÍNICOS	LESIONES	CRITERIOS ADICIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO
2 O MÁS	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones O Evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM
2 O MÁS	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • 1 o más lesiones en T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM(periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) ; O • Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente del SNC.
1	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones.	Diseminación en tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; O • Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; O • Se espera un segundo ataque clínico.
1	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • 1 o más lesiones en T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal); O • Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente del SNC; Y Diseminación en tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; O • Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; O • Se espera un segundo ataque clínico.
0 (Progresión desde el comienzo)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) Y por lo menos 2 de estos 3 criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Diseminación en espacio en el cerebro basada en 1 o más lesiones en T2 en las regiones periventricular , yuxtacortical o infratentorial. • Diseminación en espacio en la médula espinal basada en 2 o más lesiones en T2; O • LCR positivo.

Tabla 3: revisión de 2010 de los criterios de McDonald para el diagnóstico de la EM (73).

Los hallazgos en el LCR son los únicos que permiten asegurar que los síntomas de los pacientes con EM o las lesiones encontradas en la RM son de naturaleza inflamatoria (77). En condiciones normales, la práctica totalidad de la IgG del LCR viene del suero y está relacionada con la función de la BHE. Las BOC de IgG son proteínas que nos indican inflamación crónica del SNC. Las BOC son la forma más sensible y específica de demostrar síntesis intratecal, siempre que se realice su determinación mediante isoelectroenfoque e inmunodetección con anti-IgG (78). La presencia de 2 bandas de IgG en el LCR, no presentes en el suero, implica síntesis intratecal de IgG. Al estar presentes en el 96% de los pacientes con EM representan una analítica muy sensible en el diagnóstico de la enfermedad. Además, sirven para el diagnóstico diferencial de la misma, pues otras enfermedades inflamatorias del SNC diferentes de la EM con frecuencia muestran un patrón de bandas de IgG “en espejo” con el mismo número de bandas en suero y LCR (79). Las BOC de IgG predicen con elevada sensibilidad y especificidad la conversión de los síndromes neurológicos aislados en EM (80). La detección de bandas oligoclonales de IgM en LCR tiene un valor pronóstico y de peor respuesta terapéutica (81).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EM únicamente puede establecerse si se han descartado los posibles diagnósticos diferenciales que podrían explicar el cuadro clínico del paciente. El diagnóstico diferencial de la EM-RR es muy amplio e incluye todas las enfermedades capaces de producir manifestaciones clínicas y/o lesiones multifocales y recurrentes. En el caso de la EM-PP el repertorio de posibilidades es aún más variado y es donde más dudas diagnósticas suelen plantearse. La mayoría de las enfermedades que pueden simular una EM tienen un diagnóstico positivo por el laboratorio o la neuroimagen (Tabla 4).

No existe consenso sobre las exploraciones mínimas que deben realizarse de rutina en un paciente con sospecha de EM. El diagnóstico diferencial de un paciente con una sospecha de EM debe adecuarse a sus características concretas (edad, presentación clínica, evolución, hallazgos en la RM, etc.) y debe ser tan exhaustivo como sea necesario. Aún en los casos en que el diagnóstico de EM pueda parecer muy obvio resulta imprescindible descartar sistemáticamente, las enfermedades autoinmunitarias sistémicas entre otras (73).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	
Enfermedades inflamatorias	<p>Lupus eritematoso sistémico</p> <p>Enfermedad de Behçet</p> <p>Enfermedad de Sjögren</p> <p>Sarcoidosis</p> <p>Enfermedad de Eales</p> <p>Enfermedad de Dèvic</p>
Enfermedades infecciosas	<p>Enfermedad de Lyme</p> <p>Neurosífilis</p> <p>Enfermedad de Wipple</p> <p>Paraparesia espástica tropical</p> <p>Infección por VIH</p> <p>Otras infecciones víricas</p>
Enfermedades vasculares	<p>Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario</p> <p>Embolia múltiple</p> <p>CADASIL</p> <p>Malformaciones vasculares cerebrales o medulares</p> <p>Vasculitis primaria del SNC</p> <p>Síndrome de Susac.</p>
Enfermedades degenerativas y genéticas	<p>Ataxia y paraplejas hereditarias</p>
Enfermedades metabólicas	<p>Defecto de vitamina B12</p> <p>Adrenoleucodistrofia</p> <p>Leucodistrofia metacromática</p> <p>Citopatía mitocondrial</p> <p>Defecto adquirido de cobre</p> <p>Enfermedad de Fabry</p>
Encefalomiелitis aguda diseminada	
Síndromes paraneoplásicos	
Otros	<p>Mielopatía cervical</p> <p>Arnold-Chiari</p>

Tabla 4: diagnóstico diferencial de la EM (73).

1.2.7.- TRATAMIENTO

En la actualidad no existe tratamiento con capacidad para curar la enfermedad. Dada la considerable heterogeneidad clínica, genética y patológica de la EM, probablemente más de un mecanismo patogénico contribuya al daño tisular. Esta posibilidad tiene implicaciones terapéuticas ya que pueden ser necesarias diversas estrategias para tratar la enfermedad con eficacia. El objetivo del tratamiento es reducir la frecuencia y limitar las secuelas de los brotes, mejorar los síntomas, prevenir la discapacidad causada por la progresión de la enfermedad y promover la reparación de los tejidos.

En los últimos años, la interacción de la neurología con la inmunología ha permitido mejorar la comprensión de la patogénesis de la EM y el desarrollo de los fármacos inmunomoduladores que disponemos actualmente.

El tratamiento debe ser multidisciplinar. Debe contarse con un neurólogo, que preferentemente tenga una unidad o consulta monográfica con el fin de atender adecuadamente a estos pacientes, presentando una mayor accesibilidad y resolviendo dudas sobre los síntomas, las pruebas realizadas y el tratamiento empleado en la enfermedad al resto del equipo. Debe contarse además con el apoyo de un oftalmólogo, puesto que gran parte de estos pacientes comienzan con problemas visuales; un trabajador social a ser posible con experiencia en pacientes con EM; el médico de familia, que es quien mejor debe conocer toda la historia del enfermo y su entorno, coordinando todas las actividades del equipo; y por último las organizaciones locales o nacionales de afectados y familiares de EM, que apoyan actividades formativas y especialmente de contacto. Debe existir un acceso fácil a los profesionales de salud mental (psicólogos y psiquiatras) que presten apoyo psicológico a los pacientes y a sus familiares, puesto que la depresión es bastante frecuente y la tasa de suicidios es relativamente alta. También debe existir un acceso fácil al personal de rehabilitación/fisioterapia. Es importante que exista un estrecho contacto entre todos los profesionales y asociaciones que le atienden.

El tratamiento médico se concreta básicamente en tres pilares: tratamientos farmacológicos con base inmunológica encaminados a prevenir los brotes y tratar exacerbaciones de EM, el tratamiento sintomático y el rehabilitador.

Introducción

El tratamiento de la EM, bien sea inmunomodulador o inmunosupresor es más eficaz durante las fases iniciales de la enfermedad, cuando la inflamación es más prominente (82). En los últimos años diversos estudios han puesto en evidencia que un tratamiento precoz retrasa la discapacidad, presumiblemente al disminuir el daño del sistema nervioso causado por la enfermedad.

Los tratamientos aprobados en España para EM son IFN- β , el acetato de glatiramero, mitoxantrona, natalizumab y la azatioprina. Sin embargo, estas terapias no son siempre efectivas como monoterapia y en los últimos años se proponen diferentes terapias combinadas cuando la monoterapia no consigue controlar la actividad inflamatoria o bien se añade un tratamiento neuroprotector (82).

1.2.7.1.- TRATAMIENTOS QUE MODIFICAN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD

IFN- β : existen en la actualidad tres preparados de IFN- β (todos recombinantes) disponibles para su uso clínico; dos son IFN- β 1a y uno es IFN- β 1b. El IFN β -1a se comercializa como Avonex® y Rebif®. El IFN- β 1b se comercializa como Betaferon®. El betaferon® se administra, en dosis de 250 μ g, en días alternos mediante inyección subcutánea. El Avonex® se administra por vía intramuscular (IM) semanalmente en una dosis recomendada de 30 microgramos (μ g). La posología recomendada de Rebif® es de 22 ó 44 μ g, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. La administración de IFN- β de forma crónica ha demostrado disminuir la tasa de brotes y la progresión de la enfermedad, así como un efecto beneficioso en las medidas de actividad evaluadas por la RM, como es la carga lesional en T2. Se ha demostrado en pacientes con EM tratados con IFN- β , un descenso en la atrofia cerebral (83, 84). Su mecanismo de acción es complejo y su efecto a nivel inmunológico incluye múltiples procesos entre los que se pueden citar: reducción de la activación y proliferación de las células T, reducción de la expresión de moléculas necesarias para la presentación y reconocimiento antigénico (85). Reducción de secreción de citocinas proinflamatorias, freno de la migración celular hacia el SNC y disminución de la permeabilidad de la BHE. Los IFN presentan un posible efecto neuroprotector asociado a sus propiedades antiinflamatorias (86). Basándose en los diferentes estudios realizados, se ha cuestionado si existe una relación dosis-respuesta asociada al tratamiento con IFN- β en la EM, sin embargo es probable que el aparente efecto dosis dependiente, sea debido a

diferencias en la frecuencia de administración del IFN- β más que a la dosis empleada.

Asimismo, parece ser que la vía de administración del IFN- β puede influir en los efectos secundarios producidos por los diferentes tratamientos. El tratamiento con IFN- β parece asociarse con la producción de anticuerpos neutralizantes, que se asocian con una menor eficacia clínica del tratamiento. La tasa de producción de anticuerpos neutralizantes parece ser menor en los pacientes tratados con IFN- β 1a que en los tratados con IFN- β 1b (87).

El Acetato de Glatiramero (Copaxone®) es acetato de polipéptidos sintéticos que contiene cuatro aminoácidos obtenidos de forma natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina que se asemejan a la proteína básica de la mielina (88). Se desconoce el mecanismo exacto de su acción, aunque se especula que actúa como señuelo antigénico. Estos anticuerpos, entre ellos algunos tipos de células T, pueden ser neutralizados antes de que ocasionen lesiones tisulares en el SNC. La dosis diaria en adultos y adolescentes a partir de 12 años es de 20 miligramos (mg), administrado vía subcutánea.

La Mitoxantrona (Novantrone®) es un agente quimioterapéutico, que retrasa la progresión de la enfermedad en la EM y disminuye el número de recaídas, a través de su habilidad para suprimir la actividad de las células T y células B. Estas células blancas de la sangre atacan a la mielina, que protege las células nerviosas y de esta manera causan la cicatrización asociada con la EM. La mitoxantrona se administra por vía intravenosa (IV), una vez cada tres meses, hasta llegar a 120mg/m². La mitoxantrona presenta efectos tóxicos muy importantes como son cardiotoxicidad y leucemia mieloide que limitan su uso.

El Natalizumab (Tysabri ®) se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-integrina. El natalizumab es un inhibidor selectivo y se une a la subunidad α -4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos, provocando una alteración de la interacción con la molécula de adhesión endotelial, VCAM-1, lo que evita la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso. Se administra cada cuatro semanas por infusión IV, en dosis de 300mg.

Las gammaglobulinas policlonales en pacientes con EM han demostrado su probable beneficio porque contienen anticuerpos frente a autoanticuerpos antimielina y frente a otras proteínas del SNC. Se administra vía IV, en dosis de 0,15-0,2 gramos (g) /kilogramo (kg) de peso o en altas dosis 1g/kg de peso, cada 21-28 días.

Introducción

La azatioprina es un análogo inmunosupresor derivado de la mercaptopurina, tiene efectos inmunosupresores inespecíficos. No se conocen bien los efectos de la azatioprina en la EM, entre los que parecen estar una reducción de la respuesta inmunológica. En general, la dosis empleada es de 2-3 mg/kg/día.

La ciclofosfamida es un citostático con propiedades antimitóticas e inmunosupresoras. Los mecanismos propuestos para explicar el efecto sobre el sistema inmunológico son: descenso del número absoluto de células T, reducción de las células B circulantes y descenso en la síntesis de IgG en el SNC. Los distintos grupos de investigación han considerado este fármaco válido en los pacientes jóvenes con EM agresiva y progresiva que no han respondido a otras terapias (89).

1.2.7.2.- TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

Los esteroides son un tratamiento sintomático para los brotes de EM. Se ha demostrado que los esteroides acortan la duración de los brotes al disminuir la inflamación en las lesiones de EM (90). Sin embargo, no están indicados como tratamiento de mantenimiento, dado que no se ha demostrado que afecte a la tasa de brotes, ni a la progresión de la EM. Entre los mecanismos de acción podemos destacar la inhibición de la transcripción de ciertos genes implicados en la inflamación lo que explicaría sus potentes efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores, la paliación del daño de la BHE, la disminución de las moléculas de adhesión solubles, entre otros mecanismos.

Actualmente existen tratamientos sintomáticos eficaces para muchas de las complicaciones que presentan estos pacientes: fatiga, depresión, alteraciones del sueño, la espasticidad, el dolor y los fenómenos paroxísticos.

1.2.7.3.- TRATAMIENTO REHABILITADOR

Gran importancia tiene el tratamiento rehabilitador con el objetivo fundamental de prevenir la discapacidad y minusvalía de los afectados, o por lo menos reducirlo en lo posible, como en el caso de déficits secundarios como pueden ser las contracturas articulares debidas a la espasticidad. Hay que entrenar nuevas habilidades en el paciente, potenciando los sistemas sanos y así mantener cierta independencia. Es imprescindible adaptar o modificar el entorno social y laboral del paciente, siendo

primordial el apoyo psicológico de educación y soporte al paciente, a la familia y a los cuidadores.

En resumen, la EM representa una enfermedad muy discapacitante, que afecta fundamentalmente a una población joven, para la que no disponemos por el momento de ningún tratamiento curativo. Por ello, parece necesario que los esfuerzos futuros se dirijan al desarrollo de nuevas terapias que optimicen el control de la actividad y en especial, la progresión de la discapacidad de la enfermedad.

1.2.8.- PRONÓSTICO

La EM es una enfermedad impredecible. Una vez diagnosticado el paciente, el pronóstico vital es de 25-35 años. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones, enfermedades solapadas no relacionadas con la EM y el suicidio.

Existen unos factores de pronóstico favorable como son el comienzo de la enfermedad a edad temprana (< 30 años), el sexo femenino, presentar síntomas iniciales visuales y sensitivos. Los factores de pronóstico desfavorables son debut de la enfermedad a una edad mayor de 30 años, ser varón, presentar síntomas motores y cerebelosos y presentar recurrencia precoz tras un primer brote y curso progresivo desde el inicio (4).

La aparición del primer brote así como la recurrencia o el empeoramiento de la enfermedad han sido variables pronósticas controvertidas, hasta que apareció un gran estudio realizado por Confavreux et al con 1.844 pacientes afectados de EM, sobre el que concluyeron que los brotes, las recurrencias y el empeoramiento de los síntomas siempre que duren más de 24 horas y que se estabilicen o resuelvan parcial o completamente, no tienen una influencia significativa a medio y largo plazo en la progresión de una discapacidad irreversible (91).

Algunos estudios consideran como formas benignas aquellas formas, dentro de las formas remitentes recurrentes, que permiten desarrollar una vida normal tras 10-15 años de evolución tras el diagnóstico y su puntuación no es superior a 3 en la escala de discapacidad EDSS, conforman el 15% de los pacientes (92). Aunque una mínima discapacidad a los 10 años del comienzo de la enfermedad es altamente predictiva de un curso favorable de la enfermedad no es garantía de que no pueda progresar a una mayor discapacidad (93).

1.3.- NEURITIS ÓPTICA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El diagnóstico de EM se basa en la identificación de síntomas neurológicos que ocurren a lo largo del tiempo y afectan a diferentes áreas del SNC. La sintomatología ocular forma a menudo parte del cuadro clínico de la enfermedad y pueden existir diversas manifestaciones oftalmológicas.

Los signos y síntomas extraoculares pueden preceder, suceder o coincidir con los signos oculares (94). La afectación oftalmológica da lugar a una amplia variedad de síntomas ya que se puede afectar la vía visual aferente y la eferente. Esencialmente cada punto de la vía visual (retina, nervio óptico, quiasma, vía postquiasmática y córtex visual) pueden ser afectados, siendo la NO la afectación oftalmológica más común y mejor estudiada en la EM (95).

La NO se manifiesta clínicamente durante la evolución de la EM hasta en el 75% de los casos. En el 25% de los pacientes es uno de los cuadros de presentación de EM. Hay indicios de afectación del nervio óptico en más del 90% de los casos en algún momento, con independencia de los síntomas, según datos obtenidos con PEV. Es más, en los estudios de autopsia se halla desmielinización de la vía visual anterior prácticamente en todos los pacientes con EM (94).

La información relativa a la NO más fiable que disponemos procede del *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT, Ensayo de Tratamiento de Neuritis Óptica) (96). El ONTT es un estudio prospectivo multicéntrico, patrocinado por el *National Eye Institute*. Para la realización de este estudio se reclutaron en 15 centros clínicos de EE. UU. a 457 pacientes entre el 1 de julio de 1988 y el 30 de junio de 1991.

La mayoría de los pacientes con NO desmielinizante son jóvenes con edades comprendidas entre los 20 y 50 años, aunque puede existir un amplio rango de edad para su debut. La incidencia anual de NO desmielinizante en un estudio realizado en la población de Minnesota fue aproximadamente de 5:100.000 individuos/año con una prevalencia de 115/100.000 (97). La incidencia de NO desmielinizante es de 3 por 100.000 personas en EE. UU. y en regiones de bajo riesgo como Japón, la incidencia se acerca a 1 por 100.000 al año (98).

Alrededor del 90% de los pacientes con NO presentan una pérdida de agudeza visual (AV), y el nivel de dicha pérdida podía ser mínima o tan grave como la no percepción de luminosa. En el ONTT el 35% de los pacientes tuvieron una AV de 20/40

Introducción

o mejor y un 20% tuvo una AV inferior a 20/200. La pérdida de la visión suele acompañarse de molestia o dolor ocular y progresar por espacio de 7-10 días. Este deterioro progresivo de AV durante unas 2 semanas es altamente sugestivo de NO. La progresión de la pérdida de visión superior a 2 semanas es claramente inusual. La mejoría de la visión comienza generalmente dentro del primer mes y el mejor predictor de pronóstico fue la AV inicial, ya que cuanto más baja era ésta, menor era la probabilidad de recuperar una visión normal (96). La mayoría de los pacientes con NO desmielinizante tienen un excelente pronóstico, a los 10 años del ONTT el 92% presentaron una AV de 20/40 o mejor y sólo un 3% presentó una AV igual o peor de 20/200 (99).

La NO aguda afecta típicamente con disminución de AV de un solo ojo, la afectación simultánea bilateral es muy rara, pero una afectación del ojo adelfo secuencial es común (95).

En el ONTT, el 92% de los pacientes tuvieron dolor, particularmente al mover el globo ocular, esta presencia de dolor ocular u orbitario exacerbado con los movimientos oculares es un hallazgo típico de la NO. Este síntoma puede preceder a la aparición de la pérdida visual o coincidir con la misma. El dolor puede acompañar a otras neuropatías ópticas como por ejemplo la neuropatía óptica arterítica (NOIA). El dolor dura varios días y no se correlaciona con la gravedad de la pérdida de visión o la recuperación potencial visual (95).

La percepción cromática suele estar alterada en la NO y a menudo presenta una desconexión con respecto a la AV, ya que la AV puede estar relativamente preservada, a la vez que la percepción cromática se halla muy afectada. Por otra parte es muy infrecuente que un paciente con pérdida visual por NO mantenga una visión de los colores normal. En el ONTT, la prueba de Ishihara era anormal en el 88% de los ojos afectados y el test de Farnsworth- Munsell en el 94,5%.

En cuanto a la función pupilar, es una norma general que los pacientes con sospecha de NO tengan un defecto pupilar aferente relativo (DPAR) en el lado afecto, y la excepción a esta norma serían los pacientes con afectación bilateral y simétrica del nervio óptico. La ausencia de DPAR en un paciente con pérdida de AV y de campo visual unilateral o asimétrico hace muy improbable el diagnóstico de NO.

La sensibilidad al contraste constituye un marcador muy sensible para la NO. En el ONTT se obtuvieron valores alterados en el 99% de los pacientes con AV inferior a 1

(96) y de los pacientes con AV normal el 51% presentaron alteración de la sensibilidad al contraste (95).

Otro síntoma asociado con la NO es el fenómeno de Uhthoff, caracterizado por una borrosidad visual transitoria, desencadenada por el ejercicio físico, el calor o el estrés emocional.

Respecto a las alteraciones campimétricas con anterioridad al ONTT se suponía que el escotoma central era la alteración característica de la NO, pero este estudio documentó que en los pacientes afectados puede apreciarse una amplia variedad de defectos del campo visual (100), entre los cuales destacan los siguientes: defectos difusos (48,2%) y defectos localizados como pueden ser los defectos altitudinales y arciformes (20,1%), escotomas centrales o cecocentrales (8,3%) y otros (23,2%). En general, los defectos del campo visual consecutivos a NO tienden a recuperarse y de hecho, en la visita de seguimiento del primer año el 55,9% de los campos previamente alterados fueron normales (100).

En el fondo de ojo de los pacientes con NO es posible observar un disco óptico normal (neuritis retrobulbar) o edematoso (papilitis). La presencia de un disco óptico pálido indica un episodio pasado. En el ONTT aproximadamente 2/3 de los pacientes tenían discos normales y 1/3 tenían papilitis (96).

Las características clínicas que sugieren una neuritis óptica no típica son la presencia de hemorragias retinianas, un marcado edema de papila, exudación retiniana, la ausencia de dolor y la ausencia de percepción de luz al comienzo del cuadro. Estos pacientes tienen un bajo riesgo de desarrollar EM, particularmente cuando la RM basal es normal (101, 102). Pacientes con una rápida sucesión de eventos de NO presentan un riesgo mayor de desarrollar enfermedad desmielinizante (103).

Los pacientes a menudo quieren saber el riesgo de desarrollar EM tras un episodio de NO. El seguimiento a 10 años del ONTT mostró que la presencia o ausencia de anomalías en la RM cerebral realizada al comienzo del estudio durante un episodio de NO era el factor predictivo más importante para determinar la probabilidad de sufrir EM, así la presencia de una o más lesiones en la sustancia blanca incrementa el riesgo de EM desde 22% a 56%, lo que puede tener implicación a la hora del tratamiento (101).

La NO desmielinizante puede ocasionalmente ser difícil de distinguir de la NOIA. Las dos entidades pueden tener rasgos clínicos similares, pero presentan diferencias. La NOIA suele producirse en mayores de 50 años, con edema de papila

Introducción

frecuente y presencia de hemorragias en llama, no es común que duela y el defecto campimétrico típico es el defecto altitudinal. Un 10-15% de las NO desmielinizantes pueden cursar con defecto altitudinal (104, 105). Las pruebas de imagen son raramente necesarias para distinguir estas dos entidades, la RM de órbita puede mostrar un realce en muchos pacientes con NO (106).

Pacientes con EM , incluso sin presentar episodios sintomáticos de NO, pueden desarrollar un compromiso visual de manera crónica (95). Existen también formas de NO subclínicas o formas crónicas, en las cuales los pacientes notan un descenso gradual de la visión y no son seguidos de mejoría. Estos pacientes muestran anomalías en la exploración neurooftalmológica como pérdida de campo visual, defectos pupilares o palidez del disco óptico. El diagnóstico de NO crónica es un diagnóstico de exclusión, se debería excluir la presencia de glaucoma, una masa o un proceso infiltrante (107).

La sustancia blanca del quiasma óptico, las cintillas ópticas y las radiaciones ópticas a menudo se afectan anatomopatológicamente en caso de EM. Se observaron defectos campimétricos quiasmáticos o retroquiasmáticos en el 13,2% de los pacientes del ONTT al año de seguimiento (100). Los defectos bitemporales y homónimos del campo visual suelen recuperarse de forma similar a la NO (94).

Los pacientes con EM pueden presentar otro tipo de afectación oftalmológica como son la afectación del sistema visual eferente e inflamaciones oculares como las uveítis y periflebitis retinianas. La diplopía es un síntoma frecuente que puede estar causado por diferentes procesos como son oftalmoplejía internuclear por afectación del fascículo longitudinal medio, pueden existir parálisis de pares craneales siendo la más frecuente la afectación del VI par , nistagmo o movimientos sacádicos (94).

La incidencia de uveítis en la EM se estima sobre el 1% y la uveítis constituye una entidad 10 veces más frecuente en los pacientes con EM que en la población general (108). La uveítis intermedia y la panuveítis constituyen las dos formas más frecuentes de uveítis asociada a EM y hasta un 95% de los pacientes desarrollan afectación bilateral.

1.4.- EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL.

1.4.1.- AGUDEZA VISUAL Y EM

Por lo menos el 80% de los pacientes con EM sufren un empeoramiento de la visión a lo largo del curso de su enfermedad.

En los estudios publicados hasta la actualidad las principales formas de medir la agudeza visual (AV) son con el optotipo de Snellen, con el optotipo transiluminado del ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) y su conversión a AV logMAR (ángulo mínimo de resolución). Aunque existen tablas de correspondencia para transformar la AV.

La CFNR está anatómicamente relacionada con la función visual. La disminución de grosor de la CFNR fue asociada con reducción de la AV de Snellen en muchos estudios (14, 109-115), sin embargo existe algún estudio como el de Grazioli et al en el que no encontraron correlación, el propio autor lo relacionó con las limitaciones que presenta el optotipo de Snellen para evaluar la función visual, entre las que se pueden citar que las letras de las distintas líneas no están relacionadas entre sí por su tamaño en un sentido geométrico o logarítmico y además existen letras que son más difíciles de reconocer que otras por ser más numerosas en el alfabeto (116).

Noval describió que la AV descendía una línea en el optotipo de Snellen cada 5,4 μ m de adelgazamiento de la CFNR (114).

Existen estudios que han utilizado otras formas de medir la AV. Así Fisher utilizó el optotipo del ETDRS a 3,2 metros y encontró una correlación entre el grosor promedio de la CFNR medido con OCT Stratus y la AV ($r=0,26$; $p=0,005$) (117).

Henderson et al utilizaron la AV logMAR para estudiar pacientes con formas progresivas de EM, encontrando correlación significativa entre la AV logMAR y el grosor promedio de la CFNR medido con OCT Stratus ($r=-0,48$; $p=0,021$) en la formas EM-PP y no así en las formas EM-SP ($r=-0,38$; $p<0,084$) (12). En cuanto al volumen macular y la AV logMAR, Henderson et al encontraron correlación con ambas formas clínicas tanto con la forma EM-PP ($r=-0,57$; $p=0,004$) y con la forma EM-SP ($r=-0,43$; $p=0,043$) (12).

Trip et al demostraron una correlación lineal entre la diferencia interocular en la puntuación logMAR y el grosor de la CFNR (118). Costello et al también describieron esa correlación 6 meses después de presentar NO (119). En el estudio de Trip, se señaló

Introducción

que por cada reducción de 1 micra en el grosor de la CFNR existía un empeoramiento significativo de la AV logMAR de 0,01 (118).

En un grupo de pacientes con EM, unos con NO y otros sin NO, Spain et al encontraron una correlación lineal entre la AV logMAR y el grosor promedio de la CFNR medida con OCT ($\rho=-0,53$, $p<0,001$) que era consistente con los resultados de Siepman et al ($\rho=-0,56$, $p<0,01$) (120, 121).

Trip et al también han correlacionado la AV logMAR con los resultados obtenidos en la exploración con GDx, demostrando que el adelgazamiento de la CFNR en pacientes con NO detectado por GDx VCC se asociaba con un empeoramiento de la AV logMAR ($r=0,025$; $p=0,009$) (122).

Resultados similares fueron obtenidos para el optotipo decimal Japonés estándar (123).

La AV tras un episodio de NO se puede recuperar; hay estudios donde se documenta una mejoría de la AV aunque el grosor de la CFNR continúe disminuido. Así, Steel et al estudiaron 24 pacientes con NO desmielinizante, de los 31 ojos estudiados con NO, 23 ojos recuperaron una AV logMAR de 0,0 (6/6 Snellen) o mejor, pero 21 de los cuales presentaban disminución del espesor de la CFNR medida con polarimetría láser (124).

En pacientes con EM pueden presentarse síntomas visuales incluso en pacientes con AV normal y en los que no existe historia de NO (125).

1.4.2.- TEST DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y EM

Nuestro sistema visual codifica la mayor parte de lo que vemos más en base al contraste que a la resolución espacial. La sensibilidad al contraste es una prueba independiente de la función visual y muestra claramente por qué algunos pacientes con una buena agudeza nominal tienen dificultades visuales subjetivas. Una pequeña reducción en el contraste puede tener un efecto adverso en la lectura, la movilidad, la orientación y otras actividades visuales diarias (126).

Disponemos de varias pruebas clínicas de la sensibilidad al contraste, entre la que destaca el test de sensibilidad al contraste de Pelli-Robson, que fue desarrollado por el Dr. Pelli, de la Universidad de Siracusa en Nueva York (EE. UU.) y el Dr. J. Robson, de la Universidad de Cambridge (Inglaterra).

Fueron Balcer et al los primeros en sugerir la utilización de la medida de AV de bajo contraste con cartas de Sloan en pacientes con EM, en base a observar que utilizando este método con un contraste de 1,25%, se podía discriminar mejor el paciente con EM de los pacientes del grupo control que utilizando el optotipo ETDRS. Estos autores también utilizaron el test de Pelli-Robson demostrando también la capacidad de distinguir pacientes con EM de los sujetos control (127). Los resultados fueron confirmados en estudios posteriores (128, 129).

Fisher et al mostraron que por cada cambio de 1 línea en la AV de bajo contraste o en el test de sensibilidad al contraste, el grosor de la CFNR disminuye 4 μ m (117).

Una fuerte correlación entre la AV de bajo contraste y el grosor de la CFNR en ojos afectados por NO fue descrita en dos estudios: Zavery et al encontraron una correlación moderada y significativa ($r=0,54$, $p<0,001$) (111) y Frohman et al encontraron una correlación similar ($r^2=0,69$, $p=0,001$) (130).

Una correlación moderada entre el grosor de la CFNR y el test 2,5% ($r=0,39$, $p<0,001$) y 1,25% ($r=0,31$, $p<0,001$) fue señalada por Pulicken et al (14). En esta línea están los hallazgos de Spain et al utilizando las cartas de Sloan con un contraste de 1,25% ($r=-0,34$, $p=0,02$) (120).

Todas las letras en el test de Pelli-Robson son de un tamaño uniforme (sobre 20/680 equivalente Snellen a 1 metro); este test puede no capturar pérdidas selectivas de contraste en tamaños pequeños de letras como ha sido descrito en EM y otras enfermedades neurológicas (127).

1.4.3.- TEST DE VISIÓN CROMÁTICA Y EM

Las pruebas de panel, como son las pruebas del panel D-15 de Farnsworth y de 100 matices de Farnsworth-Munsell, son mucho más exactas en la clasificación de la deficiencia del color.

El panel D-15 de Farnsworth es una prueba mucho más rápida y cómoda para uso clínico que la de 100 matices de Farnsworth-Munsell, porque está formada sólo por una única caja de 15 tabletas coloreadas. Los matices están más saturados y abarcan todo el espectro, de modo que los pacientes confundirán los colores para los que tengan una percepción deficiente.

Los pacientes con deficiencias congénitas importantes de visión del color típicamente cometen errores que muestran un patrón de alteración rojo-verde muy preciso en el gráfico de puntuación, mientras que los que tienen enfermedades adquiridas del nervio óptico o de la retina muestran un patrón de errores irregular. Aunque a veces se ha afirmado que las enfermedades del nervio óptico habitualmente producen defectos del rojo-verde y las enfermedades retinianas defectos del azul-amarillo, esta distinción no es fiable (131).

En pacientes con EM la alteración de la visión cromática ocurre en la fase aguda del episodio de NO y a menudo persiste después de haberse recuperado la AV a la normalidad (132).

Los pacientes con NO desmielinizante presentan según los estudios publicados un predominio de alteración en el eje rojo-verde según las diferentes test de visión cromática utilizados: Farnsworth Munsell 100 hue test , Farnsworth D-15, test de Ishihara, Test de Hardy-Rand-Ritter (133, 134), Test de visión cromática de City University, Test de D-15 de Lanthony , aunque no siempre se encuentra ese predominio de alteración en el eje rojo-verde (135).

La percepción cromática suele estar alterada en la NO y a menudo presenta una desconexión con respecto a la AV, ya que la AV puede estar relativamente preservada, a la vez que la visión cromática se halla muy afectada. Por otra parte es muy infrecuente que un paciente con pérdida visual por NO mantenga una visión de los colores normal. En el ONTT, la prueba de Ishihara era anormal en el 88% de los ojos afectados y el test de Farnsworth- Munsell en el 94,5% (96).

1.4.4.- PERIMETRÍA ESTÁTICA COMPUTARIZADA Y EM

La EM puede producir cualquier tipo de defecto en el campo visual. Con anterioridad al ONTT se suponía que el escotoma central era la alteración característica de la NO, pero este estudio señaló que en los pacientes afectados puede apreciarse una amplia variedad de defectos del campo visual (104). En los 448 pacientes incluidos en el ONTT, el 48,2 % de los ojos presentaban una alteración difusa y el 51,8% defectos localizados, entre ellos defectos altitudinales y arciformes en el 20,1% de los ojos, escotomas centrales y cecocentrales en el 8,3% de los ojos y otros defectos en el 23,2%.

En general, los defectos del campo visual consecutivos a NO tienden a recuperarse y, de hecho, en la visita de seguimiento a los 6 meses, el 51% de los campos visuales no presentaban alteración y en la visita del primer año, el 55,9% de los campos previamente alterados eran normales (100).

Costello et al identificaron una asociación entre el grosor de la CFNR y la pérdida del campo visual a los 3-6 meses tras la NO (112). Noval et al describieron una asociación entre disminución del grosor de la CFNR y la pérdida del campo visual a los 1,5 y 3 meses después de la NO, pero no después de los 6 meses (114). El estudio de Costello corroboró los resultados del estudio previo de Trip, en donde se encontraba una correlación entre el grosor de la CFNR y la desviación media (DM) del campo visual (118). La disminución del grosor de la CFNR por debajo del umbral de $75\mu\text{m}$ se consideró un signo de mal pronóstico (136). Una correlación débil entre el grosor de la CFNR y la DM fue documentada también por otros autores (12, 110, 114, 121).

Cheng et al encontraron que la perimetría automática computarizada y la OCT presentaban una buena correlación a la hora de clasificar los ojos con NO como normales o anormales (113).

Trip et al encontraron que pacientes que presentaban disminución del grosor de la CFNR en el cuadrante temporal del OCT, no presentaban dicha alteración en la campimetría, la razón que documentaron fue que el programa 30.2 de Humphrey analiza menos puntos en los sectores nasal y temporal que en los sectores superior e inferior, que puede conducir a una alteración de los resultados por reducción del muestreo (118). Pueyo et al también afirmaron que la exploración con OCT podría permitir la detección de daños en la CFNR con una mayor sensibilidad que la perimetría estática computarizada (137).

1.4.5.- POTENCIALES EVOCADOS VISUALES Y EM

Los PE relacionados con estímulos se utilizan para la valoración de la función en algunas vías nerviosas (visual, acústica, somatosensitiva, motora). Proporcionan una medida fiable de desmielinización.

Los potenciales corticales evocados visualmente son una señal eléctrica generada por la corteza visual occipital en respuesta a la estimulación de la retina por destellos luminosos o por estímulos en patrón (típicamente en tablero de ajedrez o bandas alternantes en un monitor de televisión). La respuesta a muchas alternancias o destellos se registra y promedia. Se debe señalar que los potenciales evocados visuales (PEV) representan el punto final del proceso visual y, por tanto, puede reflejar una alteración en cualquier lugar, desde la retina hasta la corteza. Cualquier alteración de la vía visual puede traducirse en unos PEV anómalos (131).

En la práctica clínica habitual se obtienen básicamente los siguientes registros: los PEV estructurados con estimulación morfoscóptica o *pattern* (patrón), en los que el estímulo es un damero que alterna de blanco a negro con luminancia constante y los PEV tipo flash o con estimulación de LEDS (*Light-Emitting Diode* o diodo emisor de luz) en los que el estímulo es una fuente de luz (138).

Se prefiere la utilización de un estímulo en tablero de ajedrez cuando el ojo es corregible óptimamente, porque la corteza occipital es muy sensible a los bordes nítidos y al contraste, mientras que es relativamente insensible a la luz difusa.

Los PEV se caracterizan por dos picos negativos (N) y dos picos positivos (P), cuyas amplitudes y tiempos implícitos dependen del tamaño de las cuadrículas, el contraste y la frecuencia de alternancia del estímulo (131).

En los PEV tipo *pattern* obtenemos una onda trifásica con tres componentes: N75, P100 y N135. El tiempo de latencia del componente positivo es el que presenta menos variación tanto en un mismo individuo como interpoblacional y se consideran patológicas diferencias superiores a 10 ms. La amplitud es más variable aunque suele ser bastante similar entre los dos ojos del mismo sujeto. Es la técnica más utilizada ante las situaciones clínicas habituales (Figura 6) (138).

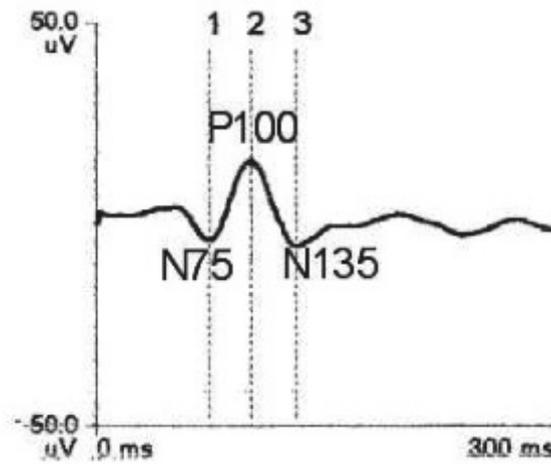


Figura 6: representación de la respuesta obtenida con el PEV tipo *pattern reversal*.

Los PEV tipo flash presentan gran variabilidad interindividual pero en un mismo sujeto son muy simétricos, además no dependen de la AV con lo que pueden ser de utilidad en pacientes poco colaboradores o en casos de opacidad de medios (139, 140).

La NO secundaria a enfermedad desmielinizante es la indicación principal del estudio mediante PEV tipo *pattern*. Se produce un retraso en la latencia de la onda P100 con alteraciones de la amplitud poco marcadas. Sin embargo en los estadios iniciales se observa una reducción marcada de la amplitud con menores cambios en la latencia, probablemente por reflejo del edema del nervio óptico que refleja lesión inflamatoria aguda, posteriormente existe una mejoría de la amplitud y un enlentecimiento de las latencias reflejando el proceso de desmielinización (141). El retraso de latencia no se correlaciona con la pérdida de AV y de hecho persiste una vez recuperada la visión; la pérdida visual se correlaciona mejor con las variaciones en la amplitud de la onda P100. También es útil en el diagnóstico de NO subclínicas en las que la afectación electrofisiológica precede al cuadro clínico.

La alteración de la latencia mejora lentamente tras la recuperación de la inflamación pero persiste cierto retraso en más de un 90% de los casos. En un estudio realizado por Brusa et al evaluaron a 12 pacientes que presentaron NO, los analizaron a los 6 meses y a los 3 años después de la NO, observando que la media de la latencia de la onda P100 se había reducido una media de 11 milisegundos (ms) para los PEV con estimulación morfoscópica, lo que se cree que refleja un proceso de remielinización que reduce la vulnerabilidad de los axones desmielinizados a una degeneración permanente

Introducción

(142). Brusa posteriormente confirmaría que la mayor reducción de la latencia ocurre durante el primer año (6-7-ms). Esta reducción se acompaña de una mejoría leve funcional (AV y sensibilidad al contraste) durante el primer año. Durante el segundo año no se apreció mejoría o fue mínima (143).

Los tratamientos también pueden hacer que los PEV mejoren, así recientemente se ha publicado un estudio en donde 44 pacientes con EM-RR que se encontraban a tratamiento con natalizumab, presentaron mejoría de los PEV en el 33% al año del tratamiento (144).

Los PEV han demostrado una sensibilidad mayor que la RM en el diagnóstico de NO antiguas, con lo que es de gran utilidad en el diagnóstico de EM (139).

Los criterios diagnósticos de Poser utilizaban los PE de cualquier modalidad relacionados con el estímulo como evidencia paraclínica para el diagnóstico de EM definitiva (59). Los criterios diagnósticos de McDonald, utilizan los PEV (145).

Los PEV pueden proporcionar información suplementaria a la exploración clínica para poner de manifiesto una segunda lesión, siempre que, en caso de un único brote, éste no fuera una alteración visual del mismo ojo en el que aparece el PEV alterado. Los PEV son de utilidad fundamentalmente en los pacientes con escasas anomalías en la RM o en pacientes con hallazgos patológicos en la RM que no satisfacen los criterios de diagnóstico de RM.

1.5.- ESTUDIO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

1.5.1.- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y EM

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica diagnóstica no invasiva de gran precisión que proporciona imágenes de cortes transversales de la retina con una resolución axial de menos de 10 micras (μm). Esta resolución es mayor que en cualquier otra técnica de diagnóstico por imagen in vivo del ser humano (ecografía, radiología, TC, RM). Así, permite la obtención de imágenes de alta resolución de la estructura retiniana; la resolución de la OCT es casi similar a la de las técnicas ópticas clásicas de estudio histológico.

La OCT se ha convertido en una prueba de imagen altamente sensible e interesante para estudio de la neurodegeneración en la EM (146, 147). La cuantificación del grosor de la CFNR tiene un potencial como ventana para diagnosticar y monitorizar la neurodegeneración. Los cambios en la estructura de la CFNR representan daño axonal. En contraste con la RM, la OCT nos permite medir lesión tisular y observar cambios en la integridad axonal.

La pérdida de la función visual es un signo habitualmente presente en pacientes con EM y puede ser causado por NO. La función visual está afectada en pacientes con EM de muchos años de evolución y la pérdida de visión es la segunda causa más importante de déficit que reduce la calidad de vida. La pérdida axonal, en contraste con la desmielinización, es no reversible y por lo tanto es una importante causa de discapacidad sostenida. Es necesario un instrumento validado para monitorizar la pérdida axonal (146, 147). Con la OCT se pueden detectar cambios en los axones que son permanentes (117, 118).

Con la invención del oftalmoscopio en 1851 por Helmholtz, la detección de la atrofia del nervio óptico in vivo era técnicamente posible. En 1879, Gowers describió la pérdida sectorial de la CFNR en una mujer con sífilis. En 1921, Bachmann describió un paciente de 28 años de edad con pérdida súbita de visión en un ojo debido a una oclusión de arteria central de la retina, dos meses después del evento vascular documentó la presencia de pérdida axonal que llegaba a ser visible como degeneración de los bultos de mielina de los axones retinianos; durante los siguientes dos meses se

Introducción

completó la atrofia óptica y la pérdida de mielina observada en el examen del fondo de ojo (148). En 1974, Frisen and Hoyt describieron cambios cualitativos en la CFNR en pacientes con EM (8).

La técnica de OCT fue introducida en 1991 por Huang (149) pero el primer uso de la OCT en EM fue documentado por Parisi et al en 1999. Este grupo evaluó a 14 pacientes con EM e historia de NO con buena recuperación de AV. A pesar de esta recuperación, los investigadores documentaron un 46% de reducción del grosor de la CFNR en los ojos afectados y un 28% de reducción en los ojos no afectados en comparación con los ojos de los pacientes sanos (150). En adición a esto cabe mencionar que los estudios postmortem muestran una evidencia de adelgazamiento de la CFNR (151).

En pacientes con NO, existe una pérdida de grosor de la CFNR entre 5-40 μ m, con un promedio de 10-20 μ m. Esta pérdida fue estadísticamente significativa, en comparación con el grupo control, en todos los estudios realizados que utilizaban OCT de dominio de tiempo o *time domain* (OCT-TD), concretamente OCT Stratus y de dominio espectral o *spectral domain* (OCT-SD) como es el caso del OCT Cirrus.

También, se observó una disminución del grosor de la CFNR en pacientes con EM sin episodio de NO, así en un metaanálisis recientemente publicado en 2010, se observó que la disminución media estimada de CFNR en pacientes con EM sin episodio de NO comparada con el grupo control fue de -7,08 μ m, dato menor que la estimación entre el grupo de NO frente al grupo control que fue de -20,38 μ m (148).

1.5.2.- POLARIMETRÍA LÁSER (GDx) Y EM

La polarimetría de barrido láser permite obtener imágenes de la retina y medir el espesor de la CFNR basándose en las propiedades polarizantes de la misma. Esta tecnología fue introducida en la práctica clínica en el año 1993. El primer modelo comercial fue el GDx *Nerve Fiber Analyzer* (*Diagnostic Technologies*, San Diego, CA), provisto de un compensador corneal fijo (FCC) (152). En el año 2002 se desarrolló el segundo modelo (GDx VCC, *Carl Zeiss Meditec*, Dublin, CA), con un compensador corneal variable (VCC). Desde el año 2006, hay publicados estudios con el modelo GDx ECC (*enhanced corneal compensation Carl Zeiss Meditec*, Dublin, CA) que presenta una mayor sensibilidad que los anteriores (152-154). La exploración con GDx estima el espesor de la CFNR midiendo el retardo en el haz de un láser polarizado, inducido por los microtúbulos birrefringentes de los axones de las células ganglionares (155).

Estudios comparativos entre la exploración con *GDx VCC* o con *GDx ECC* muestran que este último tiene una correlación significativamente más fuerte con la OCT y que mejora la correspondencia con los defectos del campo visual (156).

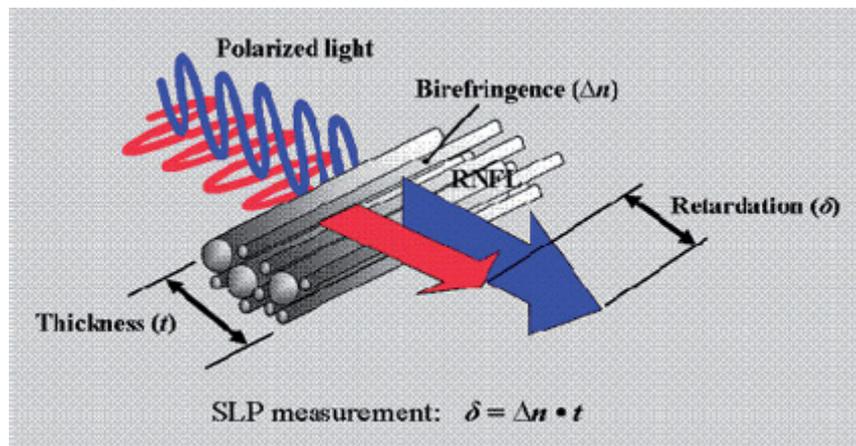


Figura 7: el retraso es proporcional a la birrefringencia de la CFNR y al espesor de la CFNR.

Este instrumento se ha utilizado principalmente para estudiar la CFNR de pacientes glaucomatosos, hipertensos oculares y controles (157). Según estudios comparativos con otras tecnologías de análisis de la CFNR, la polarimetría láser ofrece

Introducción

resultados similares o superiores a otros instrumentos como la OCT y el HRT (158).

En una búsqueda en el PUBMED de los términos GDx y *multiple sclerosis* se encuentran 14 referencias, todos los estudios salvo uno, fueron realizados con el GDx VCC.

Tanto las exploraciones con GDx como con OCT muestran adelgazamiento de la CFNR en ojos de pacientes con EM que a su vez presentan una buena correlación con la función visual (111). Las medidas del grosor de la CFNR obtenidas con GDx y OCT son proporcionales pero difieren en la magnitud, el GDx (utiliza micras polarimétricas) siendo aproximadamente 0,55 veces las de la OCT (en micras) en los mismos ojos (111).

Banks et al observaron que todos los valores hallados en la exploración con GDx estaban significativamente disminuidos en pacientes con atrofia del nervio óptico, pero no estaban incrementados en pacientes con edema de disco óptico (159). Esto es debido a que la polarimetría se basa en la cuantificación de la capacidad polarizante de la CFNR y no mide directamente su espesor. Así el incremento de grosor en los pacientes con edema de la cabeza del nervio óptico se debe fundamentalmente a exudación intracitoplasmática de los axones de las células ganglionares y no a un incremento de microtúbulos o neurofilamentos que contribuyen a la birrefringencia de la CFNR. Por otro lado los pacientes con atrofia óptica de células ganglionares presentan menos axones y menor número de microtúbulos y otras estructuras que contribuyen a la birrefringencia de la CFNR (159).

Steel et al en 1998, fue el primero en señalar que la polarimetría láser podía proporcionar una medida cuantitativa de la disminución de espesor de CFNR posteriormente a una NO desmielinizante. Estudiaron 31 ojos encontrando anormalidad en 29 de los ojos estudiados (94%) (124).

Trip et al en el año 2010, señalaron que la reducción de grosor de la CFNR en pacientes que tuvieron NO fue asociada significativamente con empeoramiento de la AV logMAR, la DM en el campo visual y la visión cromática. También encontraron correlación significativa con la las amplitudes de los PEV (122).

En cuanto a la comparación con OCT, Pueyo et al mostraron que la exploración con GDx VCC es similar en precisión que la OCT y sus medidas se correlacionan bien unas con otras, incluso en aquellos pacientes con defectos subclínicos. Encontraron correlación entre los resultados obtenidos mediante GDx y OCT ($r=0,60$; $p<0,005$)

(110, 137). Zavery et al también encontraron una correlación moderada ($r=0,67$; $p<0,001$) (111).

Quelly et al realizaron un estudio comparativo entre los resultados obtenidos en la exploración con OCT y con GDx VCC en pacientes con EM. La concordancia entre los valores obtenidos en la exploración con OCT y GDx VCC oscilo entre 69-90% en ojos con NO y entre 52-91% en ojos sin NO (160).

Siepmann et al realizaron un estudio comparando la exploración del nervio óptico con GDx ECC y con OCT Stratus evaluando el grosor de la CFNR en diferentes subgrupos de EM. Los resultados de OCT y GDx ECC se correlacionaron de forma moderada ($r=0,73$; $p<0,01$) (121).

Frohman et al estudiaron la relación entre el grosor de la CFNR medido con OCT y con GDx VCC y las medidas obtenidas del nervio óptico y cerebro en la RM. Encontraron que existía una fuerte intercorrelación entre espesor de la CFNR obtenida al realizar una exploración con OCT y con GDx ($r=0,88$, $p<0,001$) (130).

Sin embargo también existen estudios que consideran que la exploración con GDx es menos precisa que la OCT para detectar cambios en ojos con NO y bandas de atrofia en el nervio óptico, ya que según algún autor la exploración con GDx es menos sensible en detectar pérdidas de grosor de la CFNR en los cuadrantes nasal y temporal (153). Della et al en su estudio concluyeron que el estudio con GDx era menos preciso que la perimetría estática computarizada y los PEV para detectar anomalías en ojos de pacientes con EM (161). Sin embargo, Iester et al señalaron que los valores obtenidos con GDx presentan una buena correlación con las alteraciones encontradas en los PEV (162).

1.6.- RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) Y EM

Actualmente la RM es una prueba segura, sin efectos secundarios, reproducible y accesible en nuestro sistema sanitario.

En la RM, la generación de imágenes depende de las propiedades físicas de los tejidos blandos. Tras una secuencia de pulsos de radiofrecuencia, la velocidad de relajación se corresponderá con las propiedades magnéticas específicas del tejido, lo que da lugar a señales específicas para cada tejido. Variando los pulsos repetidos de radiofrecuencia y el tiempo de registro de señal, se obtienen diferentes tipos de imágenes.

Las imágenes de RM suelen clasificarse como ponderadas en T1 o en T2. Cada tejido posee sus propios tiempos de relajación T1 y T2 característicos que dependen de la combinación de la cantidad de agua presente y de su estado de unión con el tejido. Las imágenes ponderadas en T1 son óptimas para mostrar la anatomía. Las imágenes ponderadas en T2 son las más sensibles a cambios tisulares inflamatorios, isquémicos o neoplásicos.

Las señales tisulares muy intensas (la grasa en las imágenes ponderadas en T1 y LCR o el vítreo en las ponderadas en T2) pueden ocultar pequeñas anomalías de señal de los tejidos vecinos. La técnica de recuperación de inversión con atenuación de líquido (FLAIR), proporciona imágenes ponderadas en T2 sin la hiperseñal del LCR, lo que la hace ideal para observar los cambios de la sustancia blanca periventricular en procesos desmielinizantes. La inyección de Gd, un agente paramagnético que atraviesa la BHE alterada, cambia las características de la señal. La captación de Gd se produce por la rotura de la BHE debida a la inflamación. El grado de captación depende de la dosis de Gd y la extensión de la disfunción de la BHE (94).

La RM en la EM permite descartar otras enfermedades, evidenciar lesiones desmielinizantes no sospechadas clínicamente, determinar en un solo estudio los criterios de diseminación espacial (presencia de más de una lesión) y temporal (el estudio ponderado en T1 con Gd evidencia que algunas lesiones son agudas, las captantes y otras más antiguas), monitorizar la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos y avanzar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad, mostrando que la actividad por RM antecede a los síntomas clínicos y que la actividad por RM es de 5-20 veces más frecuente que los brotes clínicos (163).

Introducción

La RM con secuencias de T2, FLAIR, T1 y T1 con Gd constituye la prueba neurorradiológica de elección para la EM. La RM es especialmente sensible para identificar placas en la sustancia blanca del SNC y bastante superior a la TC para visualizar la fosa posterior y la médula espinal.

La RM muestra lesiones múltiples en el 85-95% de los pacientes con EMCD y en el 66-76% de los pacientes con sospecha de EM. Aunque las anomalías observadas en la RM no son específicas de EM, las lesiones multifocales periventriculares y ovoides son muy típicas de esta enfermedad.

Las lesiones que aparecen en T2 expresan un aumento de agua tisular, su sustrato patológico es heterogéneo y varían en función de su fase evolutiva. Las lesiones hiperintensas en T2 tanto en el cerebro como en la médula son útiles en el diagnóstico de la EM y pueden proporcionar una evaluación longitudinal de las alteraciones patológicas en los ensayos de tratamiento. Sin embargo estas lesiones no son específicas de los cambios patológicos de la EM. Por otro lado, la ausencia de estas lesiones no se corresponde necesariamente con la ausencia de patología, ya que zonas que parecen normales en la RM pueden padecer la enfermedad microscópicamente (68).

Las regiones hipointensas en las imágenes postcontraste en T1 (agujeros negros) reflejan el grado de lesión axonal y destrucción tisular, son también un marcador de enfermedad progresiva. Las lesiones de los nervios ópticos en pacientes con NO sintomática se visualizan mejor con RM con técnica de supresión de grasa e infusión de Gd (164).

Las lesiones vistas con RM pueden fluctuar en el tiempo. La actividad de la enfermedad se mide por el número y volumen de lesiones que captan Gd-DPTA o por la aparición de nuevas lesiones en T2.

La lesión aguda desmielinizante se muestra en RM como una lesión hiperintensa en las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR, a menudo con un halo de menor intensidad de señal que sugiere la presencia de edema perilesional, y que muestra realce periférico en secuencias T1 tras la administración de gadolinio. Esta lesión “brilla” en los estudios de difusión, mientras que en las secuencias T1 se puede manifestar como una lesión hipointensa (falso agujero negro), que expresa el edema intralesional. Sólo un 30% de las lesiones agudas dejarán un verdadero agujero negro. La lesión crónica también aparece hiperintensa en secuencias T2, con morfología ovalada o confluyente, que representa la pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y pérdida axonal. Puede

observarse hipointensa en T1, siendo el verdadero agujero negro y no mostrando captación de contraste (73).

Era inevitable la creciente influencia de la RM en el estudio y diagnóstico de la EM lo cual derivó en un modificación por McDonald et al de los criterios de Poser, siendo publicados como los “criterios diagnósticos de McDonald et al”(145).

Con los nuevos criterios la presencia de lesiones captantes y no captantes ya demuestra diseminación temporal. La diseminación espacial se demuestra con 2 o más lesiones en 2 o más localizaciones características (76).

Clásicamente, la EM se ha descrito como una enfermedad exclusiva de la sustancia blanca. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que junto con el daño de la mielina también hay un importante daño neuroaxonal y daño de la sustancia gris cerebral (2, 3). Esto se ha demostrado mediante RM cerebral y posteriormente confirmado mediante estudios histopatológicos, así estos trabajos han dado origen a los pilares de la hipótesis neurodegenerativa como factor determinante de la progresión de la enfermedad y la discapacidad en pacientes afectados (16).

ATROFIA CEREBRAL

Diversos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con EM presentan distintos grados de atrofia cerebral (global o regional). La pérdida axonal en las lesiones, así como la reducción del diámetro axonal como consecuencia de la desmielinización, son dos de los principales procesos patológicos responsables de la atrofia. Además, el daño microscópico detectado en la sustancia blanca de apariencia normal puede ser asimismo responsable de la atrofia presente en la EM. La medición de la atrofia cerebral es un proceso fundamental que permite tomar conocimiento del daño del parénquima cerebral (16, 165).

Existen estudios que han demostrado que la atrofia en la EM se produce a principios del curso de la enfermedad y está presente en un gran número de pacientes con EM-RR (68). Pacientes con EM-RR que sólo tienen discapacidad física leve sufren continua pérdida de volumen cerebral. Bermel et al corroboraron que la atrofia no se encuentra sólo en las etapas tardías de la enfermedad (166).

Recientemente en un estudio realizado sobre población latinoamericana se observó que la atrofia precoz identificada en pacientes con SDA se apreciaba principalmente en la sustancia gris con poca actividad inflamatoria desmielinizante

Introducción

sobre la sustancia blanca (17, 165). Sin embargo existen estudios que señalan lo contrario, Kallenbach et al realizaron un estudio en 60 pacientes con NO como único síntoma de presentación. No encontraron la presencia de atrofia en el cerebro, indicando que la atrofia requiere de tiempo para evolucionar e indica la complejidad de la relación entre las medidas estructurales locales y generales (167).

La combinación de las lesiones cerebrales en la RM y las medidas de atrofia pueden predecir la progresión clínica en pacientes con EM (168).

Las medidas de atrofia que se han usado son estimaciones o mediciones directas del volumen cerebral, total o diferenciando sustancia gris y blanca, o del volumen ventricular, así como diferentes medidas lineales y de superficie como, por ejemplo, medidas lineales del ancho del cerebro, superficie del cuerpo calloso, ancho del tercer ventrículo.

Los datos reunidos hasta el momento ponen de manifiesto que en la EM se produce una pérdida significativa de tejido cerebral, siendo esta pérdida más prominente en los pacientes con curso secundariamente progresivo. La atrofia cerebral no afecta sólo a la sustancia blanca, de hecho es difícil a veces apreciar pérdida de volumen en sustancia blanca, sino también a la sustancia gris. Los estudios regionales señalan que la atrofia cortical es difusa, aunque se observa una mayor afectación en la corteza frontal y temporal. Diversas estructuras subcorticales presentan también atrofia como, por ejemplo, el tálamo, ganglios basales y el hipocampo. Se ha observado también atrofia en el cuerpo calloso y el cerebelo (68).

Las mediciones de atrofia cerebral se perfilan como sensibles marcadores para los ensayos terapéuticos en la EM. Para realizar estas mediciones se han propuesto diferentes métodos que podemos diferenciar en función de la cantidad de intervención que requieran por parte del investigador en: manuales, semiautomáticos y automáticos. Los métodos automatizados tienen la ventaja potencial de la eficiencia y reproducibilidad y los métodos semiautomáticos pueden conducir a una mayor precisión debido a la entrada del operador (169). En el contexto clínico de rutina de atención a los pacientes a veces no es posible poder acceder a este tipo de metodología. Sería deseable poder contar con otros métodos que nos permitieran identificar y estratificar rápidamente la atrofia cerebral en pacientes con EM.

Existen otros métodos de análisis de la atrofia como son las medidas lineales de la atrofia cerebral; entre ellos se puede citar el índice bifrontal, el índice bicaudado (IB),

el índice del III ventrículo. Si bien se desconoce cual es el mejor método para medir atrofia en pacientes con EM.

El IB es la distancia mínima entre los núcleos caudados medido en la secuencia FLAIR, dividido por el ancho del cerebro a lo largo de la misma línea. Brickman et al sugirieron que el IB es un índice fiable y válido de atrofia cerebral (170), que se incrementa con el envejecimiento (171). El IB es un índice cuantitativo que se obtiene de los cortes axiales en RM y se observó que estaba incrementado en los pacientes con EM y esta más estrechamente asociado a alteraciones cognitivas que otros marcadores indirectos de atrofia cerebral (166). Este hallazgo está en la misma línea que los datos obtenidos en un estudio con tomografía de emisión de positrones (PET) en los cuales se mostró un hipometabolismo en áreas corticales y subcorticales en pacientes con EM que se correlacionó con áreas de atrofia (172).

El IB ha sido utilizado en diferentes patologías como son la enfermedad de Huntington, trastornos obsesivo-compulsivos, autismo, esquizofrenia, discinesias, alcoholismo, demencia, síndrome de Down (173), Alzheimer (170).

Mamere et al, en 2009, también encontraron que existía una dilatación ventricular secundaria a atrofia subcortical debido a daño axonal en pacientes que habían sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE) con un aumento de la relación ventrículo a cerebro (índices bifrontal e IB) (174).

VALOR PRONÓSTICO DE LA RM

La RM presenta valor pronóstico en la monitorización de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. La mayoría de las nuevas lesiones en la RM son clínicamente silentes. Por cada brote clínico, un paciente con EM-RR presenta 5-10 lesiones silentes en RM. El único factor que en diferentes estudios predijo la aparición de un brote fue la presencia de una lesión captante de Gd; así, en un trabajo prospectivo con 68 pacientes, de 33 pacientes que no tenían lesiones captantes, el 39% no presentaron brotes durante los 6 meses de seguimiento, mientras que el 65% de los 35 pacientes que tenían una o más lesiones captantes presentaron un brote en los 6 meses siguientes (175).

Diferentes estudios han comprobado que los hallazgos de la RM inicial tienen valor pronóstico sobre el grado de discapacidad a largo plazo. Así, la discapacidad a los 5 años se correlaciona con el número de lesiones T2 y con el número de nuevas lesiones en T2 en el primer año. La presencia de 2 o más lesiones infratentoriales también

Introducción

mostró algún valor predictivo para alcanzar una discapacidad mayor o igual a 3,0 de EDSS a los 8 años (176, 177).

La probabilidad de conversión a EMCD es mucho mayor y se produce en menos tiempo en los pacientes con un SDA y alteraciones en la RM inicial que cumplen 3 ó 4 criterios de Barkhof-Tintoré (176, 178) pero hay que señalar que una RM inicial normal no elimina el riesgo de padecer EM, puesto que un 20-30% de estos pacientes pueden convertirse a EM en un período más prolongado.

Criterios de Barkhof y Tintoré
<ul style="list-style-type: none">• Presencia de 1 lesión que capte gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 en caso de que ninguna capte gadolinio.• 1 o más lesiones infratentoriales.• 1 o más lesiones yuxtacorticales.• 3 o más lesiones periventriculares.

Tabla 5 : criterios de Barkhof y Tintoré.

2. HIPÓTESIS

La EM es una enfermedad inflamatoria-desmielinizante del SNC que produce daño axonal ya desde sus primeros estadios. El daño axonal se refleja en la carga lesional y la atrofia en los estudios de RM cerebral y en la discapacidad irreversible del cuadro clínico.

El nervio óptico, conformado en su formación inicial por la CFNR, se considera funcional y estructuralmente una parte del SNC. La introducción de técnicas como la OCT y la polarimetría láser nos permiten detectar cambios estructurales en el nervio óptico y estimar con gran precisión el grosor de la CFNR. Los episodios de NO disminuyen el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y que el efecto de la NO puede enmascarar cambios más sutiles causados por un daño axonal asintomático en ojos de pacientes con EM.

La hipótesis principal de nuestro trabajo se resume en lo siguiente: en los pacientes con esclerosis múltiple, el posible daño estructural de la capa de fibras nerviosas de la retina y su correspondiente alteración de la función visual sería un reflejo del daño del SNC y por lo tanto se correlacionaría con las alteraciones de la RM y la discapacidad.

3. OBJETIVOS

Para corroborar la hipótesis se estudiarán en una población de pacientes con EM y en un grupo control las alteraciones estructurales de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y las alteraciones de la función visual y se compararán con los datos aportados por la RM y la escala de discapacidad. Por lo tanto como objetivos de la presente Tesis Doctoral nos planteamos:

1. Estimar comparativamente el valor de tres técnicas(OCT Cirrus, OCT Stratus y GDx VCC) que miden el espesor de la CFNR en una población de pacientes con EM y en un grupo control
2. Estudiar distintos parámetros de función visual (AV, sensibilidad al contraste, visión cromática, perimetría estática computarizada y potenciales evocados visuales) en una población de pacientes con EM y en un grupo control de sujetos sanos.
3. Correlacionar los hallazgos de las exploraciones oftalmológicas citadas con diferentes variables clínicas (tiempo de evolución, forma evolutiva de EM, antecedentes de neuritis óptica, discapacidad).
4. Correlacionar además los hallazgos de las exploraciones oftalmológicas con los datos que aporta la neuroimagen (RM): atrofia cerebral, carga lesional en T1 y en T2, captación de Gd y presencia de lesiones infratentoriales.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1.- PACIENTES

Este estudio se trata de un estudio tanto prospectivo como retrospectivo de una serie de pacientes remitidos al Servicio de Oftalmología desde la Unidad de Neuroinmunología y EM del Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

Los pacientes y los controles libres de enfermedad fueron invitados a participar en el estudio desde el 1 de enero de 2010 hasta 31 de mayo de 2011.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y voluntarios del grupo control previamente a entrar en el estudio.

Nuestro estudio incluyó a 96 pacientes con diferentes formas clínicas de EM: SDA, pacientes con EM-RR, EM-PP y EM-SP.

Se reclutaron 59 personas de la misma edad y sexo sanas desde el punto de vista ocular y sistémico como grupo control.

A todos los pacientes se les realizó un examen completo tanto oftalmológico como neurológico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Como criterios de exclusión se utilizaron los siguientes:

-Pacientes con patologías oftalmológicas que reducen el grosor de la CFNR como glaucoma, neuropatía óptica isquémica anterior y enfermedades congénitas del nervio óptico.

-Pacientes con patologías que causan pérdida de AV (patologías corneales, cataratas u otras opacidades de medios, patologías retinianas).

-Pacientes con un nistagmo importante que imposibilita la realización de las exploraciones y pruebas diagnósticas.

-Pacientes con un error refractivo > 6 dioptrías de equivalente esférico o 3 dioptrías de astigmatismo (179, 180).

-Pacientes con una presión intraocular (PIO) > 21 mm de Hg.

-Pacientes con historia de NO en los 6 meses previos. No se incluyeron pacientes con historia de NO en los 6 meses previos al comienzo del estudio para minimizar el efecto del edema de papila y edema de la CFNR asociado con la NO aguda.

Material y método

Se excluyeron ocho pacientes, dos por presentar miopía magna, un paciente presentaba nistagmo e imposibilitaba la realización de las pruebas diagnósticas, uno que era ambliope y presentaba glaucoma, tres pacientes que presentaron cataratas y un paciente con sospecha de SDA que fue finalmente diagnosticado de patología cerebrovascular. Dentro de estos ocho pacientes se encontraban los dos únicos pacientes con la forma primaria progresiva que tuvieron que ser excluidos.

4.2.- EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

Se realizó un estudio de diferentes variables neurológicas, preguntando a cada paciente y realizando una búsqueda de información en las historias clínicas. Entre las variables estudiadas se encontraron:

- Género de los pacientes afectados.
- Edad de inicio de la patología.
- Presencia o ausencia de antecedentes familiares de EM.
- Presencia o ausencia de neuritis óptica (NO). Como ya se mencionó no se incluyeron pacientes con historia de NO en los 6 meses previos al comienzo del estudio.
- Duración de la enfermedad.
- Valoración del número de brotes que presentó el paciente,
- Intervalo entre el primer y segundo brote.
- Características del primer brote, se clasificó según fuese la afectación de características motoras-eferentes, sensitivo-aferente, de tronco, cerebelo, NO, medular.
- Forma clínica de EM, el paciente acude ya clasificado desde el Servicio de Neurología del CHUS. Los pacientes se clasificaron según su forma clínica en SDA, EM-RR, EM-PP y EM-SP.
- Tratamiento.

Se realizó la valoración de la discapacidad de los pacientes por medio de la escala EDSS (71). Esta valoración fue realizada por el Servicio de Neurología del CHUS. El estado del paciente recibe una puntuación entre 0 (exploración normal) y 10 (fallecido por EM), con intervalos de 0,5 puntos a partir de 1 punto. Es una escala ordinal derivada de la exploración neurológica de 8 sistemas funcionales (visual, afectación del tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebeloso-vestibular, vesicoesfinteriano y sexual, intestinal y mental).

4.3.- EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL

4.3.1.- AGUDEZA VISUAL (AV)

La agudeza visual (AV) se determinó utilizando la escala logMAR (logaritmo del mínimo ángulo de resolución). El Mínimo ángulo de resolución expresa la AV en minutos de arco indicando el tamaño angular del mínimo detalle que se es capaz de resolver en el optotipo. Para determinar dicha AV se empleó el optotipo utilizado en el ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Este optotipo esta formado por 14 líneas de 5 letras cada una, con una dificultad igual y una progresión geométrica del tamaño de la letra (y de este modo una progresión aritmética del logaritmo del mínimo de resolución) de línea a línea. Es necesaria una distancia de 4 metros entre los ojos del paciente y el optotipo. Los pacientes que tuvieron una AV corregida a 4 metros peor que 20/200 en equivalente Snellen fueron evaluados a 1 metro. La AV fue tomada para cada ojo por separado usando el cartón 1 para el ojo derecho y el cartón 2 para el ojo izquierdo (los cartones presentan diferente secuencia de letras). Si un ojo tenía peor AV se comenzó por este y se siguió por el ojo con mejor AV. La AV en unidades logMAR en el optotipo ETDRS oscila desde 1 unidad logMAR (equivalente a 20/200 en AV Snellen) hasta -0,3 unidades de logMAR (equivalente a 20/10 en AV Snellen).



Figura 8: optotipo ETDRS.

4.3.2.- TEST DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE DE PELLI-ROBSON

El test de sensibilidad al contraste de Pelli-Robson es un cartón de 97x82 cm situado a 1 metro de los ojos del paciente. Cada cartón consiste en 16 tripletes de letras de 4,9x4,9 cm. (tamaño de letra 20/100) con diferente secuencia de letras. A 1 metro de distancia, las letras pueden ser vistas por un paciente con AV de 20/675 o mejor. Cada triplete de letras tiene el mismo contraste. De manera sucesiva el contraste va disminuyendo en cada triplete de letras por un factor de 0,15 unidades de logaritmo. Los rangos del cartón van desde un contraste del 96% en la parte superior izquierda hasta un 1% en el triplete inferior derecho.

Se realizó el test de la sensibilidad después de llevar a cabo la refracción y el test de la AV. A la corrección óptica del paciente se le añadió +0,75 dioptrías esféricas porque el test se realizó a 1 metro de distancia.

La sensibilidad al contraste se define como el menor nivel de contraste (el triplete más tenue) en el que un paciente lee correctamente dos o tres letras.



Figura 9: test de sensibilidad al contraste de Pelli-Robson.

4.3.3.- TEST DE VISIÓN CROMÁTICA

El test de visión cromática que se utilizó fue el panel D-15 de Farnsworth que está formado por una caja de 15 tabletas coloreadas. Los matices abarcan todo el espectro, de modo que los pacientes confundirán los colores para los que tengan una percepción deficiente. Se pide al paciente que organice las tabletas de forma secuencial y los errores se pueden representar muy rápidamente en un sencillo diagrama circular para definir la naturaleza de la deficiencia del color.



Figura 10: test de Farnsworth D-15.

El panel D-15 de Farnsworth puede tener una valoración tanto cualitativa como cuantitativa. La valoración cualitativa se basa en la disposición de los errores cometidos según los ejes representados en el diagrama (181).

La interpretación cuantitativa se basa en el cálculo del *Total colour difference score* (TCDS) y del *Colour Confusion Index* (CCI) definidos por Bowman KJ et al (181). Este método está basado en el cálculo de la suma de las diferencias cromáticas de las pastillas adyacentes según el orden obtenido por el sujeto explorado.

El TCDS es una información cuantitativa acerca del número y del tipo de transposiciones hechas por el examinado: A mayor TCDS mayor alteración. El CCI no es más que el cociente TCDS examinado/TCDS ideal. Un CCI igual a 1 sería normal, mientras que un CCI superior a 1 sería representativo de alteración (181).

4.3.4.- PERIMETRÍA ESTÁTICA COMPUTARIZADA

Se le realizó a los pacientes con EM una campimetría utilizando la estrategia 30.2 SITA-Standard (*Swedish Interactive Thresholding Algorithm*) con estímulo III, con el analizador de campo II Humphrey modelo 745i (Carl Zeiss Ophthalmic Systems Inc, Humphrey Division, Dublín, CA)

En cuanto al análisis cualitativo de las campimetrías, se ha utilizado la clasificación que emplearon en el estudio ONTT (*Optic Neuritis Treatment Trial*) para clasificar los campos visuales de las personas con NO. Los defectos del campo visual se clasificaron en:

-Defectos difusos. La pérdida difusa del CV sucede cuando todo el campo visual se deprime uniformemente.

-Defectos localizados que incluían los defectos altitudinales y escotomas arciformes, centrales y cecocentrales, escalones nasales, cuadrantanopsias, aumento de la mancha ciega y otros recogidos en la clasificación del ONTT.

Se recogió para realizar un análisis cuantitativo la desviación media (DM) y la desviación media estándar (DSM) de cada campo visual realizado.

4.3.5.- POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (PEV)

Los PEV se realizaron en el Servicio de Neurofisiología del CHUS. Para la realización de la prueba con estimulación morfoscópica se utilizó el *Nicolet 2015 visual stimulator* y para su registro se utilizó un equipo con unidad central *Nicolet Viking IVD*.

En cuanto a los parámetros de registro, señalar que el registro se realizó procesando 250 milisegundos (ms) de electroencefalograma (EEG) postestímulo, utilizando una amplificación con sensibilidad de 20 microvoltios y unos filtros de frecuencia 0,5-100 Hertzios (Hz). Se utilizó una frecuencia de estimulación de 1 estímulo/segundo.

En la estimulación morfoscópica se utiliza un damero de pantalla completa de 8 cuadrados de ancho (28 cm) y 6 cuadrados de alto (21 cm), de color blanco y negro. El paciente debe estar a 1 metro de distancia y debe realizar fijación de la visión al centro de la pantalla.

Como parámetros de normalidad para la latencia de la onda P100, se consideraron normales las situadas entre 89-110 ms. Se han utilizado como valores del grupo control, los valores normales validados del Servicio de Neurofisiología.

Para la clasificación cualitativa de los PEV con estimulación morfoscópica se realizó una clasificación de los PEV según la afectación detectada, clasificándolos en:

- 0: Normal.
- 1: Alteración morfología.
- 2: Aumento de la latencia de la onda P100 entre 110 y 117 ms.
- 3: Aumento de la latencia de la onda P100 entre 118 y 130 ms.
- 4: Aumento de la latencia de la onda P100 mayor de 130 ms.
- 5: Disminución de la amplitud.
- 6: Disminución de la amplitud y aumento de la latencia.
- 7: Ausencia de respuesta, patrón desorganizado.

4.4.- ESTUDIO DE LA CAPA DE FIBRAS DEL NERVIÓ ÓPTICO

4.4.1.- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

Las exploraciones de OCT fueron realizadas con dos modelos diferentes de OCT, el OCT Stratus Modelo 3000 (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA) y el OCT HD-OCT Modelo 4000 (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA), de ahora en adelante nos referiremos a ellos como OCT Cirrus y OCT Stratus.

4.4.1.1.- DIFERENCIAS ENTRE OCT STRATUS Y OCT CIRRUS

El OCT Stratus está basado en la tecnología de dominio temporal (TD-OCT) en la que un espejo de referencia en el interferómetro se mueve para coincidir con el retraso que sufre la señal de la muestra en las diferentes capas de la retina, la velocidad de obtención de las imágenes está limitada por la velocidad de oscilación del espejo de referencia. Los nuevos OCT con la tecnología de dominio espectral (SD-OCT) como es el OCT Cirrus salva este inconveniente con un espejo de referencia fijo, permitiendo un gran aumento en la velocidad de adquisición.

El OCT Stratus presenta una resolución axial de $10\mu\text{m}$ y una resolución transversa de $20\mu\text{m}$. El OCT Cirrus emplea una tecnología de imagen avanzada y adquiere datos de OCT cerca de 70 veces más rápido (27.000 barridos A/segundo frente a los 400 barridos A/segundo del OCT Stratus) y con una mejor resolución axial ($5\mu\text{m}$) y transversa ($15\mu\text{m}$).

El OCT Stratus para evaluar la CFNR utilizando el protocolo *Fast RFNL Thickness 3.4* realiza tres escaneos de 256 puntos sobre la cabeza del nervio óptico con un diámetro por defecto de 3,46mm, que es alineado de forma manual alrededor de la papila y que se considera suficiente para englobar la totalidad de las fibras nerviosas de la retina. Dada la limitación de 400 escaneos axiales por segundo no nos permite generar un mapa topográfico de la CFNR alrededor de la papila como el que se puede observar con el OCT Cirrus. Existe otro protocolo de estudio de la CFNR de mayor definición (512 puntos por escaneo), pero apenas se ha utilizado en la práctica clínica dado que carece de base de datos de normalidad y requiere un mayor tiempo para adquisición de las imágenes.

El OCT Cirrus, con el protocolo de estudio *Optic disc cube 200x200*, escanea

Material y método

un área de 6x6 mm, capturando un cubo de datos de 200x200 barridos (40.000 puntos) en 1,5 segundos (27.000 barridos A/segundo). El aparato identifica automáticamente el centro de la papila y crea un barrido modo B artificial en forma de círculo de 3,46mm de diámetro (igual que el OCT Stratus) que contiene 256 barridos A. Para conseguir esta correcta alineación, el equipo identifica el límite de la banda de hiperreflectividad correspondiente al EPR. El siguiente paso consiste en la segmentación para identificar los límites de la capa de fibras nerviosas, el límite interno se sitúa en la interfase vitreoretiniana y el límite externo se localiza en el área de baja reflectividad más interna que corresponde a la capa de células ganglionares. De esta forma construye un mapa tridimensional del espesor de la CFNR, proporcionando la visualización de la CFNR dentro de los 6x6 mm² de la región peripapilar.

En cuanto a la mácula, los algoritmos de procesamiento de la imagen de la OCT han sido desarrollados para detectar automáticamente los límites internos y externos de la retina neurosensorial y realizar mediciones. Este proceso se denomina segmentación. Las medidas de grosor retiniano de Cirrus y Stratus no son superponibles, debido al diferente algoritmo de segmentación. Ambos dispositivos marcan como límite interno de la retina la membrana limitante interna (MLI), mientras que el límite externo para Stratus es la unión entre segmentos externos e internos de fotorreceptores y para Cirrus el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Esto determina que Cirrus mida un grosor retiniano 43-61µm mayor que Stratus y que las medidas de ambos dispositivos no puedan ser intercambiadas ni utilizadas indistintamente para seguimiento.

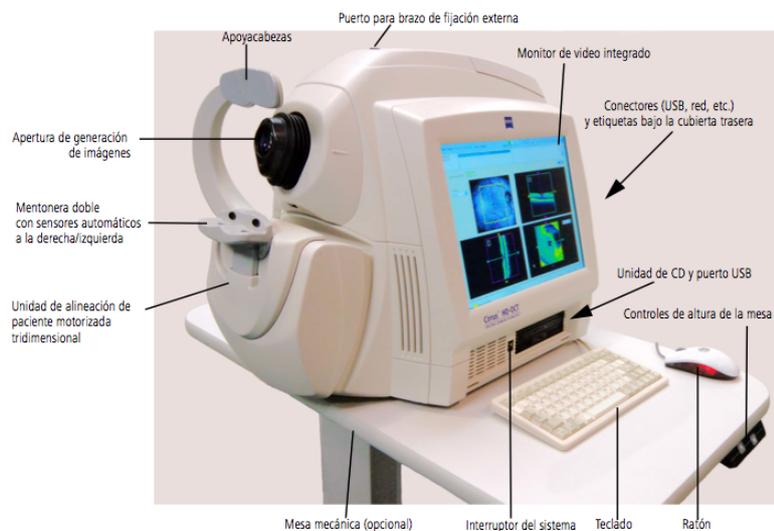


Figura 11: hardware del sistema Cirrus HD-OCT

4.4.1.2.- ADQUISICIÓN Y ANÁLISIS DE TOMOGRAFÍAS

4.4.1.2.1.- OCT STRATUS

El paquete de software de OCT Stratus ofrece una amplia versatilidad de exploraciones que incluyen 18 protocolos de adquisición de tomografías y 18 protocolos de análisis de tomografías. El estudio del paciente puede realizarse con tres tipos de análisis: topografía del nervio óptico, grosor de la CFNR y grosor de la retina macular.

Para la evaluación de la CFNR, la estrategia de adquisición de tomografías que hemos utilizado fue el protocolo *Fast RNFL Thickness* que por la mayor velocidad de adquisición reduce los artefactos por movimientos oculares o parpadeo y además permite la comparación con una base de datos normativa.

El OCT Stratus dispone de 5 tipos de análisis de la CFNR, el *RNFL Thickness Average* es el protocolo más utilizado en los estudios publicados y el que hemos empleado en nuestro estudio. Este protocolo muestra el grosor a lo largo de la CFNR de cada ojo, la comparación gráfica entre ambos ojos y los valores numéricos por cuadrantes y sectores horarios.

Las imágenes tomográficas obtenidas aparecen en forma de gráfico de colores, donde se representa la reflectividad de las capas retinianas, es decir, la intensidad de la luz reflejada en la retina. Los resultados de la exploración vienen expresados por:

- Diagrama TSNIT (Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal) de espesor de la CFNR alrededor del disco óptico. Este diagrama está representado por una línea negra, trazada sobre un gráfico con tres bandas de colores verde, amarillo y rojo. La banda roja representa al 1% de la población que está fuera de límites normales, el 5% de la población se encuentra en la banda amarilla o debajo de ella y la banda verde incluye el 90% de la población normal y en ocasiones la línea puede alcanzar la banda blanca que representa al 5% de la población. La probabilidad de normalidad de este gráfico se calcula en base a la comparación por edades entre 18 y 80 años de un grupo normal.

- El siguiente gráfico compara en un mismo esquema las curvas de los diagramas TSNIT de ambos ojos, que en un paciente sano es de esperar que sean simétricas.

Material y método

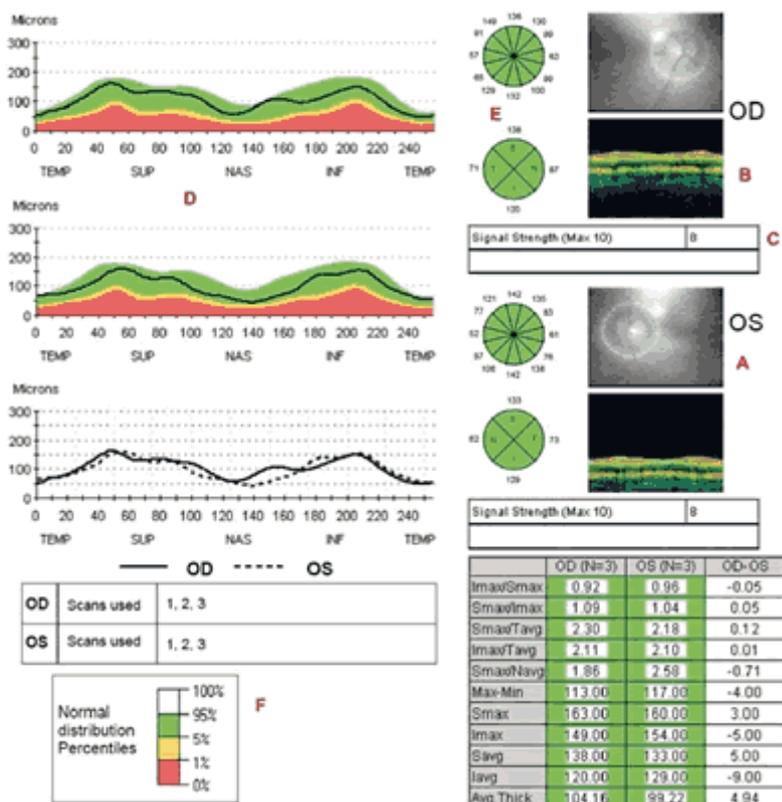


Figura 12: hoja de resultados *RNFL Thickness Average* del OCT Stratus. Se observa el centrado correcto del círculo de exploración en la imagen de fondo (A), buena delimitación de la CFNR (B) y la intensidad de señal (*signal strength*) es superior a 7 (C). Tanto el perfil de espesor del corte explorado (D), como el grosor por sectores horarios y cuadrantes (E) están dentro de la normalidad (F).

El grosor de la CFNR viene expresado en dos gráficos circulares subdivididos en segmentos, uno en doce sectores de 30° como las horas del reloj y el otro en cuatro cuadrantes; los resultados numéricos que se ubican alrededor de los mismos representan los promedios de grosor.

- A la derecha de los anteriores se observan sendas imágenes del fondo de ojo.

- Los resultados de los grosores de CFNR pueden observarse en una tabla de tres columnas en la primera y segunda se observan los grosores del ojo derecho e izquierdo respectivamente, representados con colores (rojo, amarillo, verde o blanco), que corresponden a los percentiles de distribución normal; la tercera columna muestra las diferencias entre ambos ojos.

Indicador de *Signal Strength* (intensidad de señal): Oscila entre 0 y 10 y la intensidad de señal máxima es 10.

Para clasificar los valores en normales, sospechosos o patológicos, se realiza en función de que los valores se encuentren dentro del intervalo de confianza del 95%, por debajo del intervalo de confianza del 95% o por debajo del intervalo de confianza del 99% de la distribución de normalidad y los representa con un símbolo de color verde, amarillo o rojo respectivamente.

Las medidas de grosor de la CFNR obtenidas con OCT tienen una buena reproducibilidad entre los pacientes e interexplorador, lo que indica que mediciones longitudinales tomadas en el mismo paciente a lo largo de un período de tiempo pueden ser comparadas de forma similar cuando las imágenes se hayan adquirido por exploradores con diferente experiencia (182, 183).

Para la determinación del grosor retiniano (*macular thickness*) en la región macular se ha utilizado el protocolo de obtención de imagen *Fast Macular*. Realiza 6 barridos lineales obtenidos en 1,92 segundos de exploración. Cada uno de los barridos se compone de 128 capturas de modo A. Una vez obtenidas las imágenes se realizó el protocolo de análisis cuantitativo *Retinal Thickness/Volume Tabular*

4.4.1.2.2.- OCT CIRRUS

Los patrones de escaneo que hemos utilizado para el análisis y estudio de la CFNR fueron el patrón *Optic Disc Cube 200x200*. Como protocolo de análisis de las tomografías se ha utilizado el análisis *RNFL Thickness* que nos permite identificar áreas de la CFNR que pueden ser de interés clínico comparando el grosor de CFNR medido con los datos asociados a la edad en la *RNFL Normative Database* de Cirrus.

A continuación realizamos una interpretación de la hoja de resultados obtenidos con OCT Cirrus:

- Indicador de *Signal Strength* (Intensidad de señal): aparece en el centro, cerca del extremo superior. Oscila entre 0 y 10 y la intensidad de señal máxima es 10. Cuando los valores sean inferiores a 6, el indicador aparecerá en rojo siendo considerado debajo del umbral aceptable; cuando sea igual o superior a 6, aparecerá en verde (aceptable).

- Los Mapas de grosor CFNR derivan de las mediciones de grosor promedio de píxeles e indican el grosor utilizando un patrón de color derivado del patrón de color del polarímetro GDx (Zeiss), donde los colores fríos (azules, verdes) representan las áreas más delgadas y los colores cálidos (amarillos, rojos) representan las áreas más gruesas. Los mapas excluyen el disco óptico, que aparece en azul liso en las primeras versiones y

Material y método

gris en las más recientes. En la parte lateral de la representación se observa el código de color que va de cero (azul) a 350 micras (blanco).

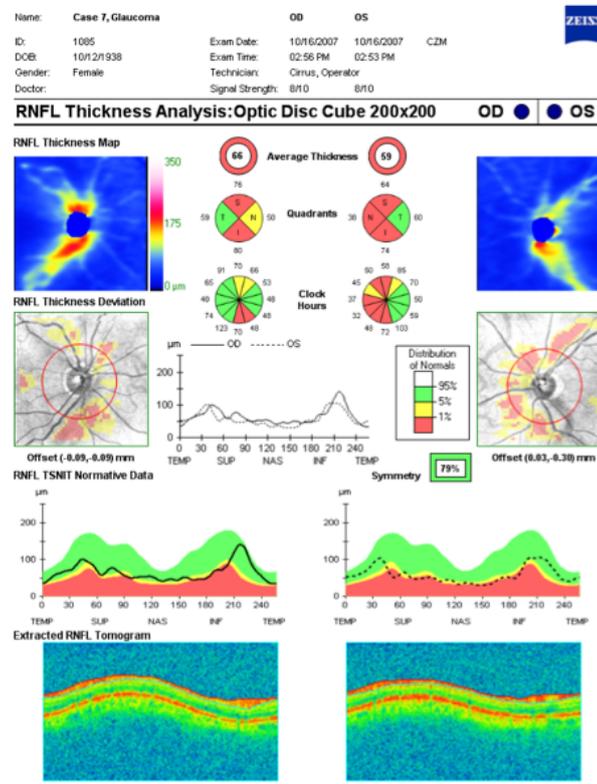


Figura 13: hoja de resultados en OCT CIRRUS

- Los Mapas de desviación respecto a lo normal derivan de las mediciones de grosor promedio de superpíxeles e indican los resultados de la comparación estadística frente al rango de grosor normal de cada superpíxel, superpuestos en la imagen de fondo de ojo. De manera similar a los mapas de desviación respecto a lo normal del polarímetro GDx (Zeiss), estos mapas aplican los colores amarillo y rojo (no el verde) de los datos normativos asociados con la edad a los superpíxeles cuyo grosor promedio se incluye en los percentiles de distribución normal amarillos y rojos. El color verde de los datos normativos no se aplica porque la mayor parte de los superpíxeles debería ser verde para los pacientes normales y el color verde podría oscurecer el detalle anatómico en la imagen del fondo de ojo de la OCT subyacente. Cualquier región que no sea roja o amarilla está dentro o por encima de los límites normales.

Los valores de grosor medio, por cuadrantes y por sectores horarios nos

informan del grosor promedio a lo largo del círculo de cálculo completo, al igual que por cuadrantes y horas de reloj. Además del valor numérico, se presentan los valores en la escala cromática clásica de normalidad respecto a la edad. En el OCT Cirrus desaparece la tabla de datos del OCT Stratus, manteniéndose únicamente el valor del espesor medio y de la simetría interocular.

Los perfiles de grosor TSNIT (las siglas TSNIT corresponde a Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal) muestran el grosor en cada ubicación de barrido A a lo largo del círculo de cálculo e incluyen como un telón de fondo el código cromático blanco, verde, amarillo y rojo, basándose en los datos normativos de la CFNR asociados a la edad. El perfil de ambos ojos central muestra el grosor de la CFNR de los ojos izquierdo y derecho juntos, para permitir ver la simetría en regiones específicas.

La función *RNFL Normative Database* utiliza un código cromático verde, amarillo y rojo, para indicar los percentiles de distribución normal. El código cromático se aplica a cada posición particular de barridos A en los gráficos de grosor TSNIT, a los promedios por cuadrante, hora del reloj y círculo completo y a las columnas de OD y OS de la tabla de datos. Entre las personas de la misma edad en la población normal, los percentiles se aplican a cada medición del grosor de CFNR particular junto con el círculo de cálculo de la siguiente manera:

El 1% de las mediciones de menor grosor se incluyen en el área roja (rojo < 1%, fuera de los límites normales).

El 5% de las mediciones de menor grosor se incluyen en el área amarilla o debajo ($1\% \leq$ amarillo < 5%, sospechosa).

El 90% de las mediciones se incluyen en el área verde ($5\% \leq$ verde < 95%, dentro de límites normales).

El 5% de las mediciones de mayor grosor se incluyen en el área blanca (blanco > 95%, por encima de límites normales).

El parámetro de simetría es el coeficiente de correlación, convertido en un porcentaje, que es el resultado de comparar el perfil de OD (256 puntos) con el perfil de OI (256 puntos). Cuando el parámetro de simetría está cerca del 100%, los dos ojos tienen perfiles similares. A medida que un perfil se diferencia del otro, el valor de simetría indicado disminuye.

Para realizar el análisis y el estudio de la mácula se utilizó el patrón *Macular Cube 512x128* que genera un cubo de datos mediante una cuadrícula cuadrada de 6mm adquiriendo una serie de 128 barridos lineales (B-scans) compuestas cada una de ellas

Material y método

por 512 barridos A (A-scans), excepto las líneas centrales horizontal y vertical que tienen 1024 A-scans cada una. Se utilizó para el análisis de las tomografías de mácula el protocolo *Macular Thickness* que nos permite identificar áreas de la mácula que pueden ser de interés clínico comparando el grosor de la mácula medido con los datos asociados a la edad en la *Macula Normative Database* de Cirrus.

Se obtuvo el grosor promedio de la CFNR y el grosor por cuadrantes (temporal, superior, nasal, inferior) de todos los pacientes con EM y de los pacientes pertenecientes al grupo control.

Se consideraron como óptimas para incluir en el estudio todas aquellas imágenes con una señal de intensidad (*signal strength*) ≥ 7 o si la diferencia en la señal entre los dos ojos era $<$ de 2. Esto es importante porque la medida del grosor de la CFNR puede variar según la intensidad de la señal (184). Si el tamaño de la pupila permitía la obtención de una imagen de calidad, la exploración se realizó sin usar gotas midriáticas. Las pupilas fueron dilatadas con colirio de tropicamida al 1% cuando fue necesario. La dilatación tiene un pequeño impacto en los valores de la OCT y en la reproductibilidad (111, 117) y los estudios previos en pacientes con EM fueron realizados sin utilizar gotas midriáticas en lo posible. Todas las pruebas fueron realizadas por el mismo examinador.

4.4.2.- POLARIMETRÍA LASER (GDx)

Se realizó a cada paciente con EM, el estudio del espesor de la CFNR mediante polarimetría láser utilizando el equipo GDx VCC (*Laser Diagnostic Technologies*, San Diego), este es más compacto que las versiones comerciales previas. Posee una pantalla de información con un monitor que permite seguir el examen y donde se presentan los resultados de la prueba.



Figura 14: GDx VCC

El protocolo de examen de un paciente consta de dos fases, en la primera se realiza un cálculo de la birrefringencia total del ojo para corregir los artefactos producidos por las modificaciones en el estado de polarización del haz proyectado por otras estructuras oculares que no sea la CFNR. Esto se realiza tomando una imagen de la macula, donde en condiciones normales la capa de Henle está intacta y es homogénea. De este modo, la mácula es utilizada para calcular la polarización corneal. A continuación se realiza la medida del espesor de la CFNR en la región papilar.

Dentro de las ventajas de la técnica tenemos que el proceso es automático con sistemas de fijación interno y autoenfoco, por lo que la intervención del explorador es mínima. Además posee un sistema automático de localización y marcado de los bordes del nervio óptico. Si bien el instrumento también tiene un control de calidad de la

Material y método

imagen es conveniente que el explorador confirme que la imagen tiene suficiente calidad y está enfocada. Se debe supervisar si el sistema automático localizó correctamente los bordes de la papila y la situación del anillo de medición. Finalmente en la ventana podemos comprobar los resultados que nos proporciona el programa sobre 14 parámetros de la CFNR que incluyen 7 medidas directas, 6 cocientes y un número calculado por una red neuronal. Además de las cifras brutas, el software permite también realizar la comparación con una base de datos de controles indicando para cada parámetro si se encuentra dentro del rango normal, es dudoso o es patológico.

La exploración con GDx VCC calcula el espesor de la CFNR a lo largo del área peripapilar y proporciona una serie de imágenes o mapas y parámetros del área estudiada tanto globales como relativos e incluye los de mayor importancia en un informe resumido. La impresión de los resultados de la exploración con GDx VCC contiene un número de gráficos y parámetros que proporcionan información del espesor de la CFNR de forma fácil y comprensible por el clínico. A continuación destacamos los siguientes:

- Imagen de fondo: Es útil para verificar la calidad de la exploración y determinar si la imagen está enfocada, iluminada y bien centrada alrededor de la papila. Cada imagen tiene una puntuación Q, cuyo rango es de 1-10 y nos indica la calidad de la imagen. Valores entre 7-10 representan una calidad aceptable. El valor de Q está basado en valores como enfoque, iluminación y centrado.

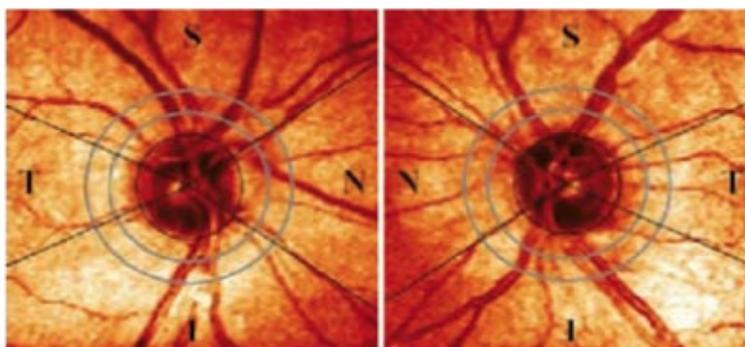


Figura 15: imagen de fondo en la exploración con GDxVCC.

-Mapa de espesor: Muestra el grosor de la CFNR representado mediante una escala colorimétrica. En un ojo normal se observan colores rojos y amarillos en las

zonas superior e inferior donde más gruesa es la CFNR. En las regiones nasal y temporal se encuentran los espesores más finos. Representa la fase de cambio de la luz polarizada del láser al atravesar la CFNR, que es proporcional al espesor.

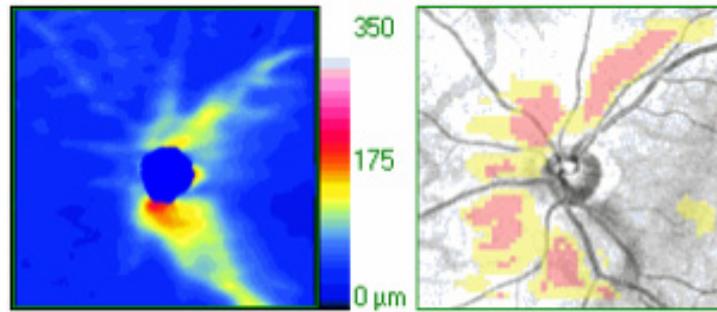


Figura 16: mapa de espesor en GDx VCC

-Mapa de desviación patrón: Presenta la localización y magnitud de los defectos de la CFNR sobre el mapa completo de espesor, dividiendo la imagen en superpíxeles (regiones de 4 x 4 píxeles). Cada súper píxel es comparado con una base de datos de un ojo sano según la edad y cada súper píxel que se halla por debajo del rango normal está coloreado según la probabilidad de normalidad. Por ejemplo, los cuadros en azul oscuro significan que hay sólo una probabilidad del 5%, en la cual el espesor en esa área esté dentro de un rango normal. Los cuadros en azul claro representan una desviación por debajo del 2%, los amarillos representan desviación del 1% y los rojos del 0.5%.

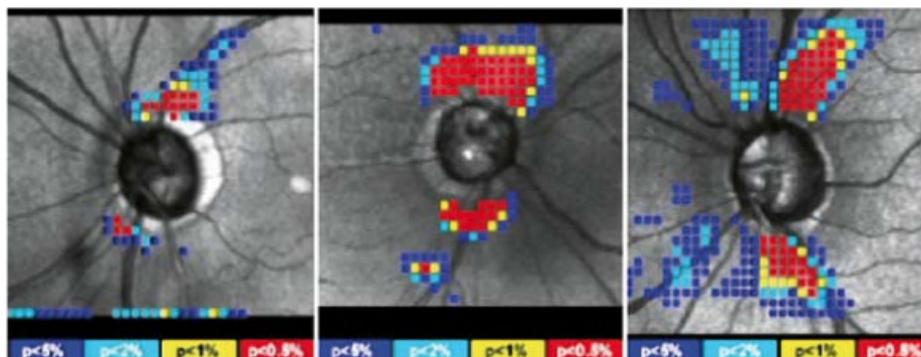


Figura 17: mapa de desviación patrón Por ejemplo un cuadro azul claro significa que el 98% de los valores normales son mayores que los del paciente en esa posición.

Material y método

-Mapa TSNIT (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal): Muestra los valores del espesor de la CFNR a lo largo del círculo de cálculo en cada uno de los sectores comenzando desde el sector temporal. En un ojo normal aparece la clásica imagen de patrón en doble joroba con los espesores de CFNR más gruesos en las zonas superior e inferior. El gráfico TSNIT muestra en la curva una zona sombreada que representa los valores que quedan dentro del 95 % del rango de normalidad. La línea sólida representa el valor medido alrededor del nervio óptico.

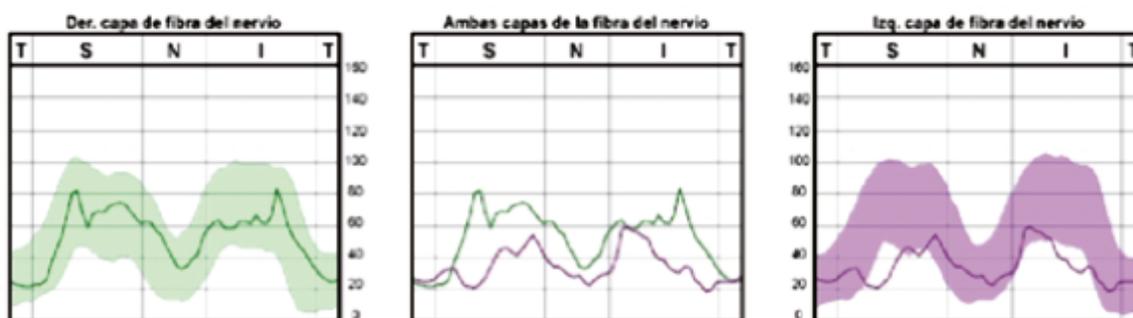


Figura 18: mapa TSNIT de un ojo que muestra asimetría en la pérdida de fibras nerviosas.

La exploración con GDx VCC realiza mediciones del espesor de la CFNR y proporciona varios parámetros, que se crean a partir de la información a lo largo del círculo de cálculo. El círculo de cálculo está centrado en la cabeza del nervio óptico y tiene un diámetro exterior de 3,2mm y un diámetro interior de 2,4mm. El círculo se muestra en la imagen del fondo de ojo y el mapa de espesores.

Estos parámetros son:

- Promedio TSNIT: espesor medio de la CFNR alrededor del círculo de cálculo.
- Promedio Superior: espesor medio de la CFNR en los 120° superiores del círculo de cálculo.
- Promedio Inferior: espesor medio de la CFNR en los 120° inferiores del círculo de cálculo.
- Desviación estándar TSNIT: Esta medida nos indica la diferencia de espesores en unas zonas y otras. En un ojo sano hay gran diferencia del espesor en las zonas nasal y temporal con las zonas superior e inferior.
- El NFI (*nerve fiber index* o índice de fibras nerviosas) es un parámetro global basado en el mapa de espesor total que se calcula a partir cientos de exámenes de

pacientes normales y afectados de glaucoma. Se realiza un análisis de todo el espesor de la CFNR y proporciona un dato numérico que oscila de 0 (completamente normal) a 100 (daño avanzado) y representa la integridad de la misma. El NFI es un valor importante para discriminar entre glaucoma y ojos sanos. Los ojos glaucomatosos raramente presentan un $NFI < 35$ y los sanos casi nunca presentan un $NFI > 44$ (185).

Los parámetros que se encuentran en los límites normales se muestran en verde. Los parámetros fuera de los límites normales, comparados con la base de datos normales, se muestran en color blanco sobre un fondo coloreado, se utilizan los mismos colores que en el mapa de desviación.

Las pupilas fueron dilatadas cuando la adquisición de la imagen era difícil por su pequeño tamaño. Mientras que el técnico que realiza la exploración mediante el OCT puede visualizar el nervio óptico para garantizar la adecuada realización del escáner, la exploración con GDx VCC no permite dicha visualización del nervio óptico. Todos los exámenes con GDx obtuvieron una puntuación de calidad aceptable (*Q score* mayor o igual a 7). Los pacientes necesitan fijar bien para obtener medidas de calidad, haciendo que la fiabilidad de las medidas sea menor en los pacientes que presentan pérdida severa de la visión central (186).

4.5.- RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Todos los pacientes de nuestro estudio fueron sometidos a la realización de una RM cerebral de 1,5 Teslas (*Magneton Vision*; Siemens, Erlangen, Germany), siguiendo el mismo protocolo: secuencias potenciadas en T1 en plano axial sin y tras la administración de contraste, secuencias potenciadas en T2 en plano coronal, secuencias potenciadas en FLAIR en plano sagital y axial. En 5 pacientes del grupo de EM no se pudo acceder al análisis de la RM.

La interpretación de los estudios fue realizada por un radiólogo valorando en cada RM las siguientes variables:

- Carga lesional en T1 evaluando la presencia o ausencia de agujeros negros, para ello se realizó una escala de graduación de la afectación en los siguientes grupos: ausencia de agujeros negros, presencia de 1-3 agujeros negros, 4-5 agujeros negros, presencia de más de 5 agujeros negros.
- Carga lesional en T2 evaluando la presencia o ausencia de lesiones en T2; la afectación se clasificó en los siguientes grupos: ausencia de lesiones presencia de 1 lesión, 2-3 lesiones, entre 4 y 10 lesiones y más de 10 lesiones.
- Valoración del número de lesiones que realzan tras la administración de contraste (Gd): 0 lesiones, 1 lesión o más de 1 lesión.
- Presencia o ausencia de lesiones infratentoriales (inferiores a la tienda del cerebelo)
- Valoración del IB: Se calcula con la distancia mínima obtenida entre los núcleos caudados en el punto en el que provocan mayor indentación en los ventrículos laterales dividido por el diámetro del cerebro trazado a lo largo de la misma línea en un plano axial potenciado en secuencia FLAIR. Se realizó la determinación del IB con el programa informático OsiriX (aplicación orientada a los profesionales del ámbito médico que permite la lectura y análisis en 2D y 3D de los datos generados por los escáneres de tipo TC, RM o PET en formato DICOM).

Se comparó el IB de los pacientes de EM con un grupo control formado por 59 pacientes sanos de la misma edad y sexo que habían realizado una RM y se encontraban en la base de datos del servicio de Radiología. Estos pacientes del grupo control no presentaron ningún tipo de alteración en la prueba de imagen ni patología que pudiera causar atrofia cerebral.

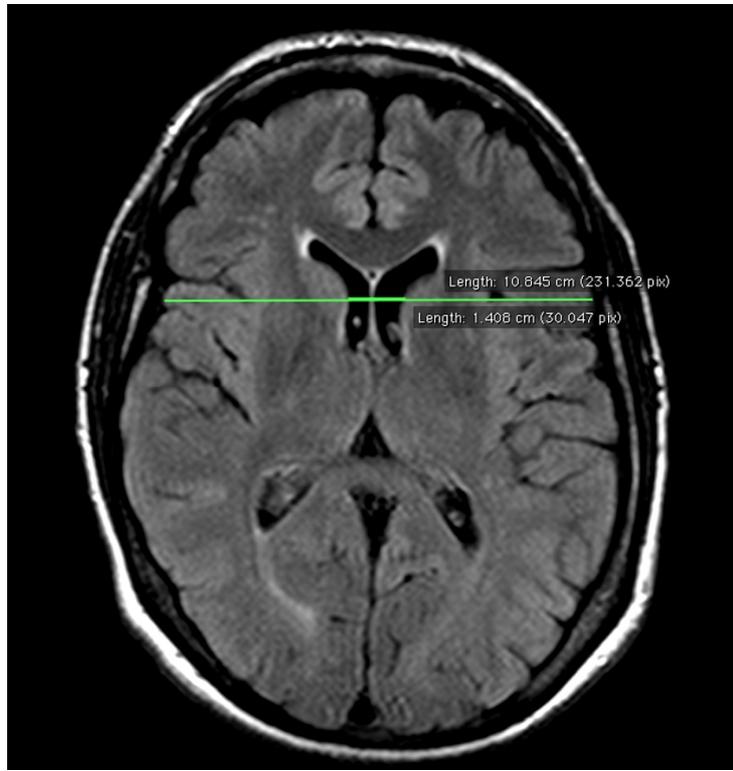


Figura 19: el índice bicaudado (IB) se mide dividiendo la distancia mínima entre los núcleos caudados donde producen mayor indentación en los ventrículos laterales (línea continua pequeña) por el diámetro del cerebro a lo largo de la misma línea (la línea trazada grande), en el corte axial en FLAIR

4.6.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico *Statistical Predictive Analytics SoftWare (PASW Statistics)* 19. Se realizaron los análisis descriptivos pertinentes para determinar si las principales variables (Grosor promedio de la CFNR, NFI, TSNIT e IB) estaban normalmente distribuidas. Todas las variables presentaron una distribución normal excepto NFI, que mostró un sesgo a la derecha y por lo tanto se le aplicó una transformación logarítmica para realizar su estudio. La variable puntuación en la escala EDSS fue tratada como una variable de tipo ordinal.

Para analizar las diferencias entre los grupos para variables continuas se utilizaron test de tipo paramétrico como son el test T Student y el análisis de la varianza (ANOVA) con el método de Bonferroni como método de corrección para comparaciones múltiples. Para el análisis de la variable ordinal se utilizaron test no paramétricos como la U de Mann-Whitney y el test H de Kruskal-Wallis.

El estudio de la correlación entre variables se llevó a cabo utilizando el coeficiente de correlación usual de Pearson (r) o bien el coeficiente de correlación por rangos de Spearman (ρ). Se consideró como valor estadísticamente significativo, p -valor $<0,05$.

Para estudiar las correlaciones entre las medidas obtenidas con OCT y GDx y las medidas con la RM, la puntuación en la escala EDSS y la duración de la enfermedad se ha utilizado la media de la CFNR de los dos ojos de pacientes con y sin neuritis óptica, pues entendemos que son estos pacientes los que, al no presentar un episodio de neuritis, que ya de por sí lesiona el nervio, pueden traducir mejor lo que pasa en el SNC.

El grado de acuerdo entre los dos aparatos se estudió, gráficamente, utilizando un diagrama de Bland-Altman. Bland JM y Altman DG proponen un gráfico sencillo para evaluar la concordancia entre dos métodos de medida. Consiste en representar la diferencia o cociente entre cada pareja de valores frente a la media de cada pareja de valores (187).

Para analizar la concordancia entre los distintos aparatos, en el diagnóstico de un ojo como normal o anormal, se utilizaron diferentes criterios de clasificación según el aparato utilizado. Así, tanto para el OCT Cirrus como para el OCT Stratus se consideraron como criterios de anormalidad: un grosor promedio de la CFNR por debajo del intervalo de confianza del 99% o del 95% de la base de datos de normalidad o bien, atendiendo a los cuadrantes, anormalidad en al menos uno de sus cuadrantes.

Para el GDx VCC, los criterios utilizados para clasificar un ojo como anormal fueron presentar un valor de TSNIT por debajo del intervalo de confianza del 95 o del 99% de la base de datos de normalidad o bien presentar un NFI >30.

5. RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo con un total de 88 pacientes afectados de EM (176 ojos) y 59 pacientes libres de enfermedad que se utilizaron como grupo control (118 ojos).

5.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Se realizó inicialmente el estudio en la muestra total de 88 pacientes con EM. Posteriormente se analizaron los diferentes subgrupos: pacientes con y sin NO, diferentes formas clínicas de EM y formas evolutivas benignas o no benignas de EM.

5.1.1.- GÉNERO

En relación al género de toda la muestra con EM, el número de pacientes con sexo femenino fue superior al masculino: 62 pacientes eran mujeres (70,45%) y 26 varones (29,55%). En el grupo control también predominó el sexo femenino, el 64,4 % eran mujeres y el 35,6% varones.

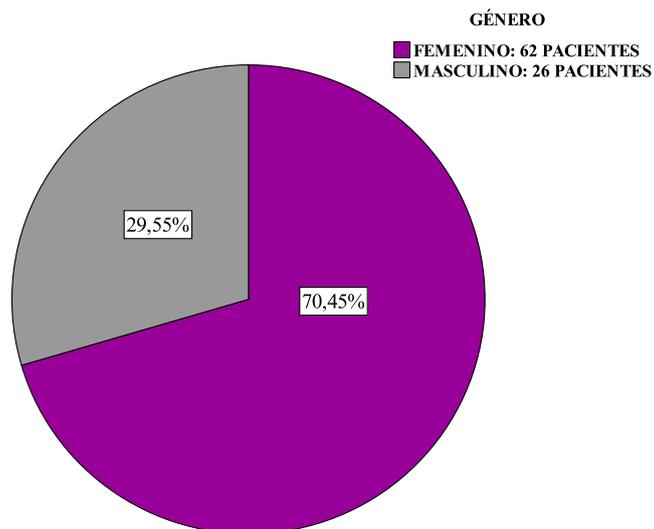


Figura 20: distribución por género en el grupo de pacientes con EM.

Resultados

La distribución por género en los distintos subgrupos de estudio, aparece en la tabla 6:

	SEXO FEMENINO %	SEXO MASCULINO %
NEURITIS ÓPTICA	75,47%	24,53%
SIN NEURITIS ÓPTICA	68,29%	31,71%
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	54,54%	45,46%
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	70,58%	29,42%
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	88,88%	11,12%
BENIGNA	64,70%	35,30%
NO BENIGNA	68,75%	31,25%
CONTROLES	64,40%	35,60%

Tabla 6: distribución por género en los distintos subgrupos del estudio.

En el grupo de pacientes de sexo femenino el 32,26% presentaron algún episodio de NO, el 77,41 % presentaron como forma clínica EM-RR. Las formas benignas y no benignas se presentaron con la misma frecuencia en el sexo femenino (tabla 7).

SEXO FEMENINO	PORCENTAJE
NEURITIS ÓPTICA	32,26 %
SIN NEURITIS ÓPTICA	67,74 %
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	9,68 %
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	77,41 %
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	12,91 %
BENIGNA	50 %
NO BENIGNA	50 %
CONTROLES	64,40 %

Tabla 7: porcentaje de pacientes de sexo femenino en los diferentes subgrupos estudiados: pacientes con y sin neuritis óptica, diferentes subtipos de EM y en las formas de EM benigna y no benigna.

En el grupo de pacientes de sexo masculino el 25 % presentó algún episodio de NO, el 76,92% presentaron EM-RR como forma clínica (tabla 8).

SEXO MASCULINO	PORCENTAJE
NEURITIS ÓPTICA	25%
SIN NEURITIS ÓPTICA	75%
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	19,23%
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	76,92%
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	3,85%
BENIGNA	54,54%
NO BENIGNA	45,46%
CONTROLES	35,60%

Tabla 8: porcentaje de pacientes de sexo masculino en los diferentes subgrupos estudiados, pacientes con y sin neuritis óptica, diferentes subtipos de EM y en las formas de EM benigna y no benigna.

5.1.2.- EDAD

La edad media global fue de 39,39 años en el grupo de pacientes con EM frente a 40,15 años del grupo control.

EDAD	NÚMERO	MEDIA (DS)	MÍNIMA	MÁXIMA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	88	39,39 (9,16)	18	62
CONTROLES	59	40,15 (11,02)	18	64

Tabla 9: edad media y edades mínima y máxima en el grupo de pacientes con EM y en el grupo control.

La figura 21 muestra como la distribución de la edad se aproxima a una distribución normal.

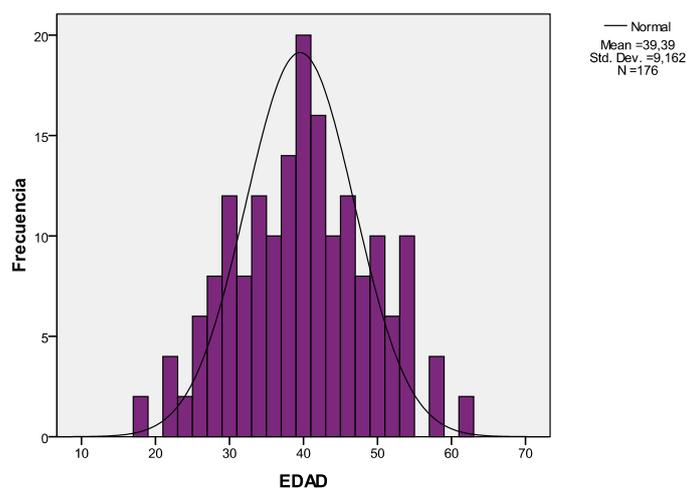


Figura 21: distribución de las edades del grupo de pacientes con EM.

También se estudió la edad media según el sexo de los pacientes, la presencia de brotes de NO, la forma clínica y el carácter de benignidad de la EM. Los resultados se muestran en la tabla 10.

	NÚMERO	EDAD MEDIA (DS)	EDAD MÍNIMA	EDAD MÁXIMA
SEXO FEMENINO	62	39,19 (9,62)	18	62
SEXO MASCULINO	26	39,85 (8,00)	26	58
NEURITIS ÓPTICA	43	38,72 (9,15)	18	62
SIN NEURITIS ÓPTICA	45	39,67 (9,18)	22	62
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	11	37,45 (7,11)	22	48
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	68	38,24 (8,67)	18	58
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	9	50,44 (7,73)	38	62
BENIGNA	17	36,89 (7,54)	18	50
NO BENIGNA	16	39,22 (9,49)	22	62

Tabla 10: edad media y edades mínima y máxima del grupo de pacientes con EM y del grupo control, en los diferentes subgrupos de estudio.

5.1.3.- ANTECEDENTES FAMILIARES

Un 14,77% de los pacientes afectados de EM refirieron la presencia de antecedentes familiares de primer o segundo grado.

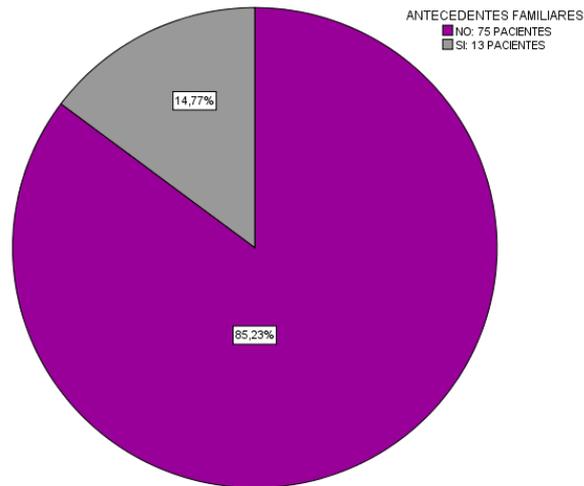


Figura22: antecedentes familiares de EM en el grupo de pacientes con EM.

5.1.4.- EDAD DE INICIO

En cuanto a la edad de inicio, la edad media fue 29,67 años, la edad mínima de inicio resultó ser de 7 años y la máxima de 52 años.

EDAD MEDIA (DS)	EDAD MÍNIMA	EDAD MÁXIMA
29,67 (9,67)	7	52

Tabla 11: edad media de inicio de la EM y edades mínimas y máximas de inicio en el grupo de pacientes con EM.

5.1.5.- DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La duración media de la enfermedad fue de 115,80 meses; la duración mínima fue de 1 mes y la máxima de 300 meses (25 años).

DURACION MEDIA MESES (DS)	DURACION MÍNIMA	DURACIÓN MÁXIMA
115,80 (76,22)	1	300

Tabla 12: duración media en meses de la enfermedad y duración mínima y máxima de la enfermedad en el grupo de pacientes con EM.

5.1.6.- FORMA CLÍNICA Y NÚMERO DE BROTES

Como ya se ha mencionado, de los 88 pacientes con EM, 11 pacientes presentaron SDA, 68 presentaron EM-RR y 9 presentaron EM-SP.

FORMA CLÍNICA	NÚMERO PACIENTES	PORCENTAJE
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	11	12,50%
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	68	77,27%
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	9	10,23%

Tabla 13: distribución de las diferentes formas clínicas de los pacientes con EM.

En cuanto a la distribución del número de brotes en los pacientes con EM-RR, un 22,06 % de los pacientes con EM-RR ha tenido 2 brotes, un 16,18% ha tenido 3 brotes, un 4,41 % ha tenido 4 brotes, un 14,70% ha tenido 5 brotes y un 42,65 % ha tenido más de 5 brotes.

NÚMERO BROTES	NÚMERO PACIENTES	PORCENTAJE
2	15	22,06%
3	11	16,18%
4	3	4,41%
5	10	14,70%
>5	29	42,65%

Tabla 14: distribución del número de brotes en los pacientes con EM-RR.

5.1.7.- FORMA BENIGNA-NO BENIGNA

Dentro de los pacientes con EM-RR se encontró que un 25% presentaban EM-benigna y un 23,53% presentaban forma no benigna (el apartado “no valorable” corresponde a sujetos con evolución inferior a 10 años donde la clasificación no se puede realizar).

	NÚMERO PACIENTES	PORCENTAJE
BENIGNA	17	25 %
NO BENIGNA	16	23,53 %
NO VALORABLE	35	51,47 %

Tabla 15: distribución del número de pacientes con formas benignas y no benignas dentro de los pacientes con EM-RR.

5.1.8.- TIPO DE BROTE INICIAL

La distribución del tipo de brote inicial aparece resumida en la tabla 16. En ella podemos observar que los tipos de brote inicial más frecuentes fueron los brotes sensitivos con un 30,68% de los casos, los brotes motores con un 26,13% y los pacientes que comenzaron con NO con un 19,32%.

TIPO BROTE INICIAL	NÚMERO PACIENTES	PORCENTAJE
SENSITIVO	27	30,68%
MOTOR	23	26,13%
NEURITIS ÓPTICA	17	19,32%
TRONCO	12	13,64%
MULTIFOCAL	3	3,41%
CEREBELO	3	3,41%
MEDULAR	2	2,27%
PSICOSIS	1	1,14%

Tabla 16: distribución el tipo de brote inicial en los pacientes con EM.

5.1.9.- INTERVALO ENTRE EL 1º Y 2º BROTE

El valor medio del intervalo de tiempo entre el 1º y 2º brote fue de 21,53 meses, presentándose un intervalo mínimo de 1 mes y un intervalo máximo de 180 meses.

INTERVALO MEDIO (DS)	INTERVALO MÍNIMO	INTERVALO MÁXIMO
21,53 (34,28)	1	180

Tabla 17: intervalo medio e intervalo mínimo y máximo entre el primer y segundo brote.

5.1.10.- TRATAMIENTO

Se observó que un 26,14% de los pacientes estudiados no estaba tomando ningún tratamiento para modificar el curso de la EM. En los pacientes que se encontraban bajo tratamiento, el tratamiento más utilizado fue el Interferón (IFN).

TRATAMIENTO	NÚMERO PACIENTES	PORCENTAJE
SIN TRATAMIENTO	23	26,14%
INTERFERÓN	33	37,50%
COPOLIMERO	10	11,36%
NATALIZUMAB	13	14,77%
AZATIOPRINA	4	4,54%
ESTEROIDES	1	1,14%
CICLOFOSFAMIDA	1	1,14%
AZATIOPRINA E INTERFERÓN	3	3,41%
TOTAL	88	100

Tabla 18: distribución de los diferentes tipos de tratamientos en el grupo de pacientes con EM.

5.1.11.- PRESENCIA DE NEURITIS ÓPTICA (NO)

Un total de 43 pacientes sufrieron, al menos un brote de NO, presentando 10 pacientes una afectación de ambos ojos. En 45 pacientes no se constató clínica de NO.

De los 176 ojos estudiados, 53 sufrieron brote de NO frente a 123 ojos que no la presentaron. Los casos fueron considerados por separado valorando cada ojo.

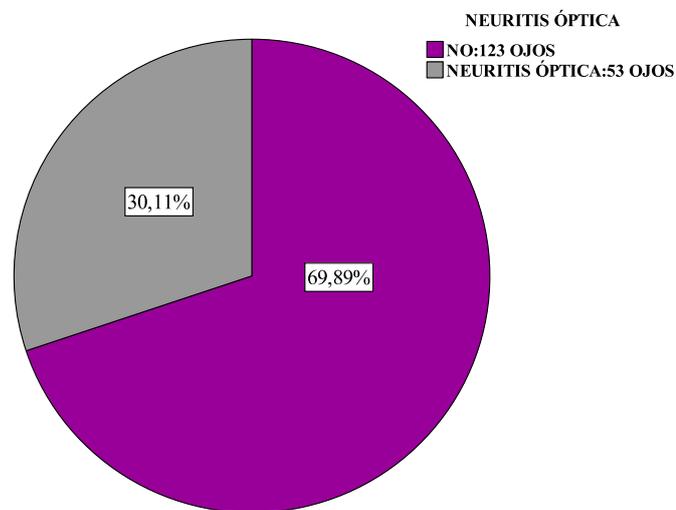


Figura 23: número y porcentaje de ojos con y sin neuritis óptica de los pacientes con EM.

También se realizó un estudio descriptivo en relación con la presencia o ausencia de NO teniendo en cuenta el género, la forma clínica y la benignidad de la EM. Las figuras 24, 25 y 26 muestran las correspondientes distribuciones de frecuencias:

Resultados

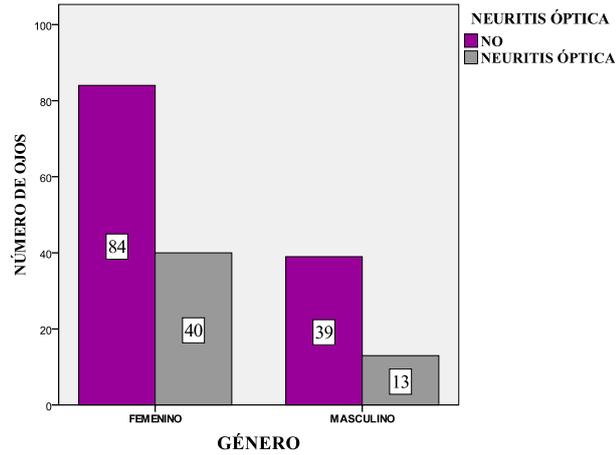


Figura 24: distribución de la presencia o ausencia de neuritis óptica en cuanto al género.

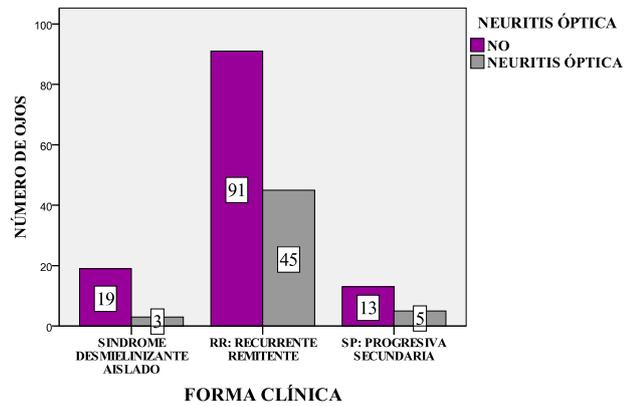


Figura 25: distribución de la presencia o ausencia de neuritis óptica en cuanto a la forma clínica.

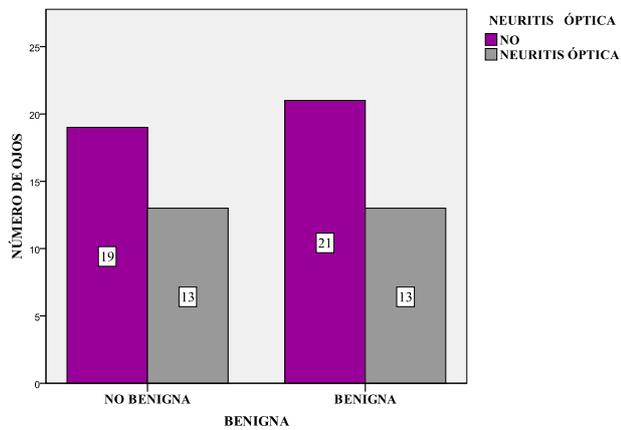


Figura 26: distribución de la presencia o ausencia de neuritis óptica en cuanto a la forma benigna o no benigna.

Tras la realización de los correspondientes contrastes de hipótesis basados en el estudio del estadístico chi-cuadrado, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas de la presencia de NO en cuanto al género, a la forma clínica de EM o a la benignidad de la EM (tabla 19).

	NEURITIS ÓPTICA %	SIN NEURITIS ÓPTICA %	p -VALOR
SEXO MASCULINO	25%	75%	0,16
SEXO FEMENINO	32,3%	67,7 %	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	13,6%	86,4%	0,17
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	33,1%	66,9%	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	27,8%	72,2%	
BENIGNA	47,1%	52,9%	0,38
NO BENIGNA	52,5%	47,5%	

Tabla 19: porcentaje de pacientes con y sin neuritis óptica en los diferentes grupos estudiados.

5.1.12.- DISCAPACIDAD: *EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE* (EDSS)

La tabla 20 muestra un resumen descriptivo de la puntuación en la escala EDSS para los diferentes grupos estudiados. Como índices de resumen hemos elegido la mediana, el mínimo y el máximo, en lugar de la media y la desviación típica por tratarse de una variable cualitativa de tipo ordinal.

	EDSS MEDIANA	EDSS MÍNIMO	EDSS MÁXIMO
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	2	0	8
NEURITIS ÓPTICA	2,5	0	7
SIN NEURITIS ÓPTICA	2	0	8
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	1	0	2,5
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	2	0	6,5
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	4,5	3	8
BENIGNA	1,5	0	3
NO BENIGNA	4,5	4	6,5
CONTROLES	0	0	0

Tabla 20: puntuación en la escala EDSS en los diferentes grupos de estudio.

Para comparar las puntuaciones en los distintos grupos hemos utilizado el Test no paramétrico de Mann-Whitney. En la tabla 21 observamos que no se ha detectado diferencia significativa en la mediana de las puntuaciones entre los pacientes con y sin NO.

	NÚMERO OJOS	MEDIANA EDSS	MÍNIMO- MÁXIMO EDSS	P- VALOR
NEURITIS ÓPTICA	53	2,5	0-7	0,10
SIN NEURITIS ÓPTICA	123	2	0-8	

Tabla 21: mediana y puntuación mínima y máxima en la escala EDSS en los pacientes con y sin neuritis óptica.

Se realizó también un estudio de la puntuación en la escala EDSS según la forma clínica. Para el contraste de igualdad de distribuciones en las distintas formas clínicas se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis y como consecuencia de dicho contraste se observó que hay diferencia significativa, con un p-valor $<0,001$.

FORMA CLÍNICA	NÚMERO	MEDIANA	MÍNIMO- MÁXIMO EDSS	P- VALOR
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	22	1	0-2,5	<0,001
ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE	136	2	0-6,5	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	18	4,5	3-8	

Tabla 22: mediana y puntuación mínima y máxima en la escala EDSS en las diferentes formas clínicas de EM estudiadas.

5.2.- EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL

5.2.1.- AV logMAR

Se ha realizado estudio de la AV logMAR utilizando el optotipo del ETDRS. Al comparar los pacientes con EM y los controles hemos observado que la AV es inferior en los pacientes con EM que en los controles siendo la diferencia de la media estadísticamente significativa. Del mismo modo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en dichas medias entre las diferentes formas clínicas, los pacientes que tuvieron episodios de NO frente a los pacientes que no tuvieron NO y cuando comparamos pacientes con EM benigna y no benigna.

	AV Log MAR MEDIA (DS)	p-VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE CONTROLES	0,084 (0,29) 0,023 (0,05)	0,03
NEURITIS ÓPTICA	0,26 (0,46)	<0,001
SIN NEURITIS ÓPTICA	0,011 (0,13)	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	-0,01 (0,04)	0,008
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	0,08 (0,30)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	0,17 (0,37)	
BENIGNA NO BENIGNA	0 (0,08) 0,22 (0,45)	0,003

Tabla 23: AV logMAR utilizando el optotipo ETDRS en los diferentes grupos estudiados. Se muestra la media, la desviación estándar (DS) entre paréntesis y la significación estadística (p-valor).

5.2.2.- TEST DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE

La tabla 24 muestra los resultados del análisis estadístico realizado en cuanto a la sensibilidad al contraste utilizando el test de Pelli-Robson.

Así resulta que la sensibilidad media es mayor en el grupo control que en el grupo de pacientes con EM. Además observamos que la sensibilidad media disminuye tanto en los pacientes con NO como en los pacientes con EM no benigna y que existen diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos pacientes que no tuvieron episodios de NO con los que sí tuvieron y cuando comparamos pacientes con EM benigna frente a EM no benigna. Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al estudiar la sensibilidad al contraste, entre las diferentes formas clínicas de EM.

	PELLI ROBSON (DS)	P-VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE CONTROLES	1,44 (0,30) 1,63(0,04)	<0,001
NEURITIS ÓPTICA SIN NEURITIS ÓPTICA	1,20 (0,43) 1,54 (0,14)	<0,001
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	1,47 (0,35)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	1,44 (0,28)	0,67
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	1,39 (0,37)	
BENIGNA NO BENIGNA	1,50 (0,15) 1,31 (0,41)	0,007

Tabla 24: prueba de sensibilidad al contraste de Pelli Robson. Se muestra la media, la desviación estándar (DS) entre paréntesis y la significación estadística (p-valor).

5.2.3.- TEST DE VISIÓN CROMÁTICA

5.2.3.1.- ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA VISIÓN CROMÁTICA

En un análisis cualitativo de la alteración cromática, el 80,11% de los pacientes con EM ha presentado una prueba de los colores realizada con el test de Farnsworth D-15 dentro de la normalidad. En cuanto a las posibles alteraciones, la alteración más frecuente fue la alteración del eje rojo-verde con un 6,82% de los casos.

	NÚMERO DE OJOS	PORCENTAJE
NORMAL	141	80,11%
ALTERACIÓN EJE ROJO-VERDE	12	6,82%
ALTERACIÓN EJE AZUL-AMARILLO	4	2,27%
ALTERACIÓN AMBOS EJES	4	2,27%
ALTERACIONES INESPECÍFICAS	10	5,68%
NO FUE CAPAZ DE REALIZARLA	5	2,85%
TOTAL	176	100

Tabla 25: distribución de las alteraciones de la visión cromática en los pacientes con EM. Se muestra el número de ojos y porcentaje.

En el grupo de pacientes que padecieron algún brote de NO clínica, el 60,37% presentaron una prueba de los colores normal. La alteración que se presentó con mayor frecuencia resultó ser la alteración en el eje rojo-verde con una frecuencia del 11,32%.

	NÚMERO DE OJOS	PORCENTAJE
NORMAL	32	60,37%
ALTERACIÓN EJE ROJO -VERDE	6	11,32%
ALTERACIÓN EJE AZUL-AMARILLO	2	3,77%
ALTERACIÓN AMBOS EJES	3	5,66%
ALTERACIONES INESPECÍFICAS	5	9,44%
NO FUE CAPAZ DE REALIZARLA	5	9,44%
TOTAL	53	100

Tabla 26: distribución de las alteraciones de la visión cromática en los pacientes con EM y neuritis óptica. Se muestra el número de ojos y porcentaje.

De los pacientes sin episodio de NO, el 86,99% presentaron una exploración de la visión cromática normal. De nuevo la alteración más frecuente fue la del eje rojo-verde con una frecuencia de 4,88%.

	NÚMERO DE OJOS	PORCENTAJE
NORMAL	107	86,99%
ALTERACIÓN EJE ROJO –VERDE	6	4,88%
ALTERACIÓN EJE AZUL-AMARILLO	2	1,63%
ALTERACIÓN AMBOS EJES	1	0,81%
ALTERACIONES INESPECÍFICAS	7	5,69%
TOTAL	123	100

Tabla 27: distribución de las alteraciones de la visión cromática en los pacientes con EM sin neuritis óptica. Se muestra número de ojos y porcentaje (%).

5.2.3.2.- ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA VISIÓN CROMÁTICA

Se realizó también un análisis cuantitativo aplicando los índices TCDS y CCI.

Las tablas 28 y 29 muestran los resultados de los contrastes estadísticos realizados para la comparación de medias en los distintos grupos. En la tabla 28 se observa que existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los pacientes con EM y los pacientes controles tanto para el índice TCDS como para el índice CCI.

	TOTAL COLOUR DIFFERENCE SCORE-TCDS (DS)	p-VALOR	COLOUR CONFUSION INDEX-CCI (DS)	p-VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	70,66 (19,85)	<0,001	1,25 (0,35)	<0,001
CONTROLES	56,3 (0)		1	

Tabla 28: análisis cuantitativo de la alteración de la visión cromática mediante los índices *Total Colour Difference Score* (TCDS) y *Colour Confusion Index* (CCI) en el grupo de pacientes con EM y en el grupo control.

Resultados

La tabla 29 muestra que existe diferencia significativa en relación con la presencia o ausencia de NO y con la benignidad de la EM para los dos índices. Por el contrario, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la forma clínica para ninguno de los índices considerados.

	TOTAL COLOUR DIFFERENCE SCORE -TCDS (DS)	p-VALOR	COLOUR CONFUSION INDEX-CCI (DS)	p-VALOR
NEURITIS ÓPTICA	79,71 (27,23)	<0,001	1,41 (0,48)	<0,001
SIN NEURITIS ÓPTICA	66,79 (14,41)		1,18 (0,25)	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	68,58 (26,47)	0,87	1,21 (0,47)	0,88
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	70,94 (18,81)		1,25 (0,33)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	71,17 (19,04)		1,26 (0,33)	
BENIGNA	67,80 (13,53)	0,01	1,20 (0,23)	0,01
NO BENIGNA	78,12 (21,92)		1,38(0,38)	

Tabla 29: análisis cuantitativo de la alteración de la visión cromática mediante los índices Total Colour Difference Score(TCDS) y Colour Confusion Index (CCI) en el grupo de pacientes con y sin neuritis óptica, diferentes formas clínicas y formas benignas y no benignas de EM.

5.2.4.- PERIMETRÍA ESTÁTICA COMPUTARIZADA

La tabla 30 presenta la distribución de los diferentes tipos de defectos campimétricos que presentaron los pacientes. En ella se puede observar que el 58,52 % de los pacientes no presentaron afectación del campo visual. En cuanto a los diferentes tipos de alteraciones, los defectos localizados son los que se presentaron con mayor frecuencia, con un 21,59%.

	NÚMERO OJOS	PORCENTAJE
AUSENCIA ALTERACIÓN	103	58,52%
PÉRDIDA DIFUSA	30	17,05%
DEFECTOS LOCALIZADOS	38	21,59%
NO FUE CAPAZ DE REALIZARLA	5	2,84%

Tabla 30: distribución de los diferentes defectos campimétricos que presentaron los pacientes con EM, se muestra el número y el porcentaje.

En los pacientes con NO se pudo observar como el 30,19% no presentaban alteración campimétrica en el momento del estudio, siendo la alteración más frecuente los defectos localizados del campo visual, con un 39,62 % de los casos.

	NÚMERO DE OJOS	PORCENTAJE
AUSENCIA ALTERACIÓN	16	30,19%
PÉRDIDA DIFUSA	13	24,53%
DEFECTOS LOCALIZADOS	21	39,62%
NO FUE CAPAZ DE REALIZARLA	3	5,66%

Tabla 31: distribución de los diferentes defectos campimétricos que presentaron los pacientes con EM y neuritis óptica, se muestra el número y el porcentaje.

Dentro de los defectos localizados en los pacientes con NO se registraron 6 defectos localizados periféricos, 3 centrales, 2 defectos altitudinales, 3 que afectaban 1 cuadrante, 3 defectos arciformes, 2 aumento de la mancha ciega, 1 defecto centrocecal y 1 escalón nasal.

Resultados

Se ha estudiado también la posible diferencia entre los pacientes de los distintos subgrupos. En la tabla 32 se observa en primer lugar que la desviación media (DM) y la desviación media estándar (DSM) son más elevadas en el grupo de pacientes con EM que en el grupo control. Existe diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con y sin NO y entre pacientes con EM benigna y no benigna tanto para la DM como para la DSM. Las dos variables fueron mayores en los casos de NO y formas no benignas. Sin embargo no se ha detectado diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las diferentes formas clínicas para ninguna de las dos variables en estudio.

	DESVIACIÓN MEDIA-DM (DS)	p-VALOR	DESVIACIÓN MEDIA ESTÁNDAR-DSM (DS)	p-VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	-4,72 (5,10)	<0,001	3,57 (2,87)	<0,001
CONTROLES	-1,32 (2,32)		1,58 (1,34)	
NEURITIS ÓPTICA	-7,23 (7,19)	<0,001	4,79 (3,20)	<0,001
SIN NEURITIS ÓPTICA	-3,74 (3,58)		3,09 (2,59)	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	-4,93 (4,79)		3,63 (3,54)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	-4,50 (4,93)	0,44	3,45 (2,62)	0,42
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	-4,53 (8,07)		4,46 (3,77)	
BENIGNA	-3,72 (2,55)	0,009	2,81 (1,61)	0,001
NO BENIGNA	-6,92 (7,24)		4,74 (3,20)	

Tabla 32: desviación media (DM) y desviación media estándar (DSM) en el grupo de pacientes con EM y grupo control, en los pacientes con y sin neuritis óptica, en las diferentes formas clínicas de EM estudiadas y en los pacientes con formas benigna y no benigna. Se muestra el valor medio de cada desviación, la desviación estándar entre paréntesis y la significación estadística correspondiente.

5.2.5.- POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (PEV)

5.2.5.1.- ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS PEV

El 37,51 % de los pacientes han presentado un PEV-patrón o con estimulación morfoscópica normal, siendo el aumento de la latencia la alteración más registrada, con un 35,22%. Un 5,68% presentó alteración de la latencia y disminución de la amplitud. En 5 de los ojos no se pudo determinar por presentar mala AV y en otros 14 ojos no se identificaron los componentes ni latencias ni amplitudes por la afectación que presentaban.

POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MORFOSCÓPICOS	NÚMERO DE OJOS	PORCENTAJE
NORMAL	66	37,51%
ALTERACIÓN MORFOLÓGICA	13	7,39%
AUMENTO LATENCIA 110-117	9	5,11
AUMENTO LATENCIA 118-130	30	17,04%
AUMENTO LATENCIA >130	23	13,07%
DISMINUCIÓN DE LA AMPLITUD	6	3,41%
AUMENTO DE LA LATENCIA Y DISMINUCIÓN DE AMPLITUD	10	5,68%
SIN COMPONENTES IDENTIFICABLES	14	7,95%
NO SE REALIZÓ POR MALA AGUDEZA VISUAL	5	2,84%

Tabla 33: estudio de los pacientes con EM mediante la realización de potenciales evocados visuales morfoscópicos (PEV-patrón). Se realiza estudio cualitativo y se indica frecuencia y porcentaje.

5.2.5.2.- ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LOS PEV

En un análisis cuantitativo se observó como la latencia es mayor en los pacientes que presentaron brotes de NO y en las formas de EM no benignas en comparación con los pacientes sin NO y formas benignas, presentando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En cuanto a las diferentes formas clínicas, se observó que existe también diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,01$) para el aumento de la latencia de la onda P100 en los PEV patrón.

	LATENCIA ONDA P100 PATRÓN (DS)	p-VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	117(14,65)	<0,001
CONTROLES	102 (5)	
NEURITIS ÓPTICA	124,03(15,41)	<0,001
SIN NEURITIS ÓPTICA	114,73 (13,65)	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	109,13 (10,46)	0,01
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE –RECURRENTE	117,92 (14,80)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	123,02 (15,16)	
BENIGNA	114,15 (9,45)	<0,001
NO BENIGNA	128,72 (18,34)	

Tabla 34: estudio de la latencia de la onda P100 en los PEV-patrón de los pacientes con EM y en el grupo control, en los pacientes con y sin neuritis óptica, en las diferentes formas clínicas de EM estudiadas y en los pacientes con formas benigna y no benigna.

Utilizando el factor de corrección para comparaciones múltiples con una confianza del 95 %, se puede afirmar que la latencia de la onda P100 tiene igual media en las formas EM-SP y EM-RR y que la media en los SDA es distinta a la media en los pacientes con EM-RR y a la media en los pacientes con EM-SP.

5.3.- ESTUDIO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA (CFNR)

5.3.1.- EXPLORACIÓN CON OCT CIRRUS

5.3.1.1.- CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

Se exponen a continuación los resultados del estudio estadístico del grosor promedio de la CFNR del grupo de pacientes con EM frente al grupo control obtenido con OCT Cirrus. Se analizaron los valores medios de grosor de la CFNR y los valores medios en los sectores temporal, superior, inferior y nasal. Se ha observado que existen diferencias estadísticamente significativas en todas las situaciones analizadas.

	GROSOR PROMEDIO CFNR (DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR TEMPORAL(DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR SUPERIOR(DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR NASAL (DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR INFERIOR(DS)	p- VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	84,51 (14,27)	<0,001	56,60 (13,81)	<0,001	107,02 (20,90)	<0,001	65,84 (11,79)	<0,001	108,69 (24,09)	<0,001
CONTROLES	98,44 (6,83)		65,86 (9,33)		125,15 (14,72)		75,41 (12,14)		127,26 (13,71)	

Tabla 35: grosor promedio y sectorial de la CFNR obtenido con OCT Cirrus en los pacientes con EM y en el grupo control. Se muestra el valor medio en μm , la desviación estándar (DS) entre paréntesis y la significación estadística (p-valor).

Resultados análogos fueron obtenidos cuando comparamos pacientes con y sin episodios de NO. Los pacientes con NO presentaron un CFNR más delgada en comparación con el grupo control. En cuanto a las diferentes formas clínicas de la EM se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el grosor promedio y en todos los sectores salvo en el sector nasal. También se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre las formas benignas y no benignas en el grosor promedio y en el sector temporal e inferior (tabla 36)

Resultados

	CAPA FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS CFNR (DS)	p-VALOR	CFNR SECTOR TEMPORAL (DS)	p-VALOR	CFNR SECTOR SUPERIOR (DS)	p-VALOR	CFNR SECTOR NASAL (DS)	p-VALOR	CFNR SECTOR INFERIOR (DS)	p-VALOR
NEURITIS ÓPTICA	72,15 (13,70)	<0,001	47,57 (11,11)	<0,001	92,06 (22,20)	<0,001	59,58 (10,92)	<0,001	89,58 (24,03)	<0,001
SIN NEURITIS ÓPTICA	89,55 (11,16)		59,87 (13,15)		113,05 (16,66)		68,65 (11,56)		116,71 (19,34)	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	92 (15,29)	0,008	64,82 (14,66)	0,008	115,77 (24,77)	0,02	65,18 (10,93)	0,22	122,18 (23,11)	0,002
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	84,11 (14)		55,72 (13,37)		106,61 (20,31)		66,37 (12,15)		107,86 (24,13)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	78,39 (11,77)		53,17 (13,14)		99,44 (17,36)		62,67 (9,79)		98,50 (18,47)	
BENIGNA	82,85 (13,91)	0,03	57,12 (15,63)	0,02	101,41 (19,58)	0,39	64,62 (11,65)	0,43	108,41 (24,94)	0,008
NO BENIGNA	76,72 (13,22)		50,29 (13,06)		99,03 (22,13)		63,24 (8,11)		94,56 (21,45)	

Tabla 36: grosor promedio y sectorial de la CFNR obtenido con OCT Cirrus en los pacientes con y sin neuritis óptica, en las diferentes formas clínicas de EM estudiadas y en los pacientes con formas benigna y no benigna. Se muestra el valor medio en μm , la desviación estándar (DS) entre paréntesis y la significación estadística.

En la figura 27 se observan las medias del grosor de la CFNR en las diferentes formas clínicas:

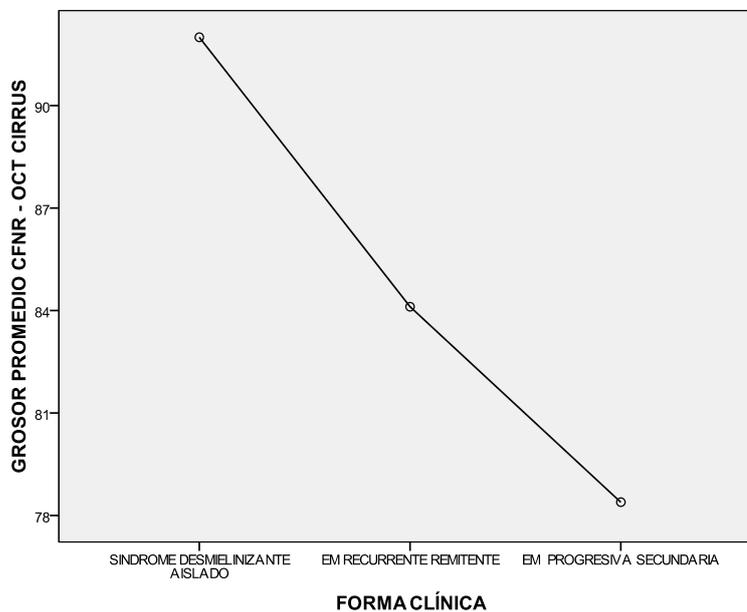


Figura 27: comparación del grosor promedio obtenido con OCT Cirrus en las diferentes formas clínicas de EM estudiadas.

Utilizando el factor de corrección para comparaciones múltiples, con una confianza del 95%, se puede afirmar que el grosor de la CFNR tiene igual media en las formas EM-SP y EM-RR y que la media en los SDA es distinta a la media en los pacientes con EM-RR y a la media en los pacientes con EM-SP.

5.3.1.2.- MÁCULA

La tabla 37 muestra los resultados de la medida del grosor macular (*macula thickness*) estimados en la mácula con el equipo OCT Cirrus. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos pacientes con EM y los pacientes del grupo control. En los pacientes con y sin NO se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, presentando menor grosor la macula en los pacientes con NO. Sin embargo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, en el grosor macular entre las diferentes formas clínicas estudiadas ni entre las formas benignas y no benignas.

	MACULA THICKNESS (DS)	P-VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	254,13 (27,27)	0,13
CONTROLES	257,94 (30,26)	
NEURITIS ÓPTICA	248,34 (20,86)	0,03
SIN NEURITIS ÓPTICA	256,22 (29,28)	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	263,77 (27)	0,19
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	252,50 (26,41)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUENDARIA PROGRESIVA	254,61 (32,76)	
BENIGNA	253,06 (31,20)	0,25
NO BENIGNA	257,59 (23,85)	

Tabla 37: se muestran los valores medios de macula thickness, en los diferentes grupos estudiados. Se indica la media en μm , la desviación estándar (DS) entre paréntesis y la significación estadística.

5.3.2.- EXPLORACIÓN CON OCT STRATUS

5.3.2.1.- CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

Se exponen en la tabla 38, los resultados del estudio del grosor promedio de la CFNR, en el grupo de pacientes con EM frente al grupo control, medido con OCT Stratus. En la tabla 38 se puede observar que existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en el valor promedio y en cada uno de los cuadrantes.

	GROSOR PROMEDIO CFNR (DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR TEMPORAL(DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR SUPERIOR(DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR NASAL (DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR INFERIOR(DS)	p- VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	93,82 (17,69)	<0,001	62,90 (17,81)	<0,001	122,21 (25,90)	<0,001	76,36 (20,77)	<0,001	113,74 (24,14)	<0,001
CONTROLES	109,37 (8,27)		76,05 (14,12)		139,76 (18,01)		87,33 (16,69)		134,36 (14,62)	

Tabla 38: grosor promedio y sectorial de la CFNR obtenido con OCT Stratus en los pacientes con EM y en el grupo control. Se muestra el valor medio del grosor en μm , desviación estándar (DS) entre paréntesis y significación estadística.

Se han estudiado también las posibles diferencias entre las medias atendiendo a los distintos subgrupos considerados. La tabla 39 muestra los resultados obtenidos, en ella podemos observar que los pacientes con NO presentan una disminución del grosor promedio y sectorial de la CFNR en comparación con los pacientes sin NO, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. También se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre las formas benignas y no benignas en cuanto al grosor promedio y en el sector superior. En cuanto a las diferentes formas clínicas de la EM, al igual que para el OCT Cirrus, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en todos los sectores salvo en el sector nasal.

	GROSOR PROMEDIO CFNR (DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR TEMPORAL(DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR SUPERIOR(DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR NASAL (DS)	p- VALOR	GROSOR PROMEDIO CFNR SECTOR INFERIOR(DS)	p- VALOR
NEURITIS ÓPTICA	78,54 (18,67)	<0,001	50,13 (15,01)	<0,001	102,43 (30,52)	<0,001	66,75 (18,78)	<0,001	94,74 (25,86)	<0,001
SIN NEURITIS ÓPTICA	100,14 (12,69)		67,78 (16,05)		130,60 (18,09)		80,43 (20,10)		121,69 (18,60)	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	103,03 (15,61)	0,007	75,09 (20,38)	0,002	131,14 (29,18)	0,03	79,50 (19,45)	0,10	126,41 (21,74)	0,01
EM-REMITENTE- RECURRENTE	90,37 (17,34)		61,03 (16,86)		122,45 (25,68)		77,13 (21,07)		112,80 (24,38)	
EM SECUNDARIA PROGRESIVA	85,90 (15,65)		62,11 (16,48)		109,50 (18,53)		66,72 (18,26)		105,33 (20,13)	
BENIGNA	93,53 (16,81)	0,02	62 (19,29)	0,06	122,29 (24,32)	0,02	77,62 (18,40)	0,06	112,12 (25,26)	0,05
NO BENIGNA	84,15 (18,36)		55,03 (16,32)		108,41 (29,23)		70,62 (18,66)		102,47 (21,45)	

Tabla 39: grosor promedio y sectorial de la CFNR obtenido con OCT Stratus en los diferentes grupos estudiados. Se muestra el valor medio del grosor en μm , la desviación estándar (DS) y significación estadística.

Utilizando el factor de corrección para comparaciones múltiples, con una confianza del 95%, se puede afirmar que el grosor de la CFNR tiene igual media en las formas en las formas EM-SP y EM-RR y que la media en los SDA es distinta a la media en los pacientes con EM-RR y a la media en los pacientes con EM-SP

5.3.2.2.- MÁCULA

La tabla 40 muestra los resultados de la medida del grosor macular (*macula thickness*) estimados en la mácula con el equipo OCT Stratus. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos pacientes con EM y los pacientes del grupo control. En los pacientes con y sin NO se han encontrado diferencias estadísticamente significativa, presentando menor grosor la macula en los pacientes con NO. Sin embargo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, en el grosor macular entre las diferentes formas clínicas estudiadas y entre las formas benignas y no benignas.

Resultados

	MACULA THICKNESS (DS)	P- VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	202,85 (24,49)	0,19
CONTROLES	206,78 (25,77)	
NEURITIS ÓPTICA	203,38 (23,87)	0,03
SIN NEURITIS ÓPTICA	196,60 (20,61)	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	208,13 (25,61)	0,22
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	203,90 (26,41)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUENDARIA PROGRESIVA	205,05 (25,08)	
BENIGNA	198,68 (27,43)	0,11
NO BENIGNA	204,06 (26,98)	

Tabla 40: se muestran los valores medios de macula thickness, en los diferentes grupos estudiados. Se indica la media en micras, la desviación estándar (DS) entre paréntesis y la significación estadística.

5.3.3.- POLARIMETRÍA LASER (GDx VCC)

Los resultados obtenidos al realizar la exploración con polarimetría láser se pueden observar en la tabla 41 donde se recogen los datos descriptivos en el grupo de pacientes con EM y en el grupo control.

	NERVE FIBER INDEX NFI (DS)	LogNFI (DS)	TSNIT (DS)	PROMEDIO SUPERIOR (DS)	PROMEDIO INFERIOR (DS)	DESVIACIÓN TSNIT (DS)	SIMETRÍA (DS)
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	28,63 (17,26)	1,39 (0,22)	49,10 (7,76)	59,39 (10,44)	59,02 (10,62)	22,11 (4,38)	0,80 (0,15)
CONTROLES	19,07 (7,57)	1,22 (0,25)	53,96 (5,81)	65,27 (8,38)	64,90 (8,05)	24,31 (5,05)	0,85 (0,10)

Tabla 41: valores obtenidos al realizar la exploración con GDx VCC. Se muestra el valor medio y la desviación estándar (DS) entre paréntesis.

Los análisis estadísticos realizados para el logNFI y el TSNIT muestran que existe diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EM y el grupo control para ambas variables.

	LogNFI (DS)	P- VALOR	TSNIT (DS)	P- VALOR
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	1,39 (0,22)	<0,001	49,10 (7,76)	<0,001
CONTROLES	1,22 (0,25)		53,96 (5,81)	

Tabla 42: media de logNFI y TSNIT en el grupo de pacientes con EM y grupo control. Entre paréntesis se muestra la desviación estándar (DS).

En la tabla 43 se muestran los valores del estudio con GDx VCC en la muestra de pacientes con EM atendiendo a los diferentes subgrupos:

Resultados

	NERVE FIBER INDEX NFI (DS)	LogNFI (DS)	TSNIT (DS)	PROMEDIO SUPERIOR (DS)	PROMEDIO INFERIOR (DS)	DESVIACIÓN TSNIT (DS)	SIMETRÍA (DS)
NEURITIS ÓPTICA	42,42 (23,43)	1,55 (0,26)	43,41 (8,93)	51,89 (12,63)	51,61 (11,42)	19,61 (4,78)	0,75 (0,17)
SIN NEURITIS ÓPTICA	22,72 (8,68)	1,32 (0,16)	51,46 (5,68)	62,50 (7,24)	61,96 (8,43)	23,12 (3,78)	0,81 (0,13)
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	23 (17,79)	1,29 (0,22)	52,37 (7,37)	64,13 (9,92)	64,79 (9,79)	24,42 (5,05)	0,84 (0,08)
ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE –REMITENTE	29,79 (16,75)	1,41 (0,21)	48,43 (7,21)	58,35 (9,69)	57,75 (10,11)	21,70 (4,34)	0,79 (0,15)
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	26,72 (19,78)	1,34 (0,27)	50,12 (11,03)	61,46 (14,54)	61,52 (12,94)	22,37 (2,94)	0,76 (0,17)
BENIGNA	24,68 (14,59)	1,42 (0,21)	48,49 (7,63)	58,29 (9,42)	57,71 (11,72)	20,92 (5,20)	0,74 (0,21)
NO BENIGNA	36,94 (21,39)	1,51 (0,24)	44,99 (7,66)	54,50 (12,31)	53,21 (8,74)	20,58 (4,22)	0,75 (0,16)

Tabla 43: valores obtenidos al realizar la exploración con GDx VCC en los pacientes con y sin neuritis óptica, en las diferentes formas clínicas de EM estudiadas y en los pacientes con formas benigna y no benigna. Se muestra el valor medio y la desviación estándar (DS) entre paréntesis.

Al comparar las medias en los pacientes de cada uno de los subgrupos se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el logNFI y en el promedio TSNIT entre los pacientes con NO y sin NO. Por el contrario, no se ha encontrado diferencia significativa entre las formas benignas y no benignas para ninguna de las variables. En cuanto a las formas clínicas se han encontrado diferencias estadísticamente significativa entre ellas con el parámetro logNFI ($p=0,03$) pero no con el TSNIT ($p=0,07$).

	LogNFI (DS)	p-VALOR	TSNIT (DS)	p-VALOR
NEURITIS ÓPTICA	1,63 (0,20)	<0,001	41,86 (7,57)	<0,001
SIN NEURITIS ÓPTICA	1,36 (0,17)		50,13 (6,07)	
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	1,29 (0,22)	0,03	52,37 (7,37)	0,07
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE	1,41 (0,21)		48,43 (7,21)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	1,34 (0,27)		50,12 (11,03)	
BENIGNA	1,52 (0,21)	0,07	45,15 (7,71)	0,08
NO BENIGNA	1,42 (0,21)		48,50 (7,63)	

Tabla 44: media de logNFI y TSNIT en los diferentes grupos de estudio con su correspondiente significación estadística. Entre paréntesis se muestra la desviación estándar (DS).

5.4.- RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

5.4.1.- EL ÍNDICE BICAUDADO (IB)

En la figura 28 se representan la distribución del IB en los pacientes con EM y en los pacientes pertenecientes al grupo control.

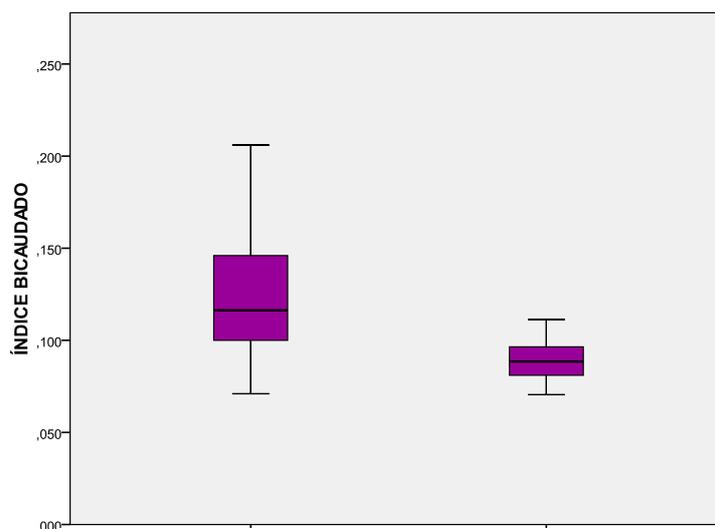


Figura 28: se representa mediante un diagrama de cajas el valor del índice bicaudado en los pacientes con EM y en el grupo control.

A la vista de este gráfico parece que el IB es mayor en los pacientes con EM. Para comprobar esta afirmación realizamos un contraste de hipótesis para comparar ambas medias. La tabla 45 muestra que existe diferencia significativa entre ambas medias.

ÍNDICE BICAUDADO			
GRUPO	NÚMERO PACIENTES	ÍNDICE BICAUDADO (DS)	p-VALOR
CONTROL	59	0,08 (0,009)	<0,001
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	83	0,12 (0,03)	

Tabla 45: se muestra el valor medio del índice bicaudado y la desviación estándar (DS) entre paréntesis en el grupo de pacientes con EM y en el grupo control.

Resultados

Se realizó un estudio análogo para comparar el IB en los pacientes con NO y sin NO.

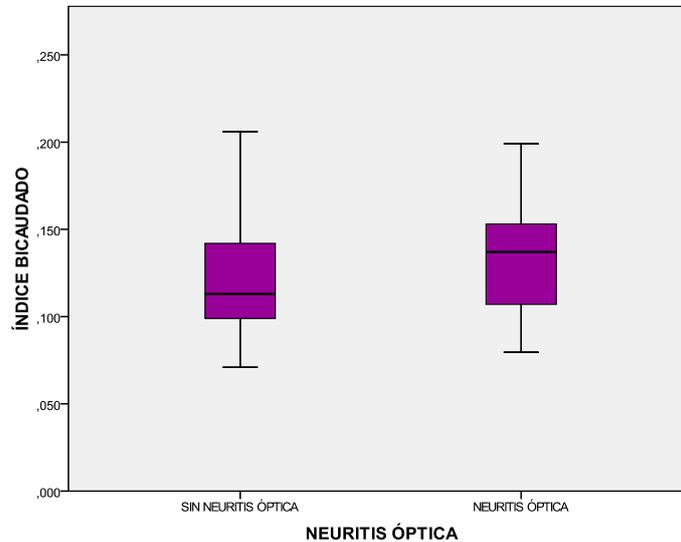


Figura 29: se representa mediante un diagrama de cajas el valor del índice bicaudado en los pacientes sin neuritis óptica y con neuritis óptica.

La tabla 46 muestra que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la media del IB en los pacientes con y sin NO.

ÍNDICE BICAUDADO			
	NÚMERO PACIENTES	ÍNDICE BICAUDADO (DS)	p-VALOR
SIN NEURITIS ÓPTICA	40	0,12 (0,03)	0,17
NEURITIS ÓPTICA	43	0,13 (0,03)	

Tabla 46: se muestra el valor medio del índice bicaudado y la desviación estándar (DS) entre paréntesis en el grupo de pacientes con sin neuritis óptica y con neuritis óptica.

En cuanto a la comparación del IB en los pacientes con EM forma benigna frente al grupo de pacientes con EM forma no benigna se encontraron que las medias son significativamente diferentes.

ÍNDICE BICAUDADO			
	NÚMERO PACIENTES	ÍNDICE BICAUDADO (DS)	p- VALOR
NO BENIGNA	16	0,14 (0,37)	<0,001
BENIGNA	17	0,12 (0,02)	

Tabla 47: se muestra el valor medio del índice bicaudado y la desviación estándar (DS) entre paréntesis en el grupo de pacientes con formas benigna y no benigna.

En el siguiente diagrama de cajas (figura 30), se representa el IB en las diferentes formas clínicas.

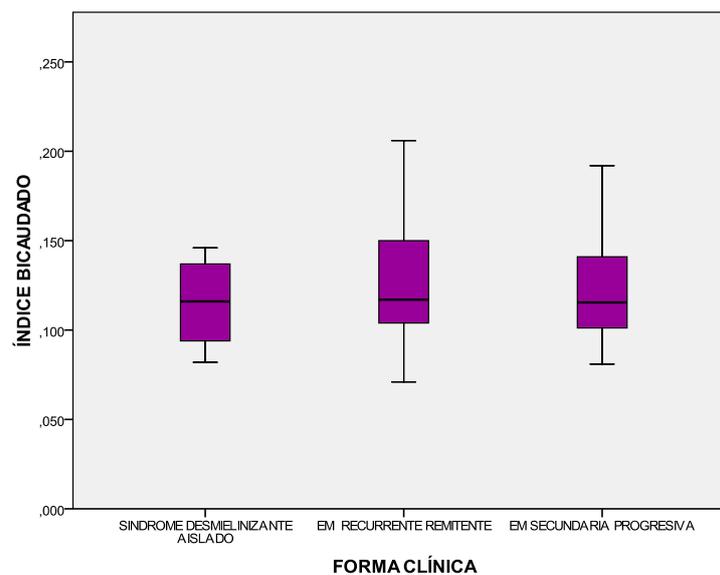


Figura 30: se representa mediante un diagrama de cajas el valor del índice bicaudado en las diferentes formas clínicas de EM estudiadas.

Resultados

Realizando el correspondiente contraste de hipótesis no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre las medias del IB para las diferentes formas clínicas de EM.

ÍNDICE BICAUDADO			
FORMA CLÍNICA	NÚMERO PACIENTES	ÍNDICE BICAUDADO (DS)	p-VALOR
SÍNDROME DESMIELINIZANTE AISLADO	11	0,11 (0,02)	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE -RECURRENTE	63	0,13 (0,03)	0,13
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	9	0,13 (0,04)	

Tabla 48: se muestra el valor medio del índice bicaudado y la desviación estándar (DS) entre paréntesis en las diferentes formas clínicas de EM estudiadas.

5.4.2.- LESIONES HIPOINTENSAS EN T1

El 55,42 % de los pacientes estudiados presentaron más de 4 lesiones hipointensas en las imágenes ponderadas en T1 en la RM.

LESIONES EN T1	NÚMERO PACIENTES	PORCENTAJE
0 LESIONES	13	15,66%
1-3 LESIÓN	24	28,92%
4-5 LESIONES	6	7,23%
> 5 LESIONES	40	48,19%

Tabla 49: se muestra el número de pacientes con 0 lesiones , 1-3 lesiones , 4-5 lesiones y más de 5 lesiones hipointensas en T1 en la RM.

5.4.3.- LESIONES HIPERINTENSAS EN T2

El 61,45% de los pacientes estudiados presentaron más de 10 lesiones hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2 en la RM.

LESIONES EN T2	NÚMERO PACIENTES	PORCENTAJE
0 LESIONES	7	8,43%
1 LESIÓN	2	2,41%
2-3 LESIONES	5	6,02%
4-10 LESIONES	18	21,69%
>10 LESIONES	51	61,45%

Tabla 50: se muestra el número y porcentaje de pacientes con 0 lesiones , 1 lesión, 2-3 lesiones, 4-10 lesiones y más de 10 lesiones hiperintensas en T2 en la RM.

Se ha estudiado también la posible asociación entre el número de lesiones hiperintensas en T2 y el número de lesiones hipointensas en T1 en la RM. Para ello se ha utilizado el coeficiente Gamma de Goodman y Kruskal. El valor de dicho índice resultó ser 0,948 con un p-valor <0,001. Esto nos indica que hay una asociación casi perfecta entre ambos números de lesiones. Además el signo positivo de dicha asociación nos indica que valores altos en el número de lesiones en T2 están asociados con valores altos en el número de lesiones en T1 y los valores bajos en el número de lesiones en T2 están asociados con valores bajos en el número de lesiones en T1.

5.4.4.- LESIONES QUE CAPTAN GADOLINIO (Gd)

El 75,90 % de los pacientes estudiados no presentaron ninguna lesión captante de Gd en el momento que se le realizó la RM.

LESIONES CAPTAN GADOLINIO	NÚMERO PACIENTES	PORCENTAJE
0 LESIONES	63	75,90%
1 LESIÓN	12	14,46%
> 1 LESIONES	4	4,82%
NO SE REALIZÓ CON GADOLINIO	4	4,82%

Tabla 51: se muestra el número y porcentaje de pacientes con 0 lesiones , 1 lesión, y más de 1 lesión captante de gadolinio en la RM.

5.4.5.- LESIONES INFRATENTORIALES

El 51,81% de los pacientes no presentaron ninguna lesión infratentorial en la RM.

LESIONES INFRATENTORIALES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	43	51,81%
SI	40	48,19%

Tabla 52: se muestra el número y porcentaje de pacientes con lesiones infratentoriales en la RM.

5.5.- PRINCIPALES CORRELACIONES ENTRE DIFERENTES VARIABLES DEL ESTUDIO.

5.5.1.- CORRELACIÓN ENTRE GROSOR DE LA CFNR Y LA FUNCIÓN VISUAL

Se ha estudiado la posible correlación existente entre las medidas obtenidas en las exploraciones con OCT y GDx y los datos obtenidos al estudiar la función visual en la población de pacientes con EM, a través de diferentes exploraciones como son la AV obtenida en la escala ETDRS, la sensibilidad al contraste con el test de Pelli-Robson, la DM de la perimetría computarizada, la latencia de la onda P100 de los PEV patrón y el TCDS de la prueba de la visión de los colores.

El grosor promedio de la CFNR se ha correlacionado significativamente con las variables estudiadas, tanto en el grosor obtenido con OCT Stratus como con OCT Cirrus, dando coeficientes de correlación muy similares con ambos aparatos de exploración.

El grosor promedio de la CFNR obtenido con OCT-Cirrus se ha correlacionado significativamente con AV logMAR ($\rho=0,40$, $p<0,001$), con la sensibilidad al contraste ($\rho=0,44$, $p<0,001$), con la desviación media determinada en la campimetría ($r=0,32$, $p<0,001$), con la latencia de la onda P100 ($r=-0,42$, $p<0,001$) y con el TCDS ($r=-0,29$, $p<0,001$).

El grosor promedio obtenido con OCT Stratus también se ha correlacionado significativamente con la AV logMAR ($\rho=0,47$, $p<0,001$), con la sensibilidad al contraste ($\rho=0,54$, $p<0,001$), con la desviación media determinada en la campimetría ($r=0,31$, $p<0,001$), con la latencia de la onda P100 ($r=-0,40$, $p<0,001$) y con el TCDS ($r=-0,26$, $p<0,001$).

Se ha encontrado correlación estadísticamente significativa, aunque más débil, entre los valores obtenidos en la exploración con GDx VCC como son el logNFI y el promedio TSNIT y las variables de la función visual estudiadas. El logNFI presenta una correlación estadísticamente significativa con la AV logMAR ($\rho=-0,30$, $p<0,001$), con la sensibilidad al contraste ($\rho=-0,35$, $p<0,001$), con la desviación media determinada en la campimetría ($r=-0,28$, $p<0,001$), con la latencia de la onda P100 ($r=0,34$, $p<0,001$) y con el TCDS ($r=0,17$, $p=0,01$). El TSNIT también se correlaciona significativamente

Resultados

con la AV ($\rho=0,31$, $p<0,001$), con la sensibilidad al contraste ($\rho=0,27$, $p<0,001$), con la desviación media determinada en la campimetría ($r=0,29$, $p<0,001$), con la latencia de la onda P100 ($r=-0,36$, $p<0,001$) y con el TCDS ($r=-0,17$, $p=0,01$).

A continuación, en la tabla 53, se exponen los valores de las correlaciones, así como su correspondiente significación estadística.

	AV logMAR	PELLI- ROBSON	DESVIACIÓN MEDIA-DM	LATENCIA ONDA P100	TOTAL COLOUR DIFFERENCE SCORE
GROSOR CFNR OCT- CIRRUS	-0,35 p<0,001	0,44 p<0,001	0,32 p<0,001	-0,42 p<0,001	-0,29 p<0,001
GROSOR CFNR OCT -STRATUS	-0,40 p<0,001	0,54 p<0,001	0,31 p<0,001	-0,40 p<0,001	-0,26 p<0,001
Log NFI- NERVE FIBER INDEX	0,26 p<0,001	-0,35 p<0,001	-0,28 p<0,001	0,34 p<0,001	0,17 p=0,01
GDx TSNIT	-0,23 p<0,001	0,27 p<0,001	0,29 p<0,001	-0,36 p<0,001	-0,17 p=0,01

Tabla 53: principales correlaciones entre los parámetros obtenidos con OCT y GDx, y AV, Pelli-Robson, desviación media obtenida en la campimetría y el *total colour difference score*. Se muestra el correspondiente coeficiente de correlación y su significación estadística (p).

5.5.2.-CORRELACION ENTRE GROSOR DE LA CFNR, HALLAZGOS DE LA RM, DISCAPACIDAD Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Con el objetivo de valorar si el daño encontrado en la CFNR producido en la EM podría ser un reflejo del daño del SNC, se ha estudiado la posible correlación entre los datos obtenidos al realizar una exploración con OCT o con GDx y los datos obtenidos al realizar una RM cerebral y del mismo modo con la escala de discapacidad (EDSS). Se ha realizado el estudio en la población de pacientes con EM y neuritis óptica y también en aquellos pacientes con EM que no presentaron episodio de NO en ningún momento de su enfermedad, para evitar que el efecto que la NO presenta sobre el grosor de la CFNR influyese en los resultados.

En los pacientes con EM sin NO se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el grosor de CFNR medido con OCT o con GDx y la atrofia cerebral medida en la RM con el IB. Se han observado unas correlaciones similares entre los parámetros estudiados con OCT Stratus y con OCT Cirrus y las medidas en la RM, encontrando correlación con el IB, con el número de lesiones en T1, con la escala de discapacidad EDSS y con la duración de la enfermedad. Con relación al número de lesiones en T2 sólo se ha encontrado una correlación débil con OCT Cirrus y no así con OCT Stratus.

En cuanto a los resultados obtenidos al realizar el estudio con el GDx VCC, el logNFI aparece correlacionado con el IB. Correlaciones muy similares se obtuvieron para el promedio TSNIT, aunque esta medida también está correlacionada, de manera débil, con el número de lesiones hiperintensas en T2 en RM.

La puntuación en la escala EDSS se ha correlacionado con el IB, con el número de lesiones en T1 y T2, y con la duración de la enfermedad.

El IB se correlacionó moderadamente con el número de lesiones en T1 y en T2, con la puntuación en la escala de discapacidad y con la duración de la enfermedad.

En el estudio no hemos encontrado ninguna correlación entre las variables del estudio y las lesiones captantes de Gd o con las lesiones infratentoriales. En la tabla 54 se muestra un cuadro resumen de las principales correlaciones significativas encontradas en la población con EM sin episodios de NO.

Resultados

En los pacientes con EM y neuritis óptica no se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables estudiadas, salvo con la escala de discapacidad (EDSS) y la duración de la enfermedad ($\rho=0,36$, $p=0,01$)

	INDICE BICAUDADO	LESIONES HIPOINTENSAS T1	LESIONES HIPERINTENSAS T2	EDSS	DURACIÓN DE ENFERMEDAD
GROSOR CFNR OCT- CIRRUS	-0,45 p=0,002	-0,35 p=0,02	-0,37 p=0,01	-0,43 p=0,005	-0,48 p=0,001
GROSOR CFNR OCT - STRATUS	-0,42 p=0,004	-0,32 p=0,02	----	-0,46 p=0,003	-0,44 p=0,002
Log NFI- NERVE FIBER INDEX	0,37 p=0,01	----	----	----	----
GDx TSNIT	-0,34 p=0,01	----	-0,28 p=0,04	----	----
EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE-EDSS	0,42 p=0,003	0,39 p=0,007	0,30 p=0,03	X	0,34 p=0,01
ÍNDICE BICAUDADO	X	0,67 p<0,001	0,47 p=0,001	-0,42 p=0,003	0,54 p<0,001

Tabla 54: principales correlaciones entre OCT, GDx, RM, PEV, EDSS y duración de la enfermedad en pacientes sin episodio previo de neuritis óptica. Se muestran los coeficientes de correlación (r) y su significación estadística (p).

5.6.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS DIFERENTES EXPLORACIONES DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.

5.6.1.- CORRELACIONES ENCONTRADAS ENTRE OCT Y GDx

Se han calculado también las correlaciones entre los distintos métodos de exploración que miden el espesor de la CFNR, como son el OCT Stratus, el OCT Cirrus y el GDx VCC. Se ha obtenido una correlación muy elevada entre el grosor promedio de la CFNR obtenido con el OCT Cirrus y el obtenido con OCT Stratus ($r=0,911$, $p<0,001$). Del mismo modo se ha encontrado una correlación ligeramente inferior entre el grosor promedio de la CFNR medido mediante el OCT (Stratus o Cirrus) y GDx VCC.

En la tabla 55 se especifican las correlaciones obtenidas:

	GROSOR CFNR OCT CIRRUS	GROSOR CFNR OCT STRATUS	Log NFI NERVE VIBER INDEX	GDx TSNIT
GROSOR CFNR OCT-CIRRUS	X	0,91 p<0,001	-0,69 p<0,001	0,68 p<0,001
GROSOR CFNR OCT STRATUS	0,91 p<0,001	X	-0,62 p<0,001	0,66 p<0,001
GDx TSNIT	0,68 p<0,001	0,66 p<0,001	-0,84 p<0,001	X

Tabla 55: se muestran los coeficientes de correlación (r) y su correspondiente significación estadística (p-valor) encontrados entre OCT Cirrus, Stratus y GDx VCC. La X significa que no se puede realizar la correlación por ser la misma variable.

La figura 31 muestra el diagrama de dispersión y la correlación entre el grosor de la CFNR obtenido mediante OCT Cirrus y el obtenido mediante OCT Stratus en toda la muestra (sanos y enfermos). Vemos que la asociación es muy elevada, ($r =0,91$, p-valor $<0,001$).

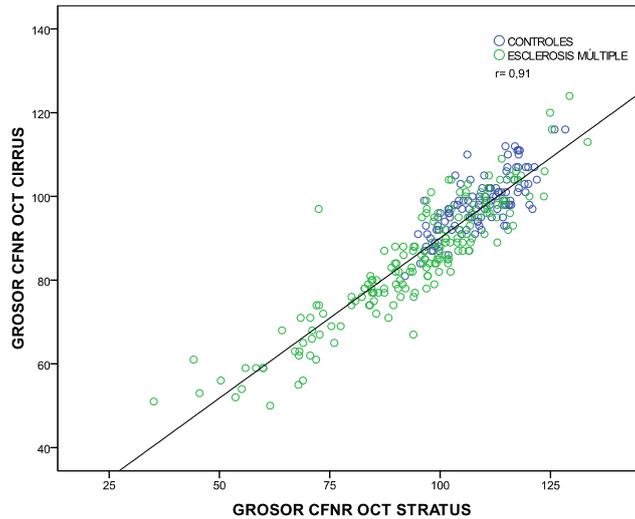


Figura 31: diagrama de dispersión mostrando la correlación lineal entre el grosor promedio obtenido con el OCT Cirrus y el obtenido con el OCT Stratus, en la muestra total de ojos.

5.6.2.- RELACIÓN ENTRE OCT CIRRUS Y STRATUS CON GRÁFICOS DE BLAND-ALTMAN

Los siguientes gráficos de Bland-Altman muestran el acuerdo entre los dos métodos a través de su razón (grosor promedio CFNR OCT Cirrus/grosor promedio CFNR OCT Stratus) para toda la muestra (figura 32) y para las muestras de pacientes del grupo control (figura 33) y del grupo con EM (figura 34). Las líneas de puntos muestran los límites de confianza del 95% para la razón entre las dos medidas en cualquier otra muestra extraída de la misma población.

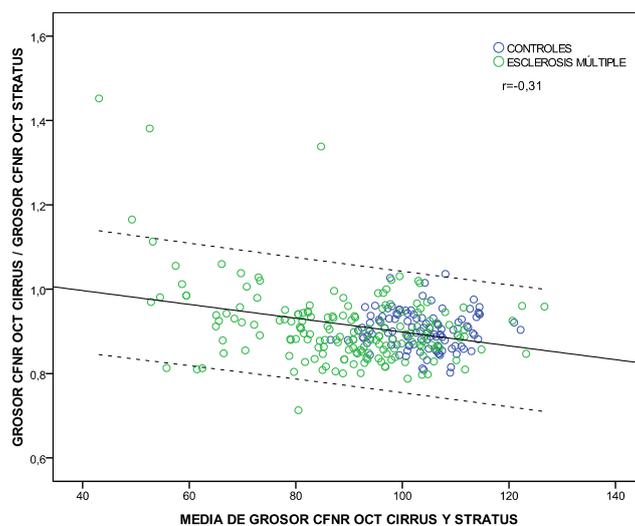


Figura 32: gráfica de Bland-Altman. Se muestra el cociente entre el valor promedio obtenido con OCT Cirrus y con el OCT Stratus como función de su correspondiente valor medio para toda la muestra. Se señala la correspondiente línea de regresión ajustada así como la banda de confianza del 95% para los valores de dicho cociente.

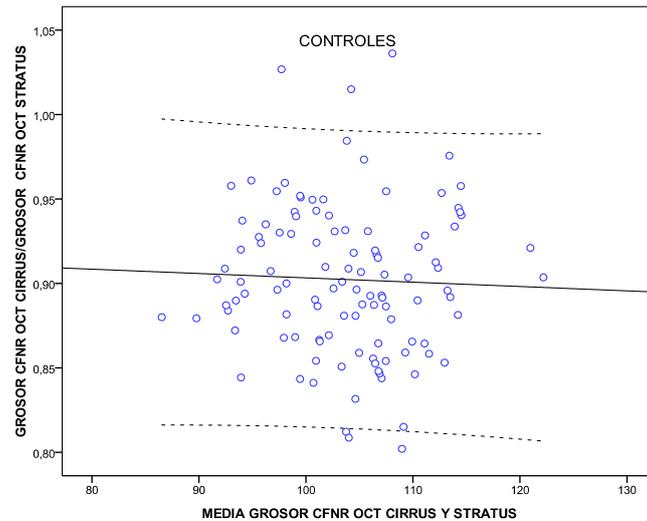


Figura 33: gráficas de Bland-Altman. Se muestra el cociente entre el valor promedio obtenido con OCT Cirrus y con el OCT Stratus como función de su correspondiente valor medio, para el grupo control. Se señala la correspondiente línea de regresión ajustada así como la banda de confianza del 95% para los valores de dicho cociente.

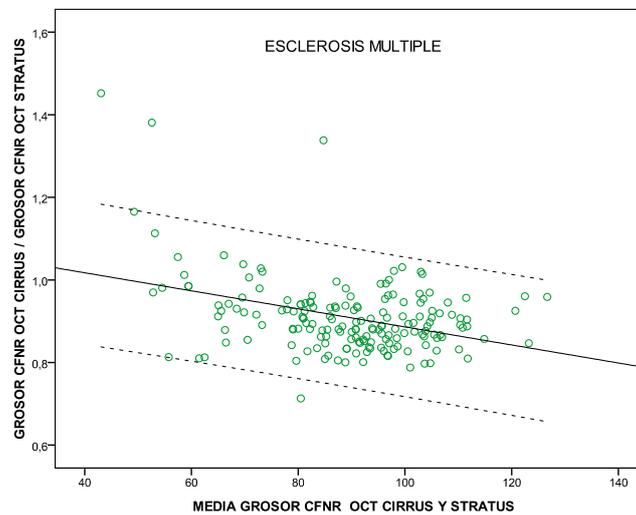


Figura 34: gráfica de Bland-Altman. Se muestra el cociente entre el valor promedio obtenido con OCT Cirrus y con el OCT Stratus como función de su correspondiente valor medio, para los pacientes con EM. Se señala la correspondiente línea de regresión ajustada así como la banda de confianza del 95% para los valores de dicho cociente.

Resultados

En la tabla 56 se muestra la media y la desviación estándar (DS) de las razones y el intervalo de confianza del 95% (media \pm 1,96 DS) para la razón en cualquier individuo de la población.

MUESTRA	NÚMERO			INTERVALO	
	OJOS	MEDIA	DS	CONFIANZA DEL 95%	PARA LA RAZÓN
TODOS	294	0,91	0,08	0,76	1,06
CONTROLES	118	0,90	0,04	0,82	0,99
ESCLEROSIS MULTIPLE	176	0,91	0,09	0,73	1,09

Tabla 56: media de las razones así como desviación estándar e intervalo de confianza del 95%.

Vemos que en todos los casos la media está alrededor de 0,91 lo cual indica que el valor del grosor de la CFNR obtenido con el OCT Cirrus es el 91% del valor del grosor de la CFNR obtenido con el OCT Stratus.

Para los controles, la razón entre las dos medidas no está correlacionada con su valor medio ($r = -0,677$, $p=0,04$), es decir, el acuerdo entre los dos aparatos no depende de la magnitud de las medidas. Por el contrario, para los pacientes con EM, ambos valores están ligeramente correlacionados ($r = -0,366$, $p<0,001$) y el acuerdo entre ellos tiende a ser menor cuanto mayores son los valores del grosor de la CFNR en OCT Cirrus y en OCT Stratus.

Las figuras 35 y 36 de Bland-Altman muestran el acuerdo entre los dos métodos a través de su diferencia (grosor promedio CFNR OCT Stratus - grosor promedio CFNR OCT Cirrus) para las muestras de pacientes del grupo control (figura 35) y del grupo con EM (figura 36). Se aprecia como en los sujetos control las medidas del grosor de la CFNR del OCT Stratus fueron mayores que las medidas del grosor de la CFNR determinadas por el OCT Cirrus salvo en 3 casos. En el grupo de pacientes con EM esta diferencia se reduce y aumentan el número de casos donde el valor del grosor de la CFNR obtenido con el OCT Cirrus supera al valor calculado por el OCT Stratus, sobre todo en aquellos pacientes donde el grosor de la CFNR es menor.

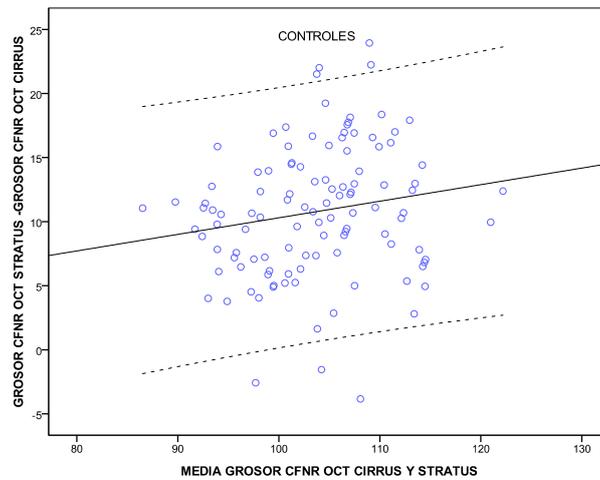


Figura 35: gráfica de Bland-Altman. Se muestra la diferencia entre el valor promedio obtenido con OCT Stratus y con el OCT Cirrus como función de su correspondiente valor medio, para los pacientes del grupo control. Se señala la correspondiente línea de regresión ajustada así como la banda de confianza del 95% para los valores de dicha diferencia.

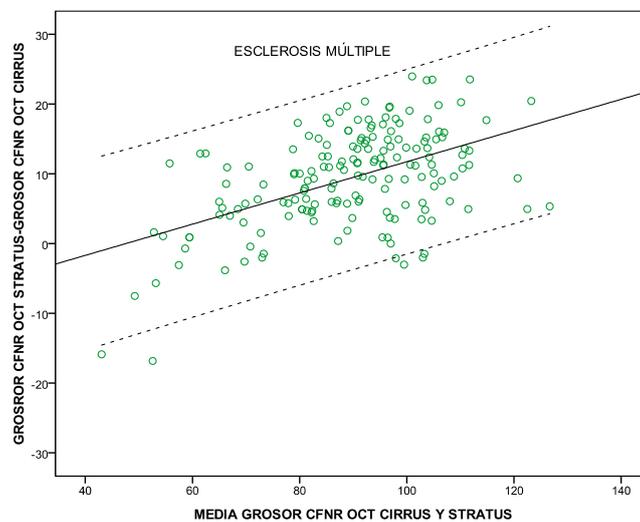


Figura 36: gráfica de Bland-Altman. Se muestra la diferencia entre el valor promedio obtenido con OCT Stratus y con el OCT Cirrus como función de su correspondiente valor medio, para los pacientes con EM. Se señala la correspondiente línea de regresión ajustada así como la banda de confianza del 95% para los valores de dicha diferencia.

5.6.3.- RELACIÓN DE OCT STRATUS Y OCT CIRRUS CON GDx-VCC EN PACIENTES CON Y SIN NEURITIS ÓPTICA.

Las figuras 37, 38, 39 y 40 muestran la relación entre el grosor de la CFNR obtenido mediante OCT Cirrus u OCT Stratus y los datos obtenidos al realizar la exploración con GDx VCC, como son el logNFI y el TSNIT estudiada a través de un análisis de regresión lineal. En ojos sin NO, el grosor medio de la CFNR en OCT Cirrus está correlacionado con el logNFI obtenido en el GDx ($r = -0,5$, p-valor $< 0,001$) y con TSNIT ($r = 0,41$, p-valor $< 0,001$). La situación es análoga para el grosor medio de la CFNR en OCT Stratus pues está correlacionado con el NFI ($r = -0,4$, p-valor $< 0,001$) y con TSNIT ($r = 0,36$, p-valor $< 0,001$).

En ojos con NO, encontramos una mayor correlación entre los valores estudiados. Así el grosor de la CFNR obtenido con el OCT Cirrus está correlacionada con los resultados obtenidos en el GDx logNFI ($r = -0,69$, p-valor $< 0,001$) y TSNIT ($r = 0,74$ p-valor $< 0,001$), el grosor del la CFNR obtenido con el OCT Stratus está correlacionado con los valores obtenidos en el GDx logNFI ($r = -0,71$, p-valor $< 0,001$) y con TSNIT ($r = 0,69$, p-valor $< 0,001$).

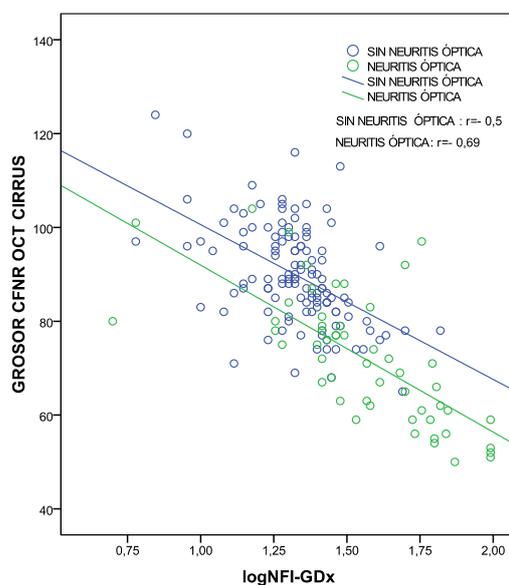


Figura 37: diagrama de dispersión que muestra la correlación lineal entre el grosor promedio obtenido con OCT Cirrus y el logNFI obtenido con GDx en pacientes con y sin neuritis óptica. Se muestran las rectas de regresión ajustadas para cada uno de los grupos.

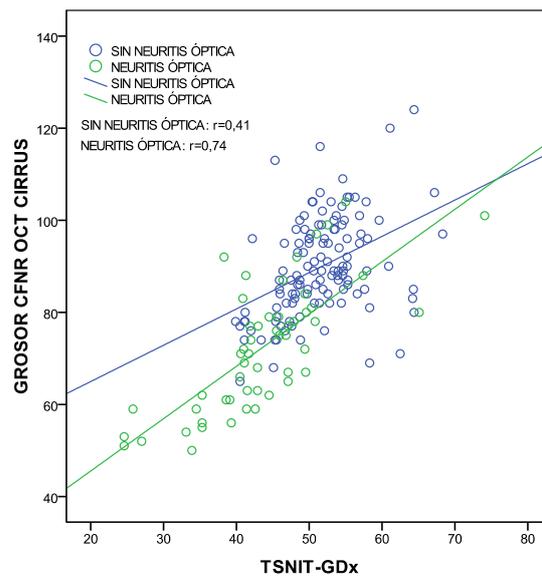


Figura 38: diagrama de dispersión que muestra la correlación lineal entre el grosor promedio obtenido con OCT Cirrus y el parámetro TSNIT obtenido con GDx en pacientes con y sin neuritis óptica. Se muestran las rectas de regresión ajustadas para el grupo de pacientes con neuritis óptica y sin neuritis óptica.

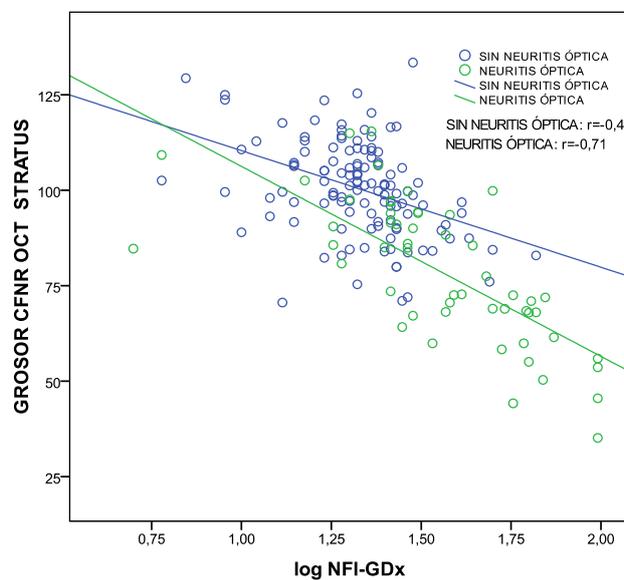


Figura 39: diagrama de dispersión que muestra la correlación lineal entre el grosor promedio obtenido con OCT Stratus y el logNFI obtenido con GDx en pacientes con y sin neuritis óptica. Se muestran las rectas de regresión ajustadas para cada uno de los grupos.

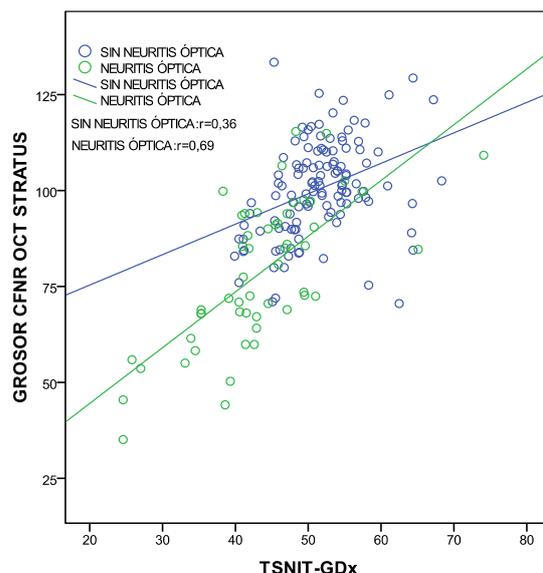


Figura 40: diagrama de dispersión que muestra la correlación lineal entre el grosor promedio obtenido con OCT Stratus y el parámetro TSNIT obtenido con GDx en pacientes con y sin neuritis óptica. Se muestran las rectas de regresión ajustadas para cada uno de los grupos.

5.6.4. CONCORDANCIA ENTRE OCT CIRRUS, OCT STRATUS Y GDx VCC.

Uno de los criterios utilizados para clasificar un ojo como anormal o patológico al utilizar el OCT Cirrus o el OCT Stratus fue el hecho de presentar un grosor promedio por debajo del intervalo de confianza del 95% o del 99% de la distribución de normalidad de los instrumentos respectivos. El otro criterio de anormalidad fue la circunstancia de presentar uno o más cuadrantes con un valor inferior al 1% o al 5% de los valores obtenidos en la base de datos de normalidad. En cuanto al estudio mediante GDx VCC, el valor del índice de fibras nerviosas (NFI) fue clasificado como anormal cuando $NFI > 30$ o el TSNIT se encontraba por debajo de nivel de confianza del 95% o 99% de la normalidad.

El número y porcentaje de ojos clasificados como normales o anormales, con el OCT Cirrus y el GDx VCC utilizando como criterios de anormalidad un valor de grosor promedio de CFNR por debajo del intervalo de confianza del 99% de la distribución de

la normalidad ($p < 0,01$) al igual que GDx TSNIT ($p < 0,01$) y un NFI > 30 , los datos se muestran en las tabla 57:

	GDx NFI NORMAL	GDxNFI ANORMAL	GDx TSNIT NORMAL	GDx TSNIT ANORMAL
OJOS CON NEURITIS ÓPTICA (n=53)				
OCT CIRRUS NORMAL	20(37,73%)	4(7,54%)	17 (32,10%)	7(13,20%)
OCT CIRRUS ANORMAL	5(9,43%)	24(45,28%)	7(13,20%)	22(41,50%)
OJOS SIN NEURITIS ÓPTICA (n=123)				
OCT CIRRUS NORMAL	108(87,80%)	11(8,94%)	110(89,43%)	9(7,31%)
OCT CIRRUS ANORMAL	3(2,43%)	1(0,83%)	3(2,43%)	1(0,83%)

Tabla 57: número y porcentaje de ojos, con y sin neuritis óptica, que fueron clasificados como normales o anormales con el OCT Cirrus utilizando como criterio de anormalidad para el OCT Cirrus, el grosor promedio de CFNR ($p < 0,01$), y para el GDx VCC se consideró una prueba anormal si GDx NFI > 30 o GDx TSNIT ($p < 0,01$).

El número y porcentaje de ojos clasificados como normales o anormales, con el OCT Stratus o el GDx VCC utilizando como criterios de anormalidad un valor de grosor promedio de CFNR por debajo del intervalo de confianza del 99% de la distribución de la normalidad ($p < 0,01$) al igual que GDx TSNIT ($p < 0,01$) y un NFI > 30 , se muestran en las tabla 58:

	GDx NFI NORMAL	GDxNFI ANORMAL	GDx TSNIT NORMAL	GDx TSNIT ANORMAL
OJOS CON NEURITIS ÓPTICA (n=53)				
OCT STRATUS NORMAL	21(39,62%)	8(15,09%)	18 (33,96%)	11(20,75%)
OCT STRATUS ANORMAL	4(7,54%)	20(37,73%)	6(11,32%)	18(33,96%)
OJOS SIN NEURITIS ÓPTICA (n=123)				
OCT STRATUS NORMAL	106(86,17%)	10(8,13%)	108(87,80%)	8(6,50%)
OCT STRATUS ANORMAL	5(4,06%)	2(1,64%)	5(4,06%)	2(1,64%)

Tabla 58: número y porcentaje de ojos, con y sin neuritis óptica, que fueron clasificados como normales o anormales con el OCT Stratus utilizando como criterio de anormalidad para el OCT Stratus, el grosor promedio de CFNR ($p < 0,01$), y para el GDx VCC se consideró una prueba anormal si: GDx NFI > 30 o GDx TSNIT ($p < 0,01$).

Resultados

El número y porcentaje de ojos que fueron clasificados como normales y anormales con el OCT Stratus y con el OCT Cirrus, utilizando como criterio un valor del grosor promedio de CFNR por debajo del intervalo de confianza del 99% de la distribución de la normalidad, ($p < 0,01$), se muestra en la tabla 59:

	OCT STRATUS NORMAL	OCT STRATUS ANORMAL
OJOS CON NEURITIS ÓPTICA (n=53)		
OCT CIRRUS NORMAL	24(45,28%)	0
OCT CIRRUS ANORMAL	5(9,44%)	24(45,28%)
OJOS SIN NEURITIS ÓPTICA (n=123)		
OCT CIRRUS NORMAL	116(94,30%)	3(2,45%)
OCT CIRRUS ANORMAL	0	4(3,25%)

Tabla 59: número y porcentaje de ojos, con y sin neuritis óptica, que fueron clasificados como normales o anormales con el OCT Cirrus y el OCT Stratus, utilizando como criterio de anormalidad el grosor promedio de CFNR ($p < 0,01$).

En nuestro estudio examinamos el porcentaje de concordancia o acuerdo entre los valores obtenidos con el GDx VCC y el OCT Cirrus o el OCT Stratus para los grupos de ojos con NO y sin NO, al utilizar diferentes parámetros o criterios para clasificar un ojo como anormal. En la tabla 60 se muestran los resultados:

El mayor porcentaje de concordancia para ojos con neuritis fue del 83,01% utilizando como criterios un GDX NFI > 30 y el grosor promedio en OCT Cirrus ($p < 0,01$). Dicho porcentaje se reduce a un 77,35% cuando se utiliza el OCT Stratus y los mismos criterios. En ojos sin NO el mayor porcentaje de concordancia entre GDX y OCT Cirrus fue del 90,26% y del 89,44% con el OCT Stratus Este porcentaje lo encontramos al utilizar como criterios el grosor promedio de CFNR (con $p < 0,01$) y el GDX TSNIT (con $p < 0,01$).

	OCT CIRRUS GROSOR CFNR (p<0,01)	OCT STRATUS GROSOR CFNR (p<0,01)	OCT CIRRUS GROSOR CFNR (p<0,05)	OCT STRATUS GROSOR CFNR (p<0,05)	OCT CIRRUS ≥1 CUADRANTE (p<0,01)	OCT STRATUS ≥1 CUADRANTE (p<0,01)	OCT CIRRUS ≥1 CUADRANTE (p<0,05)	OCT STRATUS ≥1 CUADRANTE (p<0,05)
OJOS CON NEURITIS ÓPTICA (n=53)								
GDX NFI> 30	83,01%	77,35%	66,03%	77,35%	73,58%	77,35%	64,15%	75,47%
GDX TSNIT (p<0,01)	73,60%	67,92%	64,15%	67,92%	67,92%	67,92%	66,03%	69,81%
GDX TSNIT (p<0,05)	71,69%	62,26%	73,58%	66,03%	81,13%	69,81%	79,24%	75,47%
OJOS SIN NEURITIS ÓPTICA (n=123)								
GDX NFI> 30	88,63%	87,81%	82,11%	86,17%	79,67%	84,55%	68,29%	73,98%
GDX TSNIT (p<0,01)	90,26%	89,44%	85,36%	87,80%	81,30%	86,17%	68,29%	73,98%
GDX TSNIT (p<0,05)	76,60%	78,04%	83,37%	79,67%	78,04%	80,48%	73,17%	72,35%

Tabla 60: porcentaje de concordancia entre los valores obtenidos con el GDx VCC y con el OCT Cirrus y el OCT Stratus para los grupos de ojos con y sin neuritis óptica.

En cuanto a la concordancia entre ambos OCT, observamos que en ojos con NO la mayor concordancia entre aparatos, un 90,56%, se alcanza al aplicar el criterio de grosor promedio de la CFNR con un valor inferior al intervalo de confianza del 99 % de la distribución de normalidad.

En los ojos sin NO se encuentra una concordancia mayor, llegando a un 97,56%, al aplicar el mismo criterio de anomalía. En la tabla 61 se pueden observar los porcentajes de concordancia o acuerdo entre ambos OCT cuando utilizamos el mismo parámetro.

	OCT STRATUS GROSOR CFNR (p<0,01)	OCT STRATUS GROSOR CFNR (p<0,05)	OCT STRATUS ≥ 1 CUADRANTE (p<0,01)	OCT STRATUS ≥1 CUADRANTE (p<0,05)
OJOS CON NEURITIS ÓPTICA(n=53)				
OCT CIRRUS GROSOR CFNR (p<0,01)	90,56%	----	----	----
OCT CIRRUS GROSOR CFNR (p<0,05)	----	73,58%	----	----
OCT CIRRUS ≥ 1CUADRANTE (p<0,01)	----	----	81,13%	----
OCT CIRRUS ≥ 1CUADRANTE (p<0,05)	----	----	----	88,67%
OJOS SIN NEURITIS ÓPTICA(n=53)				
OCT CIRRUS GROSOR CFNR (p<0,01)	97,55%	----	----	----
OCT CIRRUS GROSOR CFNR (p<0,05)	----	87,80%	----	----
OCT CIRRUS ≥ 1CUADRANTE (p<0,01)	----	----	----	----
OCT CIRRUS ≥ 1CUADRANTE (p<0,05)	----	----	----	----

Tabla 61: porcentaje de concordancia entre los parámetros similares obtenidos con ambos OCT.

6. DISCUSIÓN

La EM puede afectar a la función visual de muy diversas maneras, ya que las lesiones inflamatorias-desmielinizantes y el daño axonal concomitante deterioran las vías y centros visuales de un modo subclínico, agudo o progresivo, según las formas clínicas y momentos evolutivos de esta enfermedad.

En nuestro trabajo hemos encontrado distintas evidencias de alteración de la función visual (AV, sensibilidad al contraste, percepción de los colores, alteraciones campimétricas, alteración de los potenciales visuales) en el grupo de pacientes con EM.

Las técnicas empleadas para cuantificar la CFNR han demostrado su poder para valorar el grado de degeneración axonal al correlacionarse los datos con parámetros como la carga lesional y atrofia cerebral observada en la RM, discapacidad medida con la escala EDSS y evolución benigna frente a no benigna.

Si se realiza una búsqueda en Pubmed, a día 13 de enero de 2012, encontramos las siguientes referencias de cada término:

TÉRMINO	NÚMERO DE REFERENCIAS EN MEDLINE
MULTIPLE SCLEROSIS	51363
MULTIPLE SCLEROSIS AND OCT	103
MULTIPLE SCLEROSIS AND STRATUS	7
MULTIPLE SCLEROSIS AND CIRRUS	7
MULTIPLE SCLEROSIS AND GDX	14
MULTIPLE SCLEROSIS AND MRI	8272
MULTIPLE SCLEROSIS AND EDSS	1671
MULTIPLE SCLEROSIS AND COLOUR VISION	110
MULTIPLE SCLEROSIS AND ETDRS	5
MULTIPLE SCLEROSIS AND PELLI ROBSON	8
MULTIPLE SCLEROSIS AND CAUDATE RATIO	11

Tabla 62: número de referencias encontradas en búsqueda en Pubmed, en Octubre del 2011.

6.1.- EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

La EM como otras enfermedades autoinmunes, afecta de forma predominante al sexo femenino (188). El sexo femenino ha sido el género predominante en la población de pacientes con EM de nuestro estudio con un 70,45%, este porcentaje está muy próximo al descrito en la literatura con una proporción 2/1 a favor del sexo femenino (94).

En cuanto a la edad de presentación de la enfermedad está descrito que la máxima incidencia es en adultos jóvenes, entre 25 y 40 años de edad (94). La edad de inicio media de la EM en nuestro estudio se ha situado en $29,67 \pm 9,67$ años. La enfermedad es infrecuente en niños, entre un 2-5% de los casos experimentan el inicio de la enfermedad antes de los 16 años de edad (189), nosotros tuvimos el caso de una niña que comenzó la enfermedad a los 7 años de edad.

En nuestro estudio la duración media de la enfermedad ha sido de $115,80 \pm 76,22$ meses. Existen autores que han encontrado una relación inversamente proporcional entre la duración de la enfermedad y el promedio del grosor de la CFNR. Así Fisher et al señalaron que la disminución del grosor de la CFNR aumentaba con la duración de la enfermedad (r =valor no publicado, $p=0,03$) (117). Pueyo et al encontraron también esa relación ($r=-0,26$, $p=0,011$) (110). Siger et al encontraron una correlación mayor ($r=-0,6$, $p=0,02$) (190). Sin embargo existen otros autores que no encontraron dicha correlación (12, 191). Nosotros en nuestro estudio hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el grosor de la CFNR medido con OCT Cirrus ($r=-0,48$, $p=0,001$) o con OCT Stratus ($r=-0,44$, $p=0,002$) y la duración de la enfermedad. Sin embargo no hemos encontrado correlación entre la duración de la enfermedad y los valores medidos con el GDx VCC.

Varios estudios han demostrado mayor incidencia de EM en los familiares de primer, segundo e incluso tercer grado de los enfermos. La correlación es máxima cuando ambos padres están afectados y en gemelos monocigotos (en torno al 30%). Según disminuye el grado de parentesco el aumento de riesgo de padecer EM es menor. En nuestro estudio encontramos que un 14,77% de los pacientes afectados de EM refirieron la presencia de antecedentes familiares de primer o segundo grado.

La forma clínica mas frecuente en la población estudiada ha sido la EM-RR con 77,27% de los casos; el 10,23% de los pacientes presentaron una forma secundaria

Discusión

progresiva y el 12,50% presentaron un síndrome desmielinizante aislado. De los pacientes con EM primaria progresiva no tenemos datos dado que los dos únicos pacientes con esta forma clínica fueron excluidos del estudio. Las formas EM-RR suelen tener una edad de inicio entre 25-29 años; transformándose, en muchos casos, a formas secundariamente progresivas entre los 40-44 años. En nuestro estudio la media de edad de los pacientes con EM-RR fue de 38,24 años y la media de edad de los pacientes con EM-SP fue de 50,44 años.

La sintomatología inicial más frecuente han sido los brotes sensitivos con un 30,68% de los casos. Este dato está en relación con lo que comentábamos en la introducción donde se señalaba que la alteración de la sensibilidad es la forma de inicio más frecuente de la enfermedad. En nuestra población de estudio la NO se ha presentado en un 19,32% de los pacientes como síntoma inicial de la enfermedad, dato cercano al descrito en la literatura del 25% (94) y durante la enfermedad un 30,11 % de los pacientes han presentado NO.

El 26,14% de los pacientes no estaban bajo ningún tratamiento y el 37,50% de los pacientes estaba con interferon como tratamiento de la enfermedad.

En cuanto a la escala de discapacidad (EDSS), es de señalar que en nuestro estudio los pacientes con la forma secundaria progresiva y las formas no benignas son las que presentan mayor puntuación en la escala de discapacidad.

Varios estudios examinaron la relación entre la reducción del espesor de la CFNR y la progresión en la escala EDSS (15, 109, 116, 117, 121, 190, 192-197).

Nosotros hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa negativa entre el grosor promedio de la CFNR determinado mediante el OCT Cirrus y la puntuación EDSS ($\rho=-0,43$, $p=0,005$) y también entre la puntuación EDSS y OCT Stratus ($\rho=-0,46$, $p=0,003$) en los pacientes sin NO, indicando que al adelgazar el grosor medio de la CFNR se incrementa la puntuación en la escala EDSS. Nuestros resultados son similares a otros estudios que mencionamos a continuación. Así Sepulcre et al encontraron una correlación similar a la nuestra ($r=-0,348$, $p=0,001$) (193). Del mismo modo fueron similares las correlaciones encontradas por Toledo et al ($r=-0,399$, $p=0,010$) (197), Siepmann et al ($r=-0,30$, $p<0,05$) (121), y Gordon-Lipkin et al ($r=-0,35$, $p=0,03$) (15). Sin embargo hay estudios que no identificaron una asociación entre el grosor de la CFNR y puntuación en la escala EDSS (109, 194, 196, 198). Las

diferencias en los hallazgos se cree que pueden ser explicadas, al menos en parte, por la heterogeneidad de los grupos investigados.

En nuestro estudio se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el EDSS y el grosor de la CFNR sólo en los ojos sin afectación de NO ($\rho=-0,43$, $p=0,005$) con el OCT Cirrus y ($\rho=-0,46$, $p=0,003$) mediante OCT Stratus, no se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa en los ojos con NO ($r=-0,185$, $p=0,19$). Resultados similares se han señalado en otros estudios; Albrecht et al encontraron una correlación entre la puntuación en la escala EDSS y el grosor de la CFNR sólo en ojos de pacientes con EM sin historia de NO (192). Siger et al documentaron que en pacientes con EM y NO una reducción en el espesor de la CFNR en los ojos no afectados de NO se correlacionaba con la discapacidad neurológica más avanzada según la evaluación con la escala EDSS ($r=-0,7$, $p=0,003$) sin encontrar correlación en los ojos afectados por NO ($r=-0,2$, $p=0,2$) (190).

El fuerte efecto de la NO en el grosor de la CFNR podría enmascarar cambios más sutiles causados por un daño axonal asintomático o degeneración transináptica axonal en ojos de pacientes con EM. Los datos de los pacientes sin NO probablemente son de poder estadístico más fuerte que los datos obtenidos de los pacientes con NO.

Son bien conocidas las limitaciones de las escalas clínicas de discapacidad actuales utilizadas en las investigaciones en EM (199). La escala EDSS es la utilizada más ampliamente para medir la discapacidad neurológica en los ensayos de pacientes con EM. Sus limitaciones incluyen la pobre respuesta en pacientes con gran discapacidad, baja reproducibilidad en el extremo inferior de la escala, fuerte dependencia de la deambulación en los rangos intermedios, evaluación limitada de las funciones de los miembros superiores y la falta de sensibilidad al deterioro cognitivo (200).

6.2.- EXPLORACIÓN DE LA FUNCION VISUAL

6.2.1- AGUDEZA VISUAL Y EM

En nuestro estudio en cuanto a la AV obtenida al utilizar el optotipo de ETDRS encontramos que la media de AV logMAR para los ojos de pacientes con EM fue de $0,084 \pm 0,29$ frente a la agudeza del grupo control que fue de $0,023 \pm 0,05$. Almarcegui et al también determinaron la AV logMAR, obteniendo una media en el grupo de 19 pacientes con EM de 0 (141).

En nuestro estudio en cuanto a la AV logMAR encontramos que la media para los ojos con NO fue de $0,26 \pm 0,46$ y de $0,011 \pm 0,13$ para los pacientes sin NO, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Grazioli et al realizaron un estudio en 30 pacientes con EM, encontrando una media de AV logMAR en los ojos con NO de $0,12 \pm 0,15$ y en los ojos sin NO de $0,059 \pm 0,089$ (116).

Sepulcre et al encontraron una AV logMAR más baja en los ojos afectados de NO y EM-SP (0,46) en comparación con los pacientes con NO y SCA (0,28) y los pacientes con EM-RR (0,28). En cuanto a los ojos no afectados de NO también presentaron peor AV los pacientes con EM-SP (0,09) en comparación con los pacientes con SCA (0,01) y EM-RR (0,02) (193).

Henderson estudió también las formas progresivas de EM, utilizando en su estudio la AV logMAR, obteniendo que el grupo de 23 pacientes con EM-PP tenían una media de $0,03 \pm 0,21$ y los 27 pacientes con EM-SP una media de $0,13 \pm 0,21$ (12). En nuestro estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,008$) en las AV de las diferentes formas clínicas, así los pacientes con SCA presentaron una AV de $-0,01 \pm 0,04$, los pacientes con EM-RR presentaron un AV de $0,08 \pm 0,30$ y los pacientes con EM-SP de $0,17 \pm 0,37$. Siendo en las formas EM-SP en donde peor AV logMAR hemos encontrado; dato en concordancia con los dos estudios previos.

No hay estudios en la literatura científica en donde se determine si existe o no una diferencia en cuanto las formas benignas y no benignas de EM. En nuestro estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la AV logMAR en las formas benignas ($0 \pm 0,08$) y las no benignas ($0,22 \pm 0,45$) ($p = 0,003$).

Discusión

Serbecic et al señalaron que existe una correlación estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos por OCT Heidelberg Spectralis del grosor de la CFNR y la AV con optotipo ETDRS medida a 4 metros sin hacer referencia al coeficiente de correlación (201). En nuestro estudio también se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre la AV logMARy el grosor de la CFNR explorada con OCT-Cirrus ($\rho=-0,35$, $p<0,001$) y con OCT Stratus ($\rho=-0,40$, $p<0,001$). También hemos encontrado correlación pero más débil entre la AV y logNFI ($\rho=0,26$, $p<0,001$) y entre AV y TSNIT ($\rho=-0,23$, $p<0,001$).

6.2.2.- TEST DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y EM

En nuestro estudio se ha realizado el test de sensibilidad al contraste de Pelli-Robson; en el grupo de pacientes con EM se ha hallado una media de $1,44 \pm 0,30$ y de $1,63 \pm 0,04$ en el grupo control, encontrando diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre ambos grupos. Los pacientes con episodio previo de NO presentaron una sensibilidad media al contraste de $1,20 \pm 0,43$ inferior a la determinada en los pacientes que no presentaron episodio de NO previamente que fue de $1,54 \pm 0,14$.

Laron et al encontraron una media del test de Pelli-Robson de $1,63 \pm 0,05$ para los ojos de pacientes con EM y NO y de $1,77 \pm 0,03$ en ojos de pacientes con EM sin NO (202). Nuestros resultados son ligeramente inferiores a los del estudio de Laron et al.

Naismith et al realizaron un estudio en 96 ojos afectados de NO, señalaron que existe una fuerte correlación lineal entre el grosor de la CFNR y el test de Pelli-Robson ($\rho = 0,72$; $p < 0,001$) (115). En nuestro estudio se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre la sensibilidad al contraste y el grosor promedio de CFNR mediante el estudio con OCT Cirrus ($\rho = 0,44$; $p < 0,001$) y con OCT Stratus ($\rho = 0,54$, $p < 0,001$). También hemos encontrado correlación estadísticamente significativa aunque más débil entre la sensibilidad al contraste y los parámetros obtenidos con el GDx VCC como son logNFI ($\rho = -0,35$, $p < 0,001$) y TSNIT ($\rho = 0,27$, $p < 0,001$).

Fisher realizó el test de Pelli-Robson a 180 ojos de pacientes con EM, encontrando una correlación estadísticamente significativa con el grosor de la CFNR ($\rho = 0,31$, $p < 0,001$), similar a nuestros resultados. Según Fisher por cada línea de cambio en la prueba de sensibilidad al contraste hay un descenso en la CFNR de 4 micras (117).

En nuestro estudio se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,007$) entre la medias de sensibilidad al contraste en las formas benignas ($1,50 \pm 0,15$) y no benignas ($1,31 \pm 0,41$); no existen referencias publicadas al respecto sobre lo que poder realizar una comparación. No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la alteración de la sensibilidad al contraste entre las diferentes formas clínicas.

6.2.3.- VISION CROMÁTICA Y EM

En nuestro estudio el 80,11% de los pacientes no presentaron alteración de la visión cromática. De los pacientes que tuvieron algún episodio de NO y presentaron alteración de la visión cromática, encontramos un predominio de alteración en el eje rojo-verde, con una afectación del 16,98% aunque también encontramos pacientes con afectación del eje azul-amarillo (9,43%). Un 5,69% de los pacientes con EM sin episodio de NO presentaron también alteración del eje rojo-verde. Estos resultados están en consonancia con estudios publicados que señalan que en los pacientes con NO desmielinizante existe un predominio de alteración en el eje rojo-verde según los diferentes test de visión cromática utilizados: Farnsworth Munsell 100 hue test, Farnsworth D-15, test de Ishihara, Test de Hardy-Rand-Ritter (133, 134), Test de visión cromática de City University, Test de D-15 de Lanthony, aunque no siempre se encuentra ese predominio de alteración en el eje rojo-verde (135).

Recientemente Moura et al realizaron un estudio aplicando el test de visión cromática Cambridge color test (CCT) a 35 pacientes con EM (17 ojos con NO); los pacientes con EM presentaron un deterioro progresivo de la discriminación del color con la edad a lo largo de ejes deután (verde) y tritán (azul) casi dos veces más rápido que los controles, incluso en la ausencia de NO. Estos hallazgos sugieren que las enfermedades desmielinizante reducen la sensibilidad a la visión cromática en ambos ejes rojo-verde y azul-amarillo, lo que implica deterioro tanto en las vías visuales parvocelular como koniocelular (203). Este estudio explicaría en parte el porcentaje de pacientes que tuvieron afectación de ambos ejes.

Frederiksen et al realizaron un estudio en 65 pacientes con EM utilizando diferentes métodos de valoración de la visión cromática: el test de Ishihara, el test D-15 de Farnsworth y el test D-15 de Lanthony; los resultados los compararon con las medidas obtenidas al realizar PEV con estimulación morfoscópica. Encontraron que el test más sensible era el Ishihara seguido del test de Lanthony y el test de Farnsworth (132).

Serbecic et al realizaron un estudio con 42 pacientes con EM-RR y 17 pacientes con EM-SP; señalaron que el test de visión cromática (Lanthony D-15) se correlacionaba con las medidas del espesor de la CFNR medido con SD-OCT ($p < 0,001$) (201). En nuestro estudio encontramos una correlación estadísticamente significativa

débil entre el TCDS y el grosor promedio de la CFNR medido con OCT Cirrus ($r=-0,29$; $p<0,001$) y con OCT Stratus ($r=-0,26$; $p<0,001$). También encontramos correlación estadísticamente significativa, aunque más débil, entre el TCDS y parámetros obtenidos al realizar la exploración con GDx como son el logNFI ($r=0,17$; $p=0,01$) y el TSNIT promedio ($r=-0,17$; $p=0,01$).

Menage et al aplicaron el test de Farnsworth-Munsell 100 hue test y determinaron la AV logMAR a 30 pacientes con un primer episodio de NO desmielinizante. Le realizaron las pruebas a la presentación, a las 6 semanas y a los 6 meses. Ningún paciente con AV logMAR 0,86 o peor pudo realizar la prueba. Un total de 14 pacientes recuperaron una AV logMAR de 0 o mejor pero el total de puntuación en el test de visión cromática fue significativamente peor que en el ojo no afectado, una vez recuperada la AV normal (135). En nuestro estudio no se han incluido pacientes con NO activa y como no se trata de un estudio longitudinal no podemos comparar los resultados.

Nuestro trabajo es de los primeros estudios que comparan la afectación de la visión cromática aplicando índices cuantitativos de afectación como son el TCDS y el CCI en una serie de pacientes afectados con EM. Se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con NO y sin NO y entre formas benignas y no benignas de la enfermedad, no así entre las diferentes formas clínicas de la EM. También es el primer estudio que correlaciona el TCDS con los resultados hallados en las exploraciones con OCT y GDx.

6.2.4.- PERIMETRÍA ESTÁTICA COMPUTARIZADA Y EM

La EM puede producir cualquier tipo de defecto en el campo visual. Los defectos más comunes en la NO son escotomas profundos pero transitorios, que pueden ser centrales, altitudinales o centrocecales (204, 205).

En los 448 pacientes incluidos en el *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) se encontraron diferentes tipos de alteraciones en el campo visual. Los defectos encontrados en el ONTT fueron los siguientes (100):

	BASAL (%) n=448	A LOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO (%) n=431	1 AÑO DE SEGUIMIENTO (%) n=401
NORMAL	0	220(51,10)	224(55,9)
DIFUSA	216(48,2)	85(19,7)	84(20,9)
LOCALIZADA	232(51,8)	126(29,2)	93(23,2)
ALTITUDINAL	67(15,0)	3(0,7)	1(0,2)
CENTROCECAL	20(4,5)	3(0,7)	4(1,0)
CENTRAL	17(3,8)	10(2,3)	7(1,7)
PARACENTRAL	1(0,2)	16(3,7)	9(2,2)
ARCIFORME	16(3,6)	9(2,1)	8(2,0)
DOBLE ARCIFORME	5(1,1)	2(0,5)	3(0,7)
PERIFÉRICO	15(3,3)	22(5,1)	17(4,2)
AGRANDAMIENTO DE MANCHA CIEGA	7(1,6)	6(1,4)	4(1,0)
ESCALON VERTICAL	3(0,7)	21(5,6)	16(4,0)
ESCALÓN NASAL	3(0,7)	7(1,6)	4(1,0)
CUADRANTANOPSIA	27(6,0)	11(2,6)	11(2,7)
HEMIANOPSIA	19(4,2)	9(2,1)	5(1,2)
3 CUADRANTANOPSIAS	32(7,1)	1(0,2)	0
MÚLTIPLES FOCOS	0	3(0,7)	4(1,0)

Tabla 63: principales alteraciones campimétricas encontradas en el estudio ONTT en la primera prueba, a los 6 meses y al año de seguimiento. Entre paréntesis se señala el porcentaje total de alteraciones campimétricas.

En nuestro estudio observamos como el 58,52 % de los pacientes con EM no tenían afectación del campo visual en el momento del estudio. En los pacientes con episodios previos de NO el 30,19% no presentaron alteración del campo visual al

momento de la exploración. La alteración más frecuentemente encontrada fueron los defectos localizados del campo visual (39,62%). Con estos resultados tampoco podemos hacer un análisis comparativo con los resultados del ONTT porque nuestro estudio no es un estudio longitudinal de seguimiento de pacientes como es el ONTT.

Costello et al tuvieron resultados consistentes con los de Trip et al quienes describieron una correlación lineal entre el grosor de la CFNR y la desviación media (DM) usando el mismo protocolo y estrategia umbral 30.2 de Humphrey (112). Una correlación estadísticamente significativa débil entre el grosor promedio y la DM fue también confirmada por otros investigadores (12, 110, 114, 121). En nuestro estudio se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa débil entre la DM y el grosor promedio CFNR en OCT Stratus ($r=0,31$, $p<0,001$), y con OCT Cirrus ($r=0,32$, $p<0,001$) en los pacientes con EM. También hemos encontrado correlación estadísticamente significativa entre la DM y la exploración con GDx (TSNIT ($r=0,29$, $p<0,001$) y logNFI ($r=-0,28$, $p<0,001$)).

6.2.5.- POTENCIALES EVOCADOS VISUALES Y EM

La OCT permite estudiar las propiedades estructurales de la retina complementando las técnicas electrofisiológicas que estudian o evalúan la función. Después de la desmielinización del nervio óptico, la latencia de los PEV está típicamente prolongada. Este hallazgo puede persistir muchos años y es considerado como un test sensible pero no específico.

En un estudio longitudinal, Brusa et al (143) fueron los primeros en encontrar una pequeña reducción de la amplitud en los PEV en ojos de pacientes afectados de EM sin NO, sugiriendo que este hallazgo podría ser debido a pérdida axonal. Avanzando en esta idea, Trip et al mostraron que la reducción del grosor de la CFNR se correlacionaba con la reducción de la amplitud en los PEV (118); esta información fue confirmada por otros autores (110, 137, 191). Klistoner et al, también mostraron una alta correlación funcional-topográfica entre la amplitud del PEV multifocal y el grosor de la CFNR (206). La asociación entre la reducción en el grosor de la CFNR y las amplitudes en los PEV presta peso al argumento que la desmielinización–daño relacionado del nervio óptico podría causar daño directo axonal o podría ocurrir en la vía postgeniculada, que conduciría a una degeneración axonal retrograda de los axones no mielinizados de la retina.

Varios investigadores identificaron una correlación entre el grosor de la CFNR y las latencias en los PEV (110, 150, 191, 207), Trip et al 2005 encontraron una correlación entre la amplitud de la onda P100 y el grosor de la CFNR pero no entre la latencia de la onda P100 y el grosor de la CFNR (118), esta información fue confirmada por otros autores. Sin embargo Almarcegui et al encontraron una correlación entre el grosor promedio de la CFNR y la latencia de la onda P100 y no encontraron correlación con la amplitud (141), esta discrepancia con los resultados del estudio de Trip, podría deberse a diferencias en la población de la muestra. Mientras Trip et al incluyeron pacientes con episodio previo de NO con o sin EM, en el estudio de Almarcegui todos los pacientes padecían EM (141).

Las latencias están usualmente prolongadas en los pacientes con EM después de un episodio de NO pudiendo persistir durante muchos años pero también los pacientes sin antecedente de NO pueden presentar alteración de los PEV; así Weinstock-Guttman et al encontraron una prolongación de la latencia de la onda P100 en el 75% de los

pacientes con EM y una latencia superior a 110ms en 41,7% de los pacientes con EM sin historia de NO (208).

En nuestro estudio se ha encontrado una latencia de la onda P100 de $117 \pm 14,65$ en el grupo de pacientes con EM, hallando diferencia estadísticamente significativa con el grupo control. Del mismo modo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con NO que presentaron una latencia de la onda P100 de $124,03 \pm 15,41$ ms frente a $114,73 \pm 13,65$ ms en el grupo de pacientes sin NO. También se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la latencia de la onda P100 en las diferentes formas clínicas de EM y entre las formas benignas y no benignas de EM.

Parisi et al describieron un descenso en el grosor de la CFNR en pacientes con EM y NO, estos autores no encontraron correlación entre los cambios en los PEV y el grosor de la CFNR medida mediante OCT. La explicación que se da es que los pacientes que participaron en el estudio habían presentado NO pero habían recuperado la AV completamente. Si observó que las amplitudes eran más bajas y las latencias estaban retrasadas en los ojos afectados con NO en comparación con los ojos no afectados de NO y los controles (150).

Entre los estudios realizados más recientemente, cabe citar al de Almarcegui et al, que investigaron la correlación entre las pruebas funcionales y estructurales del nervio óptico en pacientes con EM. Encontraron que la latencia del onda P100 estaba significativamente incrementada y la amplitud significativamente disminuida. Los pacientes con EM presentaron una latencia de la onda P100 de $120,2 \pm 5,1$ ms y una amplitud de $11,0 \pm 0,8$ mV frente a $109,1 \pm 3,4$ ms y $15,0 \pm 2,1$ mV respectivamente del grupo control. La mejor correlación la hallaron entre la latencia P100 y el grosor promedio de la CFNR en OCT Stratus ($r=-0,44$, $p<0,01$). En nuestro estudio encontramos una correlación similar con OCT Stratus ($r=-0,40$, $p<0,001$) y con OCT Cirrus ($r=-0,42$, $p<0,001$). No encontraron correlación estadísticamente significativa entre la amplitud de la onda P100 y las pruebas estructurales (141).

Trip et al en 2010, señalaron que la reducción del espesor de la CFNR obtenida en la exploración con GDx VCC se correlacionaba con las amplitudes de los PEV sin encontrar relación entre la disminución del grosor de la CFNR y la latencia. Pueyo encontró que existía correlación con la amplitud y con la latencia, refiriendo que podía ser la población de estudio (pacientes con EM) lo que podría explicar la diferencia con el estudio de Trip (pacientes con NO con y sin EM) (110). Nosotros sí hemos

Discusión

encontrado una correlación ligera entre la latencia de la onda P100 y el logNFI ($r=0,34$, $p<0,001$) y entre la latencia de la onda P100 y el promedio TSNIT ($r=-0,36$, $p<0,001$), Estos resultados son similares a los publicados por Lester et al (162).

Outtertyck et al analizaron con OCT a 56 pacientes que presentaron un SDA en los 12 meses previos al estudio. Se les realizó también unos PEV, encontrando 4 pacientes que tenían los PEV alterados (latencias prolongadas o amplitudes alteradas) en el ojo adelfo a la NO o en los ojos de pacientes sin afectación de NO, sin observarse atrofia en la CFNR en OCT. La exploración mediante OCT no reveló la presencia de pérdida de axones en la CFNR en los primeros estadios de la EM y no predijo conversión a EM a los 6 meses (209).

Pueyo et al hallaron una correlación significativa entre la latencia y la amplitud de la onda P100 y los valores obtenidos al realizar una exploración con OCT y GDx VCC (110). Pueyo en un estudio realizado en 40 pacientes con EM y exploración oftalmológica normal, presentó que los PEV tenían una latencia de la onda P100 de $121,79 \pm 5,74$ ms y una amplitud de $11,73 \pm 1,68$ mV frente a $108,48 \pm 3,45$ ms y $16,70 \pm 2,39$ mV respectivamente del grupo control. Los PEV presentaban un retraso en la latencia en 40% de los pacientes explorados frente al 30% de los pacientes con OCT Stratus alterado y 32,5% con exploración con GDx alterada (137). Noval et al encontraron que un 36,4% de los ojos estudiados sin afectación por NO presentaban un retraso en la latencia de la onda P100 (114). Corallo et al habían descrito en el 2005 que un 43,7 % de los pacientes con EM y exploración oftalmológica normal presentaban anomalías en los PEV (210). Naismith et al señalaron que la OCT es menos sensible que los PEV en la detección de NO clínicas y subclínicas. En un estudio sobre 96 pacientes con nervios ópticos afectados, la sensibilidad de la OCT en detectar cambios en el nervio óptico después de NO fue de 60% frente al 81% del retraso de la latencia P100 del PEV, similar a otros estudios previos que señalaban una sensibilidad entre el 60 y 80% en ojos con NO (211). Los PEV identificaron un 75% de los ojos afectados subclínicamente frente a <20% de la OCT (115).

Della Mea concluyó en un estudio que la exploración con GDx era inferior en la detección de defectos precoces en pacientes con EM en comparación con el uso de técnicas como la perimetría y los PEV. Encontrando que el 41,3% de los ojos estudiados fueron anormales según el estudio con GDx, frente al 82,6% con perimetría computarizada y 64,4% con PEV (161)

6.3.- ESTUDIO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

6.3.1.- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y EM

6.3.1.1.- EXPLORACIÓN CON OCT STRATUS

La mayoría de los trabajos publicados en la literatura sobre OCT y EM fueron realizados con OCT Stratus, teniendo por lo tanto pocos datos para poder realizar una discusión o comparación de los datos con OCT Cirrus.

GROSOR PROMEDIO DE LA CFNR EN OJOS CON NO DE PACIENTES CON EM

Según los datos publicados, en los pacientes con NO existe una disminución del grosor de la CFNR que oscila entre 5-40 micras (μm), con un promedio de 10-20 μm . En todos los estudios realizados, la mayoría con OCT Stratus, la pérdida fue estadísticamente significativa.

Los datos obtenidos en nuestro estudio utilizando OCT Stratus fueron los siguientes: la media del grosor de la CFNR fue de 109,37 \pm 8,27 μm en el grupo control, de 78,54 \pm 18,67 μm en los ojos de pacientes con EM y NO y de 100,14 \pm 12,69 μm en los ojos de pacientes con EM sin NO.

En la tabla 64 se muestran los datos resumen de 14 estudios de pacientes con EM y NO (14, 109-111, 117, 118, 130, 190-193, 212-214).

En el año 2005 Trip et al estudiaron a 25 pacientes (14 con SDA y 11 con EMCD). Estos pacientes habían tenido un único brote de NO sin recurrencia y con una recuperación incompleta de la función visual. El grosor promedio de la CFNR en pacientes con EM y NO fue de 68,7 \pm 18,8 μm , de 94,6 \pm 14,9 μm en el grupo de pacientes con EM sin NO y de 102,9 \pm 14,6 μm en el grupo control. En los ojos con NO observaron una reducción del 33% en el grosor CFNR en comparación con el grupo control. Cuando compararon el ojo afectado con el ojo no afectado por NO observaron una reducción del 27% en el grosor de la CFNR. La reducción del espesor la CFNR fue asociada con un empeoramiento de la AV, perimetría computarizada y visión cromática (118). En nuestro trabajo, se ha encontrado una reducción del 28,18% comparando ojos

Discusión

con NO y el grupo control y una reducción del 21,56% comparando ojos con y sin NO. Las cifras obtenidas son menores que en el trabajo del grupo Trip debido a que ellos utilizaron pacientes con NO y recuperación incompleta y en nuestro estudio se realizó con todo tipo de pacientes.

	ESCLEROSIS MÚLTIPLE		CONTROLES		DIFERENCIA MEDIA
	GROSOR		GROSOR		
	CFNR MEDIA (DS)	TOTAL	CFNR MEDIA (DS)	TOTAL	
TRIP 2005	68,7 (18,8)	25	102,9(14,6)	15	-34,20
FISHER 2006	85(17)	63	105(12)	72	-20
ALBRECHT 2007	74,47(22,15)	21	103,2(10,96)	11	-28,93
SEPULCRE 2007	(...)	24	92,3(16,7)	58	NO ESTIMABLE
ZAVERI 2008	81,8 (19,3)	68	104,6(10,3)	85	-22,80
SIGER 2008	83,92(17,63)	40	100,3(12,1)	24	-16,38
KLITORNER 2008	84,5(15,1)	32	104 (9,2)	25	-19,50
MERLE 2008	83,85(24,12)	30	106,24(12,4)	46	-22,39
PUEYO 2008	84,46 (...)	25	104,97 (...)	25	NO ESTIMABLE
FROHMAN 2009	70,3(13,4)	12	101,9(8,9)	8	-31,60
BURKHOLDER 2009	85,7(19)	328	104,5 (10,7)	219	-18,80
RATCHFORD 2007	88,3(16,5)	157	102,4(11)	77	-14,10
PULICKEN 2009	84,2(14,7)	82	102,7(11,5)	94	-18,50
BOCK 2010	86,2(16,3)	73	105,2(9,4)	406	-19
TOTAL		956		1107	-20,38
ABALO 2011	78,54(18,67)	53	109,37(8,27)	118	-30,83

Tabla 64: comparación entre grosor promedio de la CFNR en ojos con NO de pacientes con EM y en los controles.

Fisher et al en 2006, realizaron un estudio con 90 pacientes con EM y 36 pacientes en el grupo control. Encontraron que el espesor de la CFNR medida con OCT Stratus estaba reducido significativamente en los ojos de los pacientes con EM (92µm) frente al grupo control (105µm) y particularmente en los ojos de los pacientes con EM y NO (85µm). Fisher demostró en este estudio que existe una buena correlación entre el grosor de la CFNR y la puntuación obtenida en los test de sensibilidad al contraste (117).

En el año 2007, Albrecht et al estudiaron 24 pacientes con EM con y sin historia de NO (12 EM-RR, 9 EM-SP y 3 EM-PP) y un grupo control de 11 pacientes sanos. La media de grosor de CFNR medida con OCT Stratus en el grupo control fue de $103,4 \pm 10,96 \mu\text{m}$, diferencia que fue estadísticamente significativa a la observada en los pacientes con EM-RR ($86,91 \pm 21,51 \mu\text{m}$, $p < 0,05$), pacientes con EM-SP ($70,57 \pm 16,76 \mu\text{m}$, $p < 0,01$) y pacientes con EM-PP ($80,45 \pm 17,76 \mu\text{m}$, $p < 0,05$). Nosotros también encontramos diferencias estadísticamente significativa ($p = 0,007$) en el grosor promedio de la CFNR de las diferentes formas clínicas así los pacientes con SDA presentaron un grosor de la CFNR medio de $103,03 \pm 15,61 \mu\text{m}$, los pacientes con EM-RR de $90,37 \pm 17,34$ y de $85,90 \pm 15,65 \mu\text{m}$ para el grupo de pacientes con EM-SP. Sin embargo, Albrecht et al no encontraron diferencia estadísticamente significativa en el grosor de la CFNR en ojos con historia de NO y ojos sin historia de NO (192). En nuestro estudio si se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$).

En el año 2007, Pulicken et al midieron el grosor de la CFNR con OCT Stratus en 326 ojos de pacientes con EM (135 pacientes con EM-RR, 12 con EM-PP y 16 con EM-SP) y 94 ojos de pacientes formaban el grupo control. Los ojos de pacientes con EM y NO presentaron una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,001$) del grosor de la CFNR, presentando un grosor promedio de la CFNR de $84,2 \mu\text{m}$ en comparación con el grupo control que fue de $102,7 \mu\text{m}$. En los ojos no afectados por NO de pacientes con EM y NO fue de $93,9 \mu\text{m}$ y los pacientes con EM sin episodios de NO presentaron un grosor promedio de $95,9 \mu\text{m}$ (14).

Sepulcre et al estudiaron 61 pacientes con EM (22 pacientes con SDA, 28 con EM-RR, 5 con EM-SP y 6 con EM-PP) encontraron que el grosor de la CFNR medida con OCT Stratus era más delgada que en el grupo control, particularmente en el cuadrante temporal (193). Dato que también se confirmó en nuestro estudio, presentando el cuadrante temporal el grosor promedio de CFNR más delgado con $62,90 \pm 17,81 \mu\text{m}$, frente al cuadrante superior que ha sido el más grueso con $122,21 \pm 25,90 \mu\text{m}$.

Klistorner et al en 2008, presentaron un estudio sobre 32 pacientes con EM y 25 pacientes en el grupo control. La media del grosor de la CFNR en los pacientes con NO estaba reducida un 19,2 % comparada con el grupo control ($84,5 \pm 15,1 \mu\text{m}$ frente a $104 \pm 9,2 \mu\text{m}$; $p < 0,001$). Nosotros encontramos en nuestra serie una reducción del

Discusión

28,18%. Klistorner demostró que existe una fuerte correlación entre OCT Stratus y los PEV multifocales (191).

Pueyo et al en 2008, cuantificaron con OCT Stratus la disminución del grosor de la CFNR en pacientes con EM. Estudiaron 75 ojos de pacientes con EM y NO y 25 ojos de pacientes con EM sin NO, encontrando un grosor promedio de la CFNR de $84,46\mu\text{m}$ en los pacientes con NO frente al grupo de pacientes sin NO que presentaba un grosor promedio de $94,20\mu\text{m}$. El grupo control, formado por 25 ojos de pacientes sanos, presentó un grosor promedio de $104,97\mu\text{m}$ (110). Resultados similares se encontraron en los estudios de Pueyo et al, Siger et al, Zavery et al y Burkholder et al (110, 111, 190, 214) como se observa en la tabla 64.

En el año 2009, Frohman et al realizaron un estudio piloto con 12 pacientes con EM y 4 pacientes en el grupo control. En este estudio pretendían ver la relación entre las medidas del grosor de la CFNR obtenidas con OCT Stratus y GDx y compararlas con la RM cerebral. El grupo control presentó un grosor de la CFNR de $101,9 \pm 8,9\mu\text{m}$, el grupo de pacientes con EM y NO presentaron un grosor promedio de $70,3 \pm 13,4\mu\text{m}$ y el grupo de pacientes con EM sin NO presentaron un valor muy similar al grupo control de $101,8 \pm 6\mu\text{m}$ (130).

Bock et al en el año 2010, realizaron un estudio con OCT comparando la disminución de grosor de la CFNR en diferentes grupos, un grupo formado por 73 ojos de pacientes con EM y NO, otro grupo formado por 189 ojos de pacientes con EM sin NO y un ultimo grupo de 39 ojos de pacientes con glaucoma. Analizaron la CFNR en el grupo de pacientes con EM mostrando un grosor promedio de $94 \pm 14,9\mu\text{m}$, $86,2 \pm 16,2\mu\text{m}$ en los pacientes con EM y NO, $97 \pm 13,1\mu\text{m}$ en pacientes con EM sin NO frente a $105,2 \pm 9,4\mu\text{m}$ en el grupo control. En los pacientes con glaucoma el grosor promedio de la CFNR fue de $81,9 \pm 17,3\mu\text{m}$. Encontrando que el cuadrante con mayor disminución de grosor CFNR era el cuadrante temporal (213).

En el metaanálisis publicado por Petzold et al en 2010, analizaron los estudios que comparan los ojos de pacientes con EM y NO frente a los ojos de los casos controles, observando una diferencia media del espesor de la de CFNR de $-20,38\mu\text{m}$ (148). En nuestro estudio se ha encontrado una diferencia de $-30,83\mu\text{m}$.

GROSOR PROMEDIO DE LA CFNR EN OJOS SIN NO DE PACIENTES CON EM

Se analizaron los estudios científicos que examinan el grosor promedio de la CFNR en ojos de pacientes con EM que no tenían evidencia de episodios de NO comparándolos con una población control sana (12, 14, 111, 117, 118, 130, 137, 190-192, 194, 207, 212-214). En la tabla 65 se muestran los datos resumen de estos estudios:

	ESCLEROSIS MÚLTIPLE SIN NEURITIS ÓPTICA		CONTROLES		DIFERENCIA MEDIA
	GROSOR		GROSOR		
	CFNR MEDIA (DS)	TOTAL	CFNR MEDIA(DS)	TOTAL	
FISHER 2006	96(14)	108	105(12)	72	-9
ALBRECHT 2007	84,59(16,03)	27	103,2(10,96)	11	-18,81
GUNDOGAN 2007	107,6(16,3)	78	110,9(10,3)	76	-3,30
TRIP 2007	94,6(14,9)	25	102,9(14,6)	15	-8,30
ZAVERI 2008	95,6(15)	87	104,6(10,3)	85	-9
SIGER 2008	94,38(15)	62	100,3(12,1)	24	-5,92
KLISTORNER 2008	103,8(10,8)	32	104 (9,2)	25	-0,20
JEANJEAN 2008	88,58(13,39)	7	102,34(7,47)	15	-13,76
PUEYO 2008	94,2 (...)	75	104,97 (...)	25	NO ESTIMABLE
HENDERSON 2008	91,12(12,6)	50	98,8(10,5)	20	-7,68
FROHMAN 2009	101(6)	12	101,9(8,9)	8	-0,90
BURKHOLDER 2009	95,6 (14,5)	730	104,5 (10,7)	219	-8,90
PULICKEN2009	95,9(14)	202	102,7(11,5)	94	-6,80
RATCHFORD2009	97,4(13,9)	338	102,4(11)	77	-5
PUEYO 2009	97,93(9,08)	40	105,37(9,48)	20	-7,44
BOCK 2010	97(13,1)	189	105,2(9,4)	406	-8,20
TOTAL		1987		1167	-7,08
ABALO 2011	100,14(12,69)	123	109,37(8,27)	118	-9,23

Tabla 65: comparación entre grosor promedio de la CFNR en ojos sin NO de pacientes con EM y en los controles.

En el año 2007, Gundogan et al realizaron una exploración con OCT Stratus a 39 pacientes con EM sin historia de NO y sin antecedentes de alteraciones visuales. Observaron un grosor medio de la CFNR en los pacientes con EM de $107,6 \pm 16,3\mu\text{m}$

Discusión

frente a $110,9 \pm 10,3\mu\text{m}$ del grupo control. No encontraron correlación entre el grosor de la CFNR y la respuesta de la onda P100 de los PEV en pacientes con EM (207). En nuestro estudio si se ha encontrado correlación entre el grosor promedio de la CFNR medido con OCT Stratus ($r=-0,40$, $p<0,001$) y Cirrus ($r=-0,42$, $p<0,001$) y la latencia de la onda P100 en los PEV con estimulación morfoscóptica.

En el año 2008, Henderson et al reclutaron a 23 pacientes con EM-PP, 27 pacientes con EM-SP y un grupo control de 20 pacientes y les realizaron una exploración con OCT Stratus. Compararon la media del grosor de la CFNR del grupo de las EM progresivas frente al grupo control, encontrando que había una reducción significativa del grosor medio de la CFNR, $91,0 \pm 12,6\mu\text{m}$ en el grupo de EM progresivas frente a $98,8 \pm 10,5\mu\text{m}$ en el grupo control. El grosor promedio de la CFNR presentó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de EM-SP ($88,4 \pm 10,9\mu\text{m}$) y el grupo control pero no se encontró diferencia con el grupo de las EM-PP ($93,9 \pm 13,9\mu\text{m}$). En nuestro estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor promedio en las diferentes formas clínicas ($p=0,007$).

En el año 2009, Pueyo et al realizaron un estudio que tenía como objeto evaluar la presencia de anomalías en la CFNR en pacientes con EM con una exploración oftalmológica normal y estudiar la habilidad de la exploración con OCT Stratus y GDx VCC para identificar defectos en la CFNR. Se les realizaron exploraciones con OCT y GDx a 40 pacientes con EM y a un grupo control de 20 pacientes. Se observó que el grosor promedio de la CFNR en los ojos de pacientes con EM fue de $97,93 \pm 4,54\mu\text{m}$ mientras que en los ojos del grupo control fue de $105,37 \pm 4,74\mu\text{m}$ (137). Resultados similares se han encontrado en nuestro estudio, $100,14 \pm 12,69\mu\text{m}$ en los pacientes con EM y de $109,37 \pm 8,27\mu\text{m}$ en el grupo control.

En el metaanálisis publicado por Petzold et al en 2010, observaron que la diferencia estimada del espesor de la CFNR en pacientes con EM sin NO comparada con el grupo control es de $-7,08\mu\text{m}$, dato menor que la estimada para pacientes con EM y NO que fue de $-20,38\mu\text{m}$ (148). En nuestro estudio hemos encontrado una diferencia de $-9,23\mu\text{m}$.

GROSOR PROMEDIO DE LA CFNR EN OJOS CON Y SIN NO EN PACIENTES CON EM

Existen estudios que comparan el ojo afectado clínicamente por NO del ojo no afectado en pacientes con EM (14, 111, 112, 116, 117, 119-121, 123, 129, 130, 136, 160, 190-193, 195, 198, 202, 212-217).

	ESCLEROSIS MÚLTIPLE NEURITIS ÓPTICA		ESCLEROSIS MÚLTIPLE SIN NEURITIS ÓPTICA		DIFERENCIA MEDIA
	GROSOR		GROSOR		
	CFNR MEDIA (DS)	TOTAL	CFNR MEDIA (DS)	TOTAL	
FISHER 2006	85(17)	63	96(14)	108	-11
COSTELLO 2006	77,5(29,9)	54	99,8(32,5)	54	-22,30
ALBRECHT 2007	74,47(22,15)	21	84,59(16,03)	27	-10,12
CHENG 2007	76,12 (14,92)	28	96,45(11,73)	33	-20,33
PULICKEN 2007	84,2(14,7)	82	93,9(13,1)	42	-9,70
SEPULCRE 2007	85,8(13,9)	122	92,3(16,7)	58	-6,50
ZAVERI 2008	81,8(19,3)	68	95,6(15)	87	-13,80
SIGER 2008	83,92(17,63)	62	91,08(19,3)	20	-7,16
KLITORNER 2008	84,5(15,1)	32	103,8(10,8)	32	-19,30
COSTELLO 2008	89(7,2)	21	105,1(3,6)	21	-16,10
COSTELLO 2008	78,3(15,74)	27	104,4(11,29)	27	-26,10
GARCIA MARTIN 2008	83,27(9,5)	20	92,86(4,01)	61	-9,59
GRAZIOLI 2008	81,7(19,2)	29	93,6(15,3)	31	-11,90
FROHMAN 2009	70,3(13,4)	12	101,8(6)	12	-31,50
BURKHOLDER 2009	85,7 (19)	328	95,6(14,5)	730	-9,90
COSTELLO 2009	82,3 (19,2)	33	103,7(15,5)	45	-21,40
KOCHKOROV 2009	89(18)	16	95(14)	24	-6
SPAIN 2009	75,81(5,85)	24	90,93(2,95)	24	-15,12
RATCHFORD 2009	88,3(16,5)	157	97,4(13,9)	338	-9,10
BOCK 2010	86,2(16,2)	73	97 (13,1)	189	-10,80
LARON 2010	79,1(2,5)	47	96,3(1,4)	65	-17,20
MERLE 2010	80,81(18,4)	31	96,7(15,8)	29	-15,89
NAKAMURA 2010	84,28(14,18)	19	109,45(12,7)	9	-25,17
OREJA-GUEVARA 2010	76,42(16,87)	18	85,52(18,62)	18	-9,10
QUELLY 2010	78,01(17,43)	51	95,24(11,64)	65	-17,23
SIEPMAN 2010	71,15(13,46)	27	90,39(13,46)	38	-19,24
TALMAN 2010	83(18)	208	96(13)	381	-13
ABALO 2011	78,54(18,67)	53	100,14	123	-21,46

Tabla 66: comparación entre grosor promedio de la CFNR en ojos con y sin neuritis óptica en pacientes con EM.

Discusión

El metaanálisis de Petzold et al nos muestra claramente el efecto que la presencia de NO tiene sobre el espesor de la CFNR. La diferencia del grosor de la CFNR en ojos afectados de NO comparado con los no afectados fue de $-14,57\mu\text{m}$ (148). En nuestra serie de pacientes la diferencia del espesor de la CFNR fue $-21,46\mu\text{m}$ entre los ojos afectados de NO comparado con los no afectados de NO.

En los párrafos siguientes se muestran los datos resumen de los estudios mencionados anteriormente en la tabla 66:

Costello et al en 2006, realizaron un estudio para intentar determinar que grado de reducción de espesor de la CFNR se correlacionaba con una peor recuperación de la función visual. Estudiaron 54 pacientes que habían tenido un único episodio de NO. El grosor promedio de la CFNR en el grupo de ojos afectados por NO fue de $78\mu\text{m}$ mientras que en el grupo de los ojos no afectados fue de $100\mu\text{m}$. Un importante hallazgo pronóstico de este estudio fue que aquellos pacientes con un grosor promedio de la CFNR inferior a $75\mu\text{m}$ presentaban una peor recuperación de la función visual (112). Posteriormente estudiaron a 78 pacientes con NO durante un período de 28 meses donde encontraron que el adelgazamiento del espesor de la CFNR se manifestó en los 6 primeros meses y posteriormente se estabilizó de los 7 a los 12 meses después de la NO (119). En el año 2009, Costello et al realizaron otro estudio con 35 pacientes con SDA y NO, 39 pacientes con EM-RR y 7 pacientes con EM-SP. Costello encontró más atrofia de la CFNR en los pacientes con EM-SP que en los pacientes con SDA y EM-RR, así en general el grosor promedio de la CFNR fue de $83,4\mu\text{m}$ en los ojos no afectados por NO y EM-SP, frente a $101,2\mu\text{m}$ en el grupo de SDA y $103,7\mu\text{m}$ en el grupo de EM-RR. En los ojos afectados de NO encontró un grosor medio de $39,5\mu\text{m}$ en el grupo de pacientes con EM-SP, $48,2\mu\text{m}$ en el grupo de EM-RR y $58,1\mu\text{m}$ en el grupo de SDA. Según Costello parece que existe una cierta predilección de atrofia del cuadrante temporal. Los valores obtenidos no cambiaron significativamente durante los 2 años que duró el estudio (195).

Grazioli et al en 2008, también analizaron pacientes con EM realizando una exploración con OCT Stratus a 30 pacientes afectados de EM, midieron el grosor de la CFNR de los ojos afectados y no afectados por NO, el grosor promedio de la CFNR en los ojos afectados fue de $81,7 \pm 19,2\mu\text{m}$ frente al $93,6 \pm 15,3\mu\text{m}$ de los ojos no afectados. Grazioli encontró una fuerte asociación entre el grosor promedio de la CFNR y el volumen cerebral normalizado calculado en la RM y una correlación negativa entre el EDSS y grosor promedio de la CFNR (116). En nuestro estudio también se ha

encontrado una correlación negativa entre el grosor medio de la CFNR calculado con OCT Cirrus y la puntuación en la escala EDSS ($\rho=-0,43$, $p<0,001$) y entre el grosor medio de la CFNR calculado con OCT Stratus y la puntuación en EDSS ($\rho=-0,46$, $p<0,001$) en pacientes con EM sin NO.

Spain et al en 2009, señalaron que tanto el grosor promedio de la CFNR ($r=-0,47$, $p<0,001$) como la puntuación en la escala EDSS score ($\rho=0,51$, $p<0,001$) se correlacionaron con la duración de la enfermedad y las dos variables entre ellas ($\rho=-0,43$, $p<0,001$) (120). En nuestra serie también se han obtenido resultados muy similares. Se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre el espesor promedio de la CFNR de pacientes con EM sin NO y la duración de la enfermedad ($r=-0,48$, $p<0,001$) con OCT Cirrus y entre el EDSS y la duración de la enfermedad ($\rho=0,34$, $p=0,01$) y entre el grosor medio de la CFNR y la puntuación en la escala EDSS tal como se señaló ya anteriormente.

Existen más autores que han encontrado una relación inversamente proporcional entre la duración de la enfermedad y el promedio en general del grosor de la CFNR. Así en el año 2006, Fisher et al señalaron que la disminución del grosor de la CFNR aumentaba con la duración de la enfermedad (r =valor no publicado, $p=0,03$) (117). Pueyo et al encontraron también esa relación ($r=-0,26$, $p=0,011$) (110). Siger et al encontraron una correlación mayor ($r=-0,6$, $p=0,02$) (190). Sin embargo existen otros autores que no encontraron dicha relación (12, 191).

La información más exacta de la supuesta asociación entre la reducción del espesor de la CFNR y la duración de la enfermedad vendrá de los estudios longitudinales, en los cuales se puede estudiar con el tiempo el grosor de la CFNR en pacientes individuales; pero existen muy pocos estudios longitudinales publicados.

Recientemente Talman et al publicaron un estudio longitudinal con 299 pacientes, 593 ojos, que eran evaluados al comienzo del estudio y a intervalos de 6 meses. La disminución del grosor de la CFNR comparado con la basal era de 0,4% ($0,4\mu\text{m}$) para ojos con 0,5-1 año de seguimiento; 1,7% ($1,6\mu\text{m}$) para > 1 a 2 años; 3,2% ($2,9\mu\text{m}$) para >2 a 3 años y 6,7% ($6,1\mu\text{m}$) para los ojos con más de 3 años de seguimiento (129). En contraste, la media de adelgazamiento de la CFNR en los controles libres de enfermedad fue de 0,5% ($0,49\mu\text{m}$) durante un período de 3 años. Su análisis muestra que cada año de seguimiento era asociado con una media de $2\mu\text{m}$ de adelgazamiento en el grosor de la CFNR ($p<0,001$). En el cuadrante temporal se

Discusión

observó un adelgazamiento mayor (3,1%) a lo largo del período de seguimiento (129). Como nuestro estudio no es longitudinal no podemos hacer una comparativa con el trabajo de Talman.

El resto de trabajos se resumen en la tabla 66 que se adjuntó anteriormente, donde se detallan los valores del grosor de la CFNR de los ojos afectados con NO comparándolos con los valores promedio de la CFNR de los ojos no afectados por NO.

Los datos publicados en todos los estudios sugieren una asociación entre disminución del grosor de la CFNR y la EM. Existen en la EM varias posibilidades por las que el grosor de la CFNR puede reducirse, en la figura 41 se explican esas posibilidades.

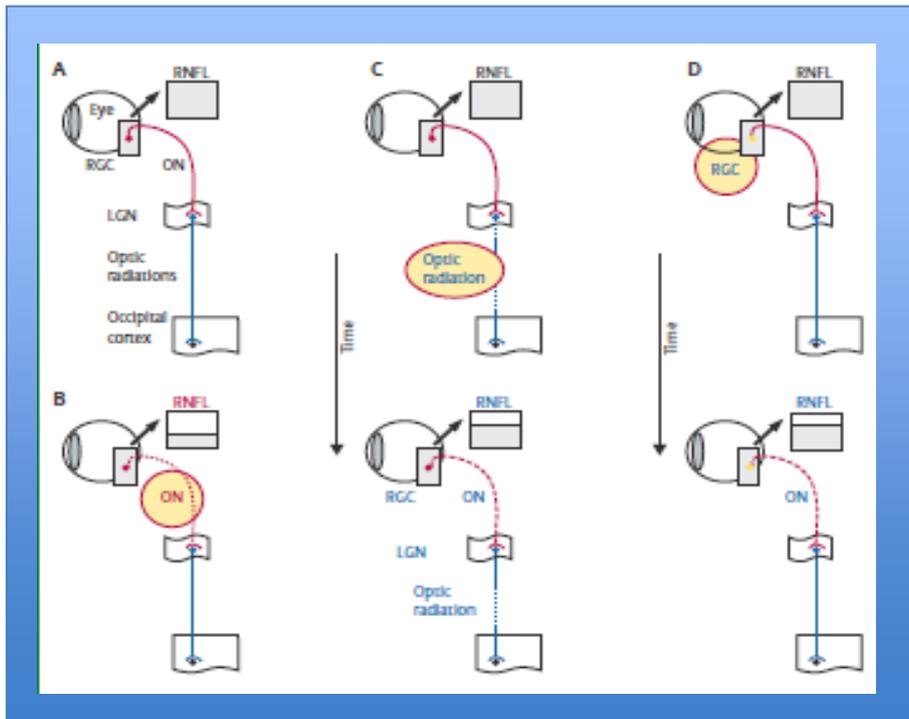


Figura 41: formas por las que el grosor de la CFNR puede disminuir.

En la figura 41 se representan cuatro modelos diferentes:

El modelo A es una simplificación de la vía visual humana.

El modelo B representa que en la EM, la NO aguda causa directamente la pérdida axonal en el nervio óptico (línea roja punteada) lo que lleva a un adelgazamiento de la CFNR (pequeña caja gris). Por regla general, la pérdida de espesor de la CFNR llega a ser realmente detectable con OCT a los 3 meses del episodio de NO

aguda. La reducción temprana del grosor de la CFNR causado por atrofia axonal es clínicamente difícil de distinguir debido al edema axonal, que es común en la NO aguda. Costello et al presentaron un estudio longitudinal del grosor de la CFNR durante 12 meses tras el episodio de NO, observaron una pérdida axonal en el ojo afectado durante al menos 12 meses, pero el mayor adelgazamiento ocurrió en los 6 primeros meses tras el brote de NO (112).

Adelgazamientos importantes del grosor de la CFNR siguen directamente a los episodios de NO. Estos cambios agudos en estos pacientes pueden distinguirse de los cambios crónicos causados por la EM en la vía visual como son el modelo C y el modelo D.

El modelo C muestra lesiones de la EM en las radiaciones ópticas (línea punteada azul) que resultan en un adelgazamiento de la CFNR tardía. Este resultado se piensa que es una consecuencia crónica de la degeneración axonal transináptica, a través de la pérdida axonal en el núcleo geniculado lateral, posteriormente en el nervio óptico (línea roja punteada) y provocando una menor cantidad de pérdida axonal de la CFNR (caja gris). Evangelou et al demostraron pérdida axonal en el nervio óptico en pacientes con EM, que se correlacionaba fuertemente con la atrofia selectiva de pequeñas neuronas de la capa parvocelular del núcleo geniculado lateral (9).

Las medidas realizadas mediante técnicas de imagen como RM-DTI (*difusión tensor imaging*) de las radiaciones ópticas en pacientes con NO revelaron una difusión anormal a lo largo de todo el tracto desde el núcleo geniculado lateral hasta la corteza occipital. En un estudio que combinaba OCT y RM, Reich et al demostraron que el daño en las radiaciones ópticas de pacientes con EM se asociaba con una media global reducida de grosor de la CFNR (218). Estos hallazgos sugieren degeneración transináptica o cambios morfológicos sinápticos corticales tras una lesión distante

El modelo D muestra una pérdida progresiva de células ganglionares de la retina (punto amarillo) probable resultado de cambios crónicos en la vía visual anterior, que hace que disminuya ligeramente el grosor de la CFNR. Hay que tener en cuenta que los modelo C y D se producen en ausencia de NO.

Esto nos explicaría en parte que los pacientes con EM sin ningún episodio previo de NO presenten una disminución del grosor de la CFNR en comparación con los pacientes sanos del grupo control.

6.3.1.2.- EXPLORACIÓN CON OCT CIRRUS

Existen pocos estudios de reciente publicación que muestren los resultados obtenidos en la exploración con OCT Cirrus en pacientes con EM, a continuación nos referiremos a ellos:

Bock et al en el 2010, realizaron un estudio comparativo de OCT Stratus y Cirrus en 55 pacientes con EM-RR (219). García-Martín et al evaluaron la habilidad de OCT Cirrus y OCT Spectralis para medir el grosor de la CFNR en 50 pacientes con EM (220).

En nuestro estudio se han encontrado resultados similares a los trabajos mencionados, como se puede observar en la tabla 67:

		CIRRUS BOCK 2010 MEDIA (DS)	CIRRUS GARCÍA- MARTÍN 2011 MEDIA(DS)	CIRRUS ABALO 2011 MEDIA(DS)
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	GROSOR PROMEDIO CFNR	84,8(12,9)	86(12,4)	84,51 (14,27)
	SECTOR INFERIOR	109,3(21,2)	110,8(22,5)	108,69(24,09)
	SECTOR SUPERIOR	107,8(16,7)	108,2(18,4)	107,02(20,90)
	SECTOR NASAL	67,9(10,7)	70,5(13,7)	65,84 (11,79)
	SECTOR TEMPORAL	54,1(13,4)	55,9(15,1)	56,60 (13,81)
EM-NEURITIS ÓPTICA	GROSOR PROMEDIO CFNR	78,6(11,69)	85,5(12,1)	72,15(13,70)
EM-SIN NEURITIS ÓPTICA	GROSOR PROMEDIO CFNR	88,0(12,5)	85,8(12,9)	89,55(11,16)

Tabla 67: estudios realizados con OCT Cirrus en pacientes con EM, con y sin neuritis óptica.

Las determinaciones del grosor de la CFNR en el grupo control de pacientes sanos presentaron resultados similares en todos los estudios. Como se señala en la tabla 68:

		CIRRUS BOCK 2010 MEDIA (DS)	CIRRUS GARCÍA- MARTÍN 2011 MEDIA(DS)	CIRRUS ABALO 2011 MEDIA(DS)
CONTROLES	GROSOR PROMEDIO CFNR	94,8(9,1)	99,4(9,1)	98,44(6,83)
	SECTOR INFERIOR	121,6(16,8)	129,5(16)	127,26(13,71)
	SECTOR SUPERIOR	120,1(16,1)	125,9(14,6)	125,15(14,72)
	SECTOR NASAL	73,4(12,2)	73,9(17,4)	75,41(12,14)
	SECTOR TEMPORAL	63,8(8,7)	69,5(11,4)	65,86 (9,33)

Tabla 68: estudios realizados con OCT Cirrus, determinación del grosor promedio de la CFNR en el grupo control.

Bock et al obtuvieron una elevada correlación en las medidas obtenidas en la exploración mediante OCT Stratus y OCT Cirrus (219). A continuación detallamos los coeficientes de Pearson y su correspondiente significación estadística del estudio de Bock y de nuestro estudio.

		CIRRUS BOCK 2010 PEARSON	CIRRUS ABALO 2011 PEARSON
CORRELACIONES STRATUS CIRRUS	GROSOR PROMEDIO CFNR	r=0,947 p<0,001	r=0,911 p<0,001
	SECTOR INFERIOR	r= 0,923 p<0,001	r=0,873 p<0,001
	SECTOR SUPERIOR	r= 0,844 p<0,001	r=0,833 p<0,001
	SECTOR NASAL	r= 0,784 p<0,001	r=0,699 p<0,001
	SECTOR TEMPORAL	r= 0,874 p<0,001	r= 0,783 p<0,001

Tabla 69: correlaciones encontradas entre OCT Cirrus y OCT Stratus, se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (r) y el nivel de significación estadística.

Discusión

Syc et al señalaron recientemente que la reproducibilidad de OCT Cirrus en pacientes con EM es muy alta, sobre todo en los valores de los distintos cuadrantes (221).

Watson et al realizaron un estudio en el cual pretendían comparar en 46 pacientes con EM, las medidas del grosor de la CFNR y grosor macular con 5 tipos diferentes de OCT: TD-OCT Stratus y 4 SD-OCT: 3D OCT-1000, Cirrus HD-OCT, RTVue-100 y Spectralis. El grosor promedio de la CFNR fue de $94 \pm 13 \mu\text{m}$ en ojo derecho y $88 \pm 15 \mu\text{m}$ en ojo izquierdo para OCT Stratus y de $86 \pm 13 \mu\text{m}$ y $83 \pm 14 \mu\text{m}$ respectivamente para el OCT Cirrus (222). En nuestro estudio los pacientes con EM presentaron un grosor promedio de $93,82 \pm 17,69 \mu\text{m}$ con OCT Stratus y de $84,51 \pm 14,27 \mu\text{m}$ con el OCT Cirrus, muy similar a los que obtuvo Watson en su estudio.

Warner et al realizaron otro estudio con pacientes con EM (139 con EM-RR y 22 pacientes con formas progresivas). Utilizaron para medir el grosor de la CFNR, 3 tipos de OCT: OCT Stratus, OCT Cirrus y Spectralis (223). Los resultados obtenidos para el OCT Cirrus los podemos observar en la tabla 70 y la comparativa con nuestros resultados, donde se puede apreciar que fueron muy similares.

		CIRRUS WARNER 2011 MEDIA (DS)	CIRRUS ABALO 2011 MEDIA (DS)
GROSOR PROMEDIO CFNR	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	84,2(16)	84,51(14,27)
	ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	85,7(14,3)	84,11(14)
	ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	82,8(12)	78,39(11,77)
	CONTROLES	95,3(10,3)	98,44(6,83)

Tabla 70: comparativa del grosor promedio de la CFNR obtenido con OCT Cirrus en paciente con EM y en las diferentes formas clínicas del estudio.

6.3.1.3.- EXPLORACION CON OCT DE LA MÁCULA EN LA EM

El grosor retiniano en la mácula se debe en gran parte a la presencia de las células ganglionares. Existen muchos estudios en EM que muestran los cambios en el volumen macular gracias a los programas de segmentación interna y externa (12, 14, 110, 116, 118, 121, 137, 141, 212, 214, 216, 224, 225). Existen estudios que muestran que el volumen macular está reducido en los pacientes con EM comparado con los controles sanos. La pérdida de volumen macular está correlacionada con la pérdida de grosor de la CFNR en varios estudios (12, 118, 214, 226).

Estudios de transección del nervio óptico en primates, confirman la presencia de la muerte de los axones, culminando con la pérdida de células ganglionares (227). La pérdida de células ganglionares puede también ser identificada en modelos animales de desmielinización inflamatoria (encefalomielitis autoinmune experimental) (228).

Recientes estudios que utilizan OCT de alta resolución han demostrado que el complejo de la retina interna, que comprende la capa de células ganglionares y las capas mucho más delgadas plexiforme interna y nucleares, comprende el 34% del total del grosor medio macular (214).

En la ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología del 2011, se señala que OCT Cirrus mide un grosor retiniano 43-61 μm mayor que el OCT Stratus y que las medidas de ambos dispositivos no pueden ser intercambiadas ni utilizadas indistintamente para seguimiento (espesor macular central medio en pacientes sin patología es de 198,1 \pm 17,3 μm en OCT Stratus y 258 \pm 16,8 μm en OCT Cirrus) (229).

En nuestro estudio el grosor macular central medio en pacientes del grupo control determinado con OCT Cirrus fue de 257,94 \pm 30,26 μm y con OCT Stratus de 206,78 \pm 25,77 μm . En cuanto al grupo de pacientes con EM el grosor macular medio fue de 254,13 μm con el OCT Cirrus y de 202,85 \pm 24,49 μm con el OCT Stratus. No hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con EM y controles sin embargo si encontramos diferencia significativa entre pacientes con EM con NO y sin NO.

Outterick et al analizaron el volumen macular de 49 pacientes con SDA con OCT Stratus, el volumen macular fue de 6,86 μm^3 no encontrando diferencias estadísticamente significativas con el grupo control que fue de 6,92 μm^3 . El grupo de pacientes con EM y NO presentaron un decremento del volumen macular (6,65 μm^3) estadísticamente significativo ($p=0,03$) en comparación con el grupo control (6,92 μm^3)

Discusión

(209). Burkholder et al estudiaron 530 pacientes con OCT y analizaron el volumen macular, encontraron correlación lineal entre el grosor promedio de la CFNR y el volumen macular ($r=0,68$, $p<0,001$) (214).

Se observa que las medias obtenidas en la exploración con OCT Stratus son inferiores a las que se obtiene con OCT Cirrus, esto es debido a que ambos OCT, Stratus y Cirrus, visualizan la anatomía de la retina y son capaces de identificar las capas de la retina usando algoritmos de segmentación diferentes en ambos casos. El OCT Stratus marca con líneas de segmentación blancas la membrana limitante interna (MLI) y la unión de los segmentos internos y externos y el OCT Cirrus llegaría hasta el epitelio pigmentario de la retina (EPR), por eso son mayores las determinaciones realizadas con el OCT Cirrus (229).

6.3.2.- EXPLORACIÓN CON POLARIMETRÍA LASER (GDx VCC) EN EM

En nuestro estudio realizado con GDx VCC en 88 pacientes con EM se han obtenido los siguientes valores: un promedio de TSNIT de $49,10 \pm 7,76 \mu\text{m}$, un NFI de $28,63 \pm 17,26$, un promedio superior de $59,39 \pm 10,44$ y un promedio inferior de $59,02 \pm 10,62$. En comparación con el grupo control de 59 pacientes que presentó un promedio de TSNIT de $53,96 \pm 5,81 \mu\text{m}$, un NFI de $19,07 \pm 7,57$, un promedio superior de $65,27 \pm 8,38 \mu\text{m}$ y un promedio inferior de $64,90 \pm 8,05 \mu\text{m}$.

Las tablas 71, 72, 73, 74 resumen los datos obtenidos en nuestro estudio comparándolos con otros estudios similares publicados:

ESCLEROSIS MÚLTIPLE	NÚMERO OJOS	TSNIT(DS)	NERVE FIBER INDEX-NFI(DS)	PROMEDIO SUPERIOR (DS)	PROMEDIO INFERIOR (DS)
ZAVERY 2008	155	53,1 (8,9)	----	----	----
FROHMAN 2009	12	49,8 (10,7)	----	----	----
ALMARCEGUI 2010	38	53,3 (3,8)	23,3(6,3)	----	----
PUEYO 2010	40	53,53(2,11)	20,50 (2,80)	----	----
ABALO 2011	176	49,10(7,76)	28,63(17,26)	59,39(10,44)	59,02(10,62)

Tabla 71: resultados obtenidos mediante estudio con GDx VCC en pacientes con EM

CONTROLES	NÚMERO OJOS	TSNIT(DS)	NERVE FIBER INDEX-NFI(DS)	PROMEDIO SUPERIOR (DS)	PROMEDIO INFERIOR (DS)
ZAVERY 2008	85	58 (5,6)	----	----	----
PUEYO 2008	25	56,50	17,08	67,54	67,33
FROHMAN 2009	4	58,8(3,3)	----	----	----
ALMARCEGUI 2010	38	55,7 (2)	17,2(3)	----	----
PUEYO 2010	40	68,25(4,67)	17,40(3,86)	----	----
ABALO 2011	118	53,96(5,81)	19,07 (7,57)	65,27(8,38)	64,90(8,05)

Tabla 72: resultados obtenidos mediante estudio con GDx en pacientes pertenecientes al grupo control

NEURITIS ÓPTICA	NÚMERO OJOS	TSNIT(DS)	NERVE FIBER INDEX NFI(DS)	PROMEDIO SUPERIOR (DS)	PROMEDIO INFERIOR (DS)
ZAVERY 2008	68	50(9,5)	----	----	----
PUEYO 2008	25	48,56	30,68	59,69	56,58
FROHMAN 2009	12	44,8(4,6)	----	----	----
QUELLY 2010	51	48,23(7,43)	34,39(17,72)	56,33(10,52)	56,80(10,38)
SIEMAN 2010	27	43,7(6,4)	----	----	----
ABALO 2011	53	43,41(8,93)	42,42(23,43)	51,89(12,63)	51,61(11,42)

Tabla 73: resultados obtenidos mediante estudio con el GDx en pacientes con EM y episodios de NO

SIN NEURITIS ÓPTICA	NÚMERO OJOS	TSNIT(DS)	NERVE FIBER INDEX NFI(DS)	PROMEDIO SUPERIOR (DS)	PROMEDIO INFERIOR (DS)
ZAVERY 2008	87	55 (7,6)	----	----	----
PUEYO 2008	75	52,25	22,68	64,46	60,42
FROHMAN 2009	12	67,1(4,8)	----	----	----
QUELLY 2010	65	53(6,26)	21,37(10,17)	63,46(8,18)	61,48(7,41)
SIEMAN 2010	37	50,05(6,3)	----	----	----
ABALO 2011	123	51,46(5,68)	22,72 (8,68)	62,50(7,24)	61,96(8,43)

Tabla 74: resultados obtenido mediante estudio GDx VCC en pacientes con EM sin episodios de NO.

En 1998, Steel et al fueron los primeros en señalar que la polarimetría láser podía proporcionar una medida cuantitativa del grosor de la CFNR tras un episodio de NO desmielinizante. Estudiaron 31 ojos, encontrando anormalidad en 29 de los ojos estudiados (94%) (124).

Zaveri et al realizaron un estudio explorando a 80 pacientes con EM y 43 controles con OCT-Stratus y GDx VCC. Obtuvieron un promedio TSNIT de 53,1 ±8,9µm en los pacientes con EM, siendo el promedio TSNIT en los pacientes con NO de 50±9,5µm y de 55,5 ±7,6µm en los pacientes sin NO. El grupo control presentó un promedio TSNIT de 58 ±5,6µm. Estos autores no encontraron diferencias entre los resultados obtenidos en la exploración con OCT y GDx en cuanto a la capacidad para

distinguir ojos de pacientes con EM frente al grupo control y tampoco en la discriminación de ojos con antecedente de NO frente a los que no tuvieron NO (111). Zaveri encontró una correlación estadísticamente significativa entre el promedio TSNIT y la sensibilidad al contraste ($r=0,55$; $p<0,001$) indicando que existe empeoramiento de la visión cuando adelgaza el grosor de la CFNR. También encontraron correlación estadísticamente significativa aunque menor con la AV y el promedio TSNIT ($r=0,32$, $p<0,001$) (111). Pueyo et al encontraron una correlación estadísticamente significativa entre la AV y el NFI ($r=0,284$; $p<0,01$) y entre AV y TSNIT ($r=0,263$; $p<0,01$) (110). En nuestro estudio también se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre AV logMAR y el logNFI ($\rho=0,26$; $p<0,001$) y entre el promedio TSNIT y la AV logMAR ($\rho=-0,23$, $p<0,001$).

Zavery et al realizaron una comparación entre los resultados obtenidos al explorar al paciente con OCT Stratus y con GDx VCC, encontrando una correlación moderada entre ambos ($r=0,67$, $p<0,001$) (111). Pueyo et al también encontraron un grado de correlación similar ($r=0,60$, $p<0,005$) (110). En nuestro estudio encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el promedio TSNIT hallado al realizar una exploración con GDx VCC y el grosor promedio de CFNR obtenido al realizar una exploración con OCT Stratus ($r=0,66$; $p<0,001$) siendo este dato muy similar al que encontró Zavery et al en su estudio. Del mismo modo encontramos correlación estadísticamente significativa entre el grosor promedio encontrado con la exploración con OCT Cirrus y el TSNIT calculado por el GDx VCC ($r=0,68$, $p<0,001$).

Pueyo cuantificó la pérdida axonal en pacientes con EM con y sin historia previa de NO. La pérdida axonal fue detectada no sólo en pacientes con antecedente de NO previa sino también en pacientes sin ningún antecedente previo. En la exploración con GDx VCC, el NFI fue de 22,68 en los ojos sin antecedente de NO, 30,68 en los ojos con historia previa de NO y 17,08 en el grupo control. El promedio TSNIT fue de 52,25 μ m en los ojos sin antecedente de NO, 48,56 μ m en los ojos con historia previa de NO y 56,50 μ m en el grupo control. Pueyo encontró una correlación estadísticamente significativa entre la duración de la enfermedad y el NFI medido con GDx ($r=-0,330$, $p=0,001$) (110). Sin embargo hay estudios como el de Quelly et al donde no se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre la duración de la enfermedad y los valores obtenidos mediante la exploración con GDX, al igual que en nuestro trabajo (160).

Trip et al en 2010 mostraron en un estudio realizado en 25 pacientes que habían presentado un brote de NO (14 pacientes con SDA y 11 presentaban EMCD), que la exploración con GDx VCC era capaz de detectar la presencia de un adelgazamiento del 20% del espesor de la CFNR en el ojo afectado por NO comparado con el ojo adelfo no afectado y de un adelgazamiento del espesor de la CFNR del 23 % comparado con los controles sanos. Esta reducción del espesor de la CFNR fue asociada significativamente con empeoramiento de la AV logMAR, la DM determinada en el campo visual y la visión cromática. También encontraron una correlación significativa con las amplitudes de los PEV (122). En nuestro estudio se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre el promedio TSNIT y DM ($r=0,29$; $p<0,001$) y entre el logNFI y la DM ($r=-0,28$ $p<0,001$). Se ha encontrado una correlación muy débil entre el logNFI y TCDS de la visión cromática ($r=0,17$; $p=0,01$) y entre el promedio TSNIT y el TCDS ($r=-0,17$; $p=0,01$).

En el 2010, García-Martín et al realizaron un estudio longitudinal que incluía a 79 pacientes con EM, que fueron evaluados en el momento inicial y a los 12 meses del comienzo del estudio. No detectaron diferencias significativas entre los pacientes con o sin tratamiento, pero la mayoría de los parámetros funcionales y estructurales mostraron una tendencia a presentar mayores reducciones del espesor de la CFNR en las medidas con OCT en el grupo sin tratamiento. En las mediciones realizadas con GDx VCC tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados y no tratados, así el NFI disminuyó 0,69 en los pacientes tratados y 0,75 en los no tratados (230).

Hay autores como Della Mea et al que señalaron que la exploración con GDx-VCC es menos capaz de detectar defectos precoces en pacientes con EM en comparación con los PEV y la perimetría automática computarizada. Para ello analizaron 46 ojos de 23 pacientes con EM, encontrando que un 41,3% de los ojos estudiados tuvieron una exploración con GDx anormal en comparación con el 82,6% que detectó la perimetría y un 64,4% los PEV. Según estos autores la exploración con GDx no aporta ninguna ventaja adicional en la detección de pérdida de axones en pacientes afectados de EM (161). Sin embargo Almarcegui et al encontraron una correlación estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos con PEV, OCT y GDx en un estudio realizado con 19 pacientes con EM. Los ojos de los pacientes con EM presentaron un NFI de $23,3 \pm 6,3$ y un promedio TSNIT de $53,3 \pm 3,8\mu\text{m}$ frente al

NFI de $17,2 \pm 3$ y promedio TSNIT de $55,7 \pm 2 \mu\text{m}$ en los ojos de los pacientes del grupo control (141).

Quelly et al realizaron un estudio comparativo entre los resultados obtenidos en la exploración con OCT y GDx VCC en pacientes con EM, para ello evaluaron 51 ojos de pacientes que presentaron NO y 65 ojos de pacientes con EM sin NO. Los pacientes con NO presentaron un NFI de $34,39 \pm 17,72$, un promedio TSNIT de $48,23 \pm 7,43 \mu\text{m}$, un promedio superior de $56,33 \pm 10,52 \mu\text{m}$ y un promedio inferior de $56,80 \pm 10,38 \mu\text{m}$, mientras que en los pacientes sin NO presentaron un NFI de $21,37 \pm 10,17$, un promedio TSNIT de $53 \pm 6,26 \mu\text{m}$, un promedio superior de $63,46 \pm 8,1 \mu\text{m}$ y un promedio inferior de $61,48 \pm 7,41 \mu\text{m}$. En los ojos con NO es donde encontró mejor correlación entre el grosor de la CFNR medido con OCT y los parámetros NFI y TSNIT del GDx (160).

Siepmann et al evaluaron la CFNR en diferentes subgrupos de EM con GDx ECC y OCT Stratus. El promedio TSNIT en ojos con antecedentes de NO fue de $43,7 \pm 6,4 \mu\text{m}$ y de $50,5 \pm 6,3 \mu\text{m}$ en pacientes sin antecedentes de NO. Siepmann et al encontraron una correlación estadísticamente significativa entre la AV logMAR y las medidas del espesor de la CFNR obtenidas con GDx ECC, promedio TSNIT ($r=-0,61$; $p<0,01$) y con OCT Stratus ($r=-0,56$; $p<0,01$). Siepmann no encontró correlación estadísticamente significativa entre EDSS y la exploración con GDx ECC (121). En nuestro estudio tampoco se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre el promedio TSNIT y la escala EDSS ni entre el logNFI y EDSS en la población estudiada.

En el año 2010, Pueyo et al demostraron que en los pacientes con EM y una función visual normal existía una pérdida de células ganglionares subclínica que podía ser detectada tanto con OCT como con GDx. El parámetro que mejor discriminó las diferencias entre pacientes con EM y los controles sanos fue el promedio TSNIT calculado en la exploración con GDx. Existió una buena correlación lineal entre las medidas del espesor de la CFNR obtenidas con la OCT y con el GDx. A pesar de presentar estos pacientes AV y campimetrías normales encontraron que un 30% de los pacientes tenían una OCT anormal, un 32,5% una exploración con GDx alterada y un 40% presentaban unos PEV anormales (137).

Frohman et al estudiaron la relación entre el grosor de la CFNR medido con OCT Stratus y GDx VCC y las medidas obtenidas mediante el estudio del nervio óptico y cerebro en la RM. El promedio TSNIT en 12 ojos de pacientes con antecedentes de NO fue $44,8 \pm 4,6 \mu\text{m}$, en los ojos sin antecedentes de NO fue de $67,1 \pm 4,8 \mu\text{m}$ y $58,8$

Discusión

$\pm 3,3\mu\text{m}$ en el grupo control (8 ojos) Frohman encontró una intercorrelación mayor que la nuestra entre el grosor de la CFNR medida con OCT y con GDx ($r=0,88$, $p<0,001$). Frohman No encontró correlación entre el grosor de la CFNR medida con GDx de los ojos con y sin NO y las medidas obtenidas del nervio (130).

En 2011 Urano et al evaluaron el grosor de la CFNR peripapilar con GDx VCC en pacientes con EM y NO. Estudiaron pacientes con neuritis no recurrente y con NO recurrente. No encontraron correlación estadísticamente significativa entre el grosor promedio TSNIT, promedio superior e inferior y la DM y AV en el grupo de neuritis no recurrente. Encontraron correlación entre los 3 parámetros y la DM en el grupo de NO recurrente (231).

6.4.- RESONANCIA MAGNÉTICA EN EM

Las medidas cuantitativas derivadas de la RM han sido ampliamente valoradas como marcadores no invasivos de la evolución de la EM.

Los datos reunidos hasta el momento ponen de manifiesto que en la EM se produce una pérdida significativa de tejido cerebral, siendo esta pérdida más prominente en los pacientes con curso secundariamente progresivo. La atrofia cerebral no afecta sólo a la sustancia blanca, de hecho es difícil a veces apreciar pérdida de volumen en sustancia blanca, sino también a la sustancia gris. Los estudios señalan que la atrofia cortical es difusa, aunque se observa una mayor afectación en la corteza frontal y temporal. Diversas estructuras subcorticales presentan también atrofia como, por ejemplo, el tálamo, ganglios basales y el hipocampo. Se ha observado también atrofia en el cuerpo calloso y el cerebelo.

La asociación de los cambios estructurales en la vía visual evaluados por las técnicas de imagen y los datos obtenidos al explorar con OCT fue investigada en varios estudios (15, 116, 130, 190, 193, 226, 232). Estos estudios se centraron en la imagen del nervio óptico y en técnicas de imágenes cerebrales como son determinaciones de volumen cerebral y de lesiones, ratio de transferencia de magnetización, anisotropía fraccional, imagen con tensor de difusión, etc... (15, 116, 130, 190, 193, 218). Los datos publicados sugieren una correlación entre el grosor de la CFNR y la medida de atrofia cerebral en RM aunque no existe consenso con respecto a que medida de atrofia es la más relevante (130).

Existen varias medidas lineales de la atrofia cerebral como son el índice bicaudado (IB), el ancho del III ventrículo y el índice bifrontal. Butzkueven et al correlacionaron el IB y el ancho del III ventrículo con el volumen del parénquima cerebral, la pérdida de volumen del parénquima cerebral fue inversamente correlacionado con el incremento del IB ($r=-0,77$, $p<0,01$) y con el ancho del III ventrículo ($r=-0,71$, $p<0,01$). Este estudio mostró que el IB es una medida válida para monitorizar la progresión de la EM (233).

ÍNDICE BICAUDADO (IB)

El IB ha sido utilizado para valorar la atrofia cerebral en diferentes patologías como son la enfermedad de Huntington, trastornos obsesivo-compulsivos, autismo, esquizofrenia, disquinesias, alcoholismo, demencia, síndrome de Down (173), Alzheimer (170), TCE severos (174). Fue el grupo de Bermel et al, los que primero lo aplicaron a la EM (166). A continuación resumimos los estudios donde se calculó el IB para diferentes patologías:

GRUPO	NÚMERO PACIENTES	ÍNDICE BICAUDADO (DS)
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (AYLWARD 1991)	29	0,18 (0,04)
DESORDEN OBSESIVO-COMPULSIVO (AYLWARD 1991)	19	0,10 (0,02)
AUTISMO (AYLWARD 1991)	10	0,09 (0,02)
ESCLEROSIS MÚLTIPLE (BERMEL 2002)	60	0,11 (0,03)
ALZHEIMER (BRICKMAN 2008)	84	0,16 (0,01)
ESCLEROSIS MÚLTIPLE (ABALO 2011)	83	0,12 (0,03)
CONTROLES (ABALO 2011)	59	0,08 (0,009)

Tabla 75: patologías descritas en la literatura en los que se ha determinado el índice bicaudado

Bermel et al, encontraron que el IB en los pacientes con EM fue $0,11 \pm 0,03$ siendo mayor que en los controles $0,09 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), indicando atrofia cerebral en pacientes con EM. En nuestro estudio el IB para los pacientes con EM fue $0,12 \pm 0,03$ y para el grupo control fue de $0,08 \pm 0,009$, encontrando diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Según Bermel el IB no difiere entre pacientes con EM-RR ($0,11 \pm 0,04$) y en pacientes con EM-SP ($0,11 \pm 0,03$) ($p = 0,39$) (166). En nuestro estudio tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes formas clínicas ($p = 0,13$). Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EM y NO y sin NO. Sin embargo se ha encontrado

diferencia estadísticamente significativa en el IB entre las formas benignas ($0,12 \pm 0,02$) y no benignas ($0,14 \pm 0,37$).

La diferencia en el IB fue atribuida a la diferencia de distancia intercaudado (numerador del índice). La media de distancia entre el núcleo caudado en pacientes con EM ($11,88 \pm 3,94\text{mm}$) fue significativamente mayor que en el grupo control ($9,67 \pm 2,67\text{mm}$) ($p < 0,001$), mientras que la anchura del cerebro en la misma línea (denominador del índice) no difiere entre los dos grupos ($p = 0,89$). Esta ausencia de diferencia en el denominador del IB entre los controles y pacientes con EM sugiere que el aumento del índice en la EM no se debe a una anchura inferior del cerebro a este nivel. Este índice puede estar estrechamente relacionado con la ampliación del cuerno frontal ventricular debido a atrofia profunda de la sustancia blanca subcortical.

La relación entre carga lesional y atrofia cerebral es un dato controvertido en la literatura científica. En nuestro estudio el IB se correlaciona significativamente con el número total de lesiones hiperintensas en T2 ($\rho = 0,47$, $p = 0,001$) y con el número total de lesiones hipointensas en T1 ($\rho = 0,67$, $p < 0,001$).

Bermel et al encontraron que el IB también se correlacionaba positiva y significativamente con el número de lesiones en T2 ($r = 0,56$, $p < 0,001$) y con el volumen de agujeros negros en T1 ($r = 0,40$, $p < 0,0002$) (166). Bermel et al no encontraron correlación entre el IB y el EDSS ($\rho = 0,20$, $p = 0,12$). Esta falta de correlación entre el IB y el EDSS se intentó explicar refiriendo que la interrupción de los circuitos subcorticales que son pertinentes para el IB no debiera causar mayor tipo de alteraciones visuales, motoras, sensoriales, impedimentos que contribuyen a la puntuación EDSS. Sin embargo Sanfilipo et al encontraron que las puntuaciones altas en la escala EDSS fue asociada con altos valores del IB (234). Dato que es congruente con nuestros resultados en los que existe una correlación estadísticamente significativa entre el IB y la puntuación en la escala de discapacidad EDSS ($\rho = -0,42$, $p = 0,003$). Se ha encontrado una correlación también moderada estadísticamente significativa entre el IB y la duración de la enfermedad ($r = 0,54$, $p < 0,001$).

En nuestro estudio la puntuación en la escala EDSS está correlacionada positivamente con el número de agujeros negros en T1 ($\rho = 0,39$, $p = 0,007$) y con el número de lesiones hiperintensa en T2 ($\rho = 0,30$, $p = 0,03$) y también se correlaciona con la duración de la enfermedad ($\rho = 0,34$, $p = 0,01$).

Discusión

En la literatura se señala que hay una fuerte correlación entre la carga en T1 y la escala EDSS (235). No obstante en un editorial de Naismith y Cross sugieren que existe una correlación pobre entre las lesiones en T1 y la discapacidad, encontrando un resultado inferior al nuestro ($r=0,19$) (236).

No se han encontrado correlaciones entre el EDSS y la presencia de lesiones captantes de Gd y la presencia de lesiones infratentoriales. Mostert et al encontraron en su estudio que no existía correlación entre EDSS y el número de lesiones en T2 ($\rho=0,13$, $p=0,24$) (237). Sin embargo hay estudios como el de Barkhof et al, que correlacionan débilmente la carga en T2 con la discapacidad como hemos encontrado en nuestro estudio (238).

Truyen et al señalaron que la progresión de la discapacidad en la EM está más fuertemente relacionada con la carga lesional en T1 que con la carga lesional en T2 (239).

No sólo la presencia o ausencia de lesiones, sino también la localización de las lesiones podría ser predictivo de discapacidad a largo plazo. La presencia de lesiones infratentoriales al inicio se correlaciona con la puntuación en la escala EDSS a los 10 años según el estudio de Saier et al (240). En nuestro estudio no se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre la presencia de lesiones infratentoriales y la puntuación en la escala EDSS.

En un metaanálisis realizado por Kappos et al concluyeron que la presencia de lesiones que captan Gd no son un buen predictor de discapacidad a largo plazo en pacientes con EM-RR ni en EM-SP (241). En nuestro estudio no se ha encontrado correlación entre la presencia de lesiones captantes de Gd en la RM y la discapacidad ni con cualquier otra de las variables estudiadas.

El grosor promedio de la CFNR medido mediante el OCT Cirrus está correlacionado significativamente con el número de agujeros negros ($\rho=-0,35$, $p=0,02$), con el número de lesiones hiperintensas en T2 ($\rho=-0,37$, $p=0,01$), con la puntuación EDSS ($\rho=-0,43$, $p=0,005$) y con la duración de la enfermedad ($r=-0,48$, $p=0,001$).

Mediante el empleo del OCT Stratus encontramos unos resultados muy similares excepto la falta de correlación entre el grosor promedio de la CFNR y el número de lesiones hiperintensas en T2 ($\rho=-0,07$, $p=0,2$).

Grazioli et al encontraron una fuerte asociación entre el grosor promedio de la CFNR y el volumen de cerebro normalizado ($r=0,77$, $p<0,001$). Encontrando también

asociación entre el grosor de la CFNR y el volumen de las lesiones en T2 ($r=-0,76$, $p=0,002$), T1 ($r=-0,45$, $p=0,041$) y EDSS (116). Siger et al encontraron correlación entre el grosor promedio de la CFNR y el volumen de las lesiones en T1 ($r=-0,4$, $p=0,004$) y T2 ($r=-0,3$, $p=0,03$) en los pacientes con EM sin NO. Pero no encontraron correlación en los pacientes con EM y NO. Siger et al midieron la atrofia utilizando la fracción de parénquima cerebral, encontrando correlación con el grosor medio de la CFNR sólo en pacientes sin NO ($r=0,4$, $p=0,01$) (190). En nuestro estudio observamos también que sólo encontramos correlación estadísticamente significativa entre el IB y la determinación del grosor de la CFNR tanto con OCT como con GDx en los pacientes con EM sin episodios de NO mientras que no encontramos correlación en los pacientes que tuvieron NO. Según Siger esta correlación encontrada solamente en los pacientes sin NO indica que la pérdida axonal cerebral puede correlacionarse con lo que pasa en el nervio óptico, al no existir un daño local como la NO que ya provocaría un daño por sí misma. Recientemente Kolbe et al han publicado que el empeoramiento visual en pacientes sin neuritis óptica clínica se puede deber a lesiones en la sustancia blanca de la vía visual (242).

Frohman et al también encontraron una fuerte correlación entre el volumen lesional en T2 y T1 y el grosor promedio de la CFNR en OCT. Encontrando una mayor correlación entre las medidas en la RM con la OCT que con el GDx, indicando que la OCT reflejaría mejor los componentes inflamatorios y neurodegenerativos de la EM que la exploración con GDx. Existen muy pocos trabajos que correlacionen los resultados obtenidos en la exploración con GDx con las medidas de la RM, dentro de ellos el más destacado es el de Frohman et al (130).

No existe en la literatura ningún trabajo que correlacione el IB con el grosor de la CFNR obtenidos en la exploración del nervio óptico mediante OCT o GDx. Nuestro estudio ha encontrado una correlación moderada estadísticamente significativa entre el IB y el grosor promedio de CFNR al explorar mediante OCT Cirrus ($r=-0,45$, $p=0,002$) y con OCT Stratus ($r=-0,42$, $p=0,004$). También se ha encontrado una correlación más débil con el promedio TSNIT, parámetro obtenido al realizar una exploración con GDx ($r=-0,34$, $p=0,01$) y con el logNFI ($r=0,37$, $p=0,01$).

6.5.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS DIFERENTES EXPLORACIONES DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.

Se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa muy elevada entre el grosor promedio calculado mediante OCT Cirrus y el grosor promedio calculado con OCT Stratus ($r=0,91$, $p<0,001$). Estas cifras son muy similares a las cifras publicadas recientemente por Bock et al, en un estudio realizado también con pacientes con EM, encontraron una correlación entre el grosor promedio obtenido mediante OCT Cirrus y Stratus muy elevada ($r=0,94$, $p<0,001$) (219).

En nuestro estudio también han sido altas las correlaciones encontradas entre los dos parámetros estudiados con el GDx VCC como fueron logNFI y TSNIT ($r=-0,84$, $p<0,001$).

A la hora de comparar los datos obtenidos con el OCT y el GDx, el coeficiente de correlación de Pearson es un poco inferior pero sigue existiendo una correlación estadísticamente significativa moderada entre las medidas obtenidas con el OCT tanto Cirrus como Stratus y las medidas obtenidas con GDx VCC. Según lo descrito en la literatura el grado de acuerdo en los resultados entre OCT y GDx sólo es moderadamente bueno, siendo los parámetros que mejor se correlacionan entre sí el espesor promedio de la CFNR de la OCT y el promedio TSNIT del GDx (229). En nuestro estudio la correlación, entre el grosor de la CFNR determinado con OCT Cirrus o Stratus y los parámetros medidos con el GDx (logNFI y TSNIT), es mayor en los pacientes con NO que en los pacientes sin NO como podemos observar en las figuras 37-40.

En líneas generales las mediciones de la OCT son mayores que las del GDx (1,8 veces promedio) diferencias que se incrementan conforme aumenta el espesor de la CFNR (229).

Un sencillo procedimiento gráfico para evaluar la concordancia entre dos sistemas de medida es el propuesto por Bland JM y Altman DG (187). Dicho procedimiento consiste en representar la diferencia o cociente entre cada pareja de valores frente a la media de cada pareja de valores. En nuestro trabajo al aplicar este procedimiento observamos que en todos los casos la media de las razones (grosor promedio de CFNR OCT Cirrus/grosor promedio CFNR OCT Stratus) está alrededor de

Discusión

0,91 lo cual indica que, en media, el valor del grosor de la CFNR obtenido con el OCT Cirrus es el 91% del valor del grosor de la CFNR obtenido mediante el OCT Stratus. Según las gráficas para los sujetos control el acuerdo entre los dos aparatos no depende de la magnitud de las medidas. Por el contrario, para los pacientes con EM el acuerdo entre ellos tiende a ser menor cuanto mayor son los valores del grosor de la CFNR en OCT Cirrus y en OCT Stratus, según las gráficas obtenidas de Bland-Altman.

Según Knight et al en un estudio realizado con pacientes glaucomatosos encontraron que los valores de grosor de la CFNR obtenidos con el OCT Stratus eran mayores que los valores obtenidos con el OCT Cirrus en la mayoría de las ocasiones salvo cuando existía un daño glaucomatoso importante, es decir cuando existía más atrofia de la CFNR, donde se invertían los resultados siendo mayores los valores obtenidos con el OCT Cirrus que con el OCT Stratus. Knight intenta dar posibles explicaciones a esta situación, una hace referencia a la diferencia en la segmentación entre los dos aparatos, Cirrus tiene como objetivo determinar la parte inferior de la CFNR mientras que OCT Stratus intenta delimitar la parte superior de la capa de células ganglionares. Según Knight el OCT Cirrus, en los estadios avanzados, tiene problemas con los vasos sanguíneos que van quedando expuestos al adelgazarse la capa de fibras nerviosas, y produciría medidas mayores. (243). En nuestro estudio observamos como en los pacientes del grupo control las determinaciones del grosor de la CFNR es mayor con OCT Stratus que con el OCT Cirrus, mientras que en los pacientes con EM se tiende a igualar esta diferencia e incluso en los pacientes con menor grosor de la CFNR se invierte, siendo mayor la cuantificación del grosor de la CFNR que realiza el OCT Cirrus que el OCT Stratus, como habían señalado Knight et al en su estudio. Rebolleda et al encontraron que el grosor de la CFNR determinada con el OCT Cirrus es mayor que la determinada mediante el OCT Stratus cuando la CFNR $\leq 56\mu\text{m}$ (244), Rebolleda et al también señalaron al algoritmo de segmentación diferente como posible razón de este comportamiento del grosor de la CFNR y señalaron que otra posible explicación está basada en que en un mismo ojo es más difícil conseguir intensidades de la señal óptimas mediante el empleo del OCT Cirrus que con en el empleo del OCT Stratus pero que cuando se consiguen y estas intensidades de señal son superiores a 6 son más elevadas las intensidades de señal mediante el OCT Cirrus que mediante el OCT Stratus como señalaron recientemente Moreno-Montañes et al (245).

En cuanto a la concordancia en la clasificación de un ojo como normal o anormal entre OCT Cirrus, OCT Stratus y GDx va a depender de los criterios

empleados para definir esa anomalía. Para el OCT tanto Cirrus como Stratus uno de los criterios utilizados para clasificar un ojo como anormal fue presentar un grosor promedio por debajo del intervalo de confianza del 95% o del 99% de la distribución de normalidad de los instrumentos respectivos. Otro criterio de anomalía empleado fue presentar uno o más cuadrantes con un valor inferior al 1% o al 5% de los valores obtenidos en la base de datos de normalidad. En cuanto al GDx, el valor del índice de fibras nerviosas (NFI) fue clasificado como anormal cuando $NFI > 30$ o el TSNIT se encontraba por debajo de nivel de confianza del 95% o 99% de la normalidad. Teniendo esto en cuenta el porcentaje de concordancia entre OCT Cirrus y GDx en ojos con NO osciló entre 83,01% y 64,15% y en ojos sin NO osciló entre 90,26% y 68,29%. En cuanto al OCT Stratus y GDx la concordancia en ojos con NO osciló entre 77,35% y 62,26% y en ojos sin NO osciló entre 89,44% y 72,35% según los criterios de anomalía empleados. En ojos con NO encontramos un mejor acuerdo entre OCT Cirrus y GDx VCC (83,01%) que entre OCT Stratus y GDx VCC (77,35%). Esta concordancia fue observada al emplear el criterio de anomalía de OCT, grosor promedio por debajo del intervalo de confianza del 99% de la distribución de normalidad y el criterio de anomalía en GDx, $NFI > 30$. Quelly et al encontraron una concordancia del 90% utilizando los mismos criterios (160). En ojos sin NO, encontramos el mejor acuerdo entre los aparatos al utilizar el mismo criterio para OCT, grosor promedio por debajo del intervalo de confianza del 99% de la distribución de normalidad y para el GDx, TSNIT por debajo de nivel de confianza del 99% de la normalidad, siendo muy similar para OCT Cirrus y GDx VCC (90,26%) y para OCT Stratus y GDx VCC (89,44%). Quelly et al encontraron la mayor concordancia entre OCT Stratus y GDx VCC (91%) utilizando los mismos criterios que nosotros (160). En cuanto a la concordancia entre los dos OCT Cirrus y Stratus, en clasificar un ojo como normal o anormal, en ojos con NO se observa un acuerdo del 90,56% al aplicar el criterio grosor promedio por debajo del intervalo de confianza del 99% de la distribución de normalidad para los dos OCT, y en ojos sin NO este porcentaje aumenta hasta el 97,55% utilizando los mismos criterios.

Hay que tener en cuenta que al aumentar la sensibilidad de un test (probabilidad de que un individuo enfermo sea clasificado como enfermo) estamos disminuyendo la especificidad (probabilidad de que un individuo sano sea clasificado como sano). Si los requerimientos para clasificar un ojo como anormal son más estrictos, disminuiría la sensibilidad y aumentaría la especificidad. Así la cantidad de anomalía detectada por

Discusión

cada aparato va a depender del criterio utilizado así Quelly et al en su estudio nos muestran que si utilizamos un NFI >30 como criterio de anormalidad el porcentaje de ojos anormales en la población estudiada fue de 51% mientras que si utilizamos un NFI >20 el porcentaje de ojos anormales subiría al 73% (160).

6.6.- SINOPSIS

Al comienzo de esta discusión señalábamos que la EM puede afectar a la función visual de muy diversas maneras, ya que las lesiones inflamatorias-desmielinizantes y el daño axonal concomitante deterioran las vías y centros visuales de un modo subclínico, agudo o progresivo, según las formas clínicas y momentos evolutivos de esta enfermedad. En nuestro trabajo hemos encontrado distintas evidencias de alteración de la función visual que corroboran los estudios publicados hasta la actualidad. Así la AV, la sensibilidad al contraste, la visión cromática, la perimetría estática computarizada y los PEV se encuentran alterados en nuestros pacientes con EM en comparación con el grupo de pacientes sanos de la misma edad en concordancia con los estudios publicados.

La introducción de técnicas como la OCT y la polarimetría láser permiten detectar cambios estructurales en el nervio óptico y estimar con gran precisión el grosor de la CFNR. Esta capacidad de medir la CFNR hace que estas técnicas presenten gran precisión para ayudar al diagnóstico, seguimiento y realizar un tratamiento más precoz que implica una mejoría en la calidad de vida y de la función visual de los pacientes.

Es de reseñar que no sólo los pacientes con brotes de NO muestran alteración de la CFNR sino también los pacientes en ausencia de historia de NO clínica presentan una disminución de la CFNR en comparación con los controles y según estudios de anatomía patológica también presentan un número reducido de células ganglionares. En estos pacientes sin episodio de NO la pérdida de la CFNR se podría explicar por posibles lesiones distantes al nervio óptico en el SNC que provocaría un adelgazamiento de la CFNR de manera tardía como consecuencia crónica de la degeneración axonal transináptica, a través de la pérdida axonal en el núcleo geniculado lateral y posteriormente en el nervio óptico. En estos casos la pérdida axonal sería menor que la que causada por el efecto directo de un episodio de NO. Además se sabe que existe una pérdida progresiva de células ganglionares de la retina probablemente como resultado de cambios crónicos en la vía visual anterior, que hace que disminuya ligeramente el grosor de la CFNR. Las dos explicaciones pueden ser compatibles y se producen en ausencia de NO. Con todo lo expuesto se entiende que el fuerte efecto de la NO en el grosor de la CFNR podría enmascarar cambios más sutiles causados por un daño axonal asintomático o degeneración transináptica axonal en ojos no de pacientes con EM. Los

Discusión

datos de los pacientes sin NO probablemente tienen un valor estadístico superior a los datos de los pacientes con NO.

Por otro lado la EM es una patología que produce daño axonal ya desde sus primeros estadios. El nervio óptico, se considera funcional y estructuralmente una parte del SNC. El nervio óptico es el único punto en el que es posible la observación directa de una parte del SNC. La CFNR posee unas características que la hacen única y diferente al resto de las estructuras. Su carencia de mielina permite el estudio específico del daño axonal aislado.

Nosotros hemos observado, en concordancia con otros estudios que el adelgazamiento de la CFNR está asociado con una disfunción visual en pacientes con EM como es la disminución de AV, la disminución de la sensibilidad al contraste, la alteración de la visión cromática, el aumento de la latencia de la onda P100 y las alteraciones perimétricas.

Este adelgazamiento de la CFNR se correlaciona con la atrofia cerebral y con el número de lesiones hallado en la RM. La cuantificación de la atrofia cerebral es un proceso que permite valorar el daño del parénquima cerebral. Estudios recientes han demostrado que en la EM se produce atrofia desde principios del curso de la enfermedad y que dicha atrofia se correlaciona con el grado de discapacidad y el deterioro cognitivo. En nuestro estudio se ha encontrado una correlación entre la atrofia cerebral medida con el índice bicaudado y el grosor promedio de la CFNR en los pacientes sin episodio de NO previo (sin el daño que provocaría la neuritis en el nervio óptico) aunque hay que reseñar que es una correlación moderada con lo cual no nos permite sacar una conclusión categórica al respecto.

Existen otros puntos a mayores que apoyan que la degeneración axonal que se produce en el nervio óptico puede traducir en parte alteraciones a nivel del SNC. Nosotros hemos observado que existe correlación entre el grosor de la CFNR y la puntuación obtenida en la escala de discapacidad EDSS y también hemos comprobado que el grosor de la CFNR es diferente entre las formas benignas y las formas no benignas.

Con los resultados expuestos en este trabajo y la revisión que hemos realizado de la literatura podemos afirmar que el OCT y GDx han demostrado su poder para valorar el grado de degeneración axonal del nervio óptico el cual podría ser un reflejo de la degeneración axonal cerebral al correlacionarse con los datos obtenidos en la RM como

son la atrofia cerebral y la carga lesional, y al correlacionarse también con la puntuación obtenida en la escala de discapacidad (EDSS), confirmando nuestra hipótesis.

Esta correlación estructura-función hace de la vía visual anterior un modelo atractivo para el estudio de terapias de neuroprotección en EM y otras patologías neurológicas. En estos momentos, ninguno de los criterios estandarizados de las enfermedades neurodegenerativas incluye exploraciones neurooftalmológicas, si bien son muchos los autores que sugieren que, basándose en la utilidad que ha demostrado el análisis de la CFNR para ayudar al diagnóstico y seguimiento de estas enfermedades, los analizadores de CFNR (OCT, GDx) deberían incluirse entre los criterios diagnósticos de esta enfermedad.

7. CONCLUSIONES

1. La tomografía de coherencia óptica (OCT) y la polarimetría láser (GDx) son útiles para medir la CFNR en pacientes con esclerosis múltiple. Ambos métodos de exploración, OCT y GDx, presentan un alto porcentaje de acuerdo a la hora de clasificar un ojo como normal o patológico.
2. Los pacientes con esclerosis múltiple muestran una mayor reducción de la agudeza visual y de la sensibilidad al contraste, una mayor alteración en la percepción de los colores y en las pruebas perimétricas así como un aumento de la latencia en los potenciales evocados visuales con respecto a los sujetos sanos de su misma edad.
3. Los pacientes con esclerosis múltiple presentan una disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, medido con OCT y GDx, con respecto a los sujetos sanos, independientemente de que hubieran presentado o no neuritis óptica.
4. La disminución del grosor promedio de la capa de fibras nerviosas de la retina se correlaciona con la disminución de la agudeza visual, la disminución de la sensibilidad al contraste, la alteración de la visión cromática, el aumento de la desviación media determinada en la perimetría computarizada y el aumento de la latencia de la onda P100 en los potenciales evocados visuales.
5. La atrofia cerebral estimada con el índice bicaudado es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que en los sujetos sanos. La atrofia cerebral derivada de la pérdida axonal y el número de lesiones observadas en la resonancia magnética de los pacientes con esclerosis múltiple se correlaciona con la disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina.
6. La disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina determinada mediante OCT se correlaciona con un incremento de la discapacidad medida en la escala EDSS.
7. La duración de la enfermedad se correlaciona con el decremento del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina, la discapacidad y la atrofia cerebral.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 147-158.
2. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399.
3. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-285.
4. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 1998; 18: 301-307.
5. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler* 2007; 13: 262-264.
6. Terre-Boliart R, Orient-Lopez F. Rehabilitation therapy in multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2007; 44: 426-431.
7. Martinez-Martin P. Esclerosis Múltiple y calidad de vida. *Rev Neurol* 2001; 32: 732-733.
8. Frisen L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 91-97.
9. Evangelou N, Konz D, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Size-selective neuronal changes in the anterior optic pathways suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124: 1813-1820.
10. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 156-169.
11. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1716-1724.
12. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008; 131: 277-287.
13. Frohman EM, Costello F, Stuve O, Calabresi P, Miller DH, Hickman SJ, et al. Modeling axonal degeneration within the anterior visual system: implications for

Bibliografia

- demonstrating neuroprotection in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 26-35.
14. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 2085-2092.
 15. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1603-1609.
 16. Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, et al. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *J Neurol Sci* 2009; 282: 112-119.
 17. Rojas JI, Patrucco L, Besada C, Bengolea L, Cristiano E. Brain atrophy in clinically isolated syndrome. *Neurologia* 2010; 25: 430-434.
 18. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14(Suppl. 3): S36-S45.
 19. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 189-192.
 20. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981; 2: 1063-1066.
 21. Grossman RI, Gonzalez-Scarano F, Atlas SW, Galetta S, Silberberg DH. Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology* 1986; 161: 721-725.
 22. Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2004; 113: 788-794.
 23. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-1231.
 24. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975; 51: 137-157.
 25. Weinshenker BG. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1996; 14: 291-308.
 26. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-1428.

27. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 577-581.
28. Fernandez O, Luque G, San Roman C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Velez-Malaga, southern Spain. *Neurology* 1994; 44: 425-429.
29. Poser CM. The dissemination of multiple sclerosis: a Viking saga? A historical essay. *Ann Neurol* 1994; 36 (Suppl. 2): S231-S243.
30. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161: 11-22.
31. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
32. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007; 8: 913-919.
33. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature* 1999; 399(Suppl.): S40-S47.
34. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683-747.
35. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004; 55: 458-468.
36. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161: 23-33.
37. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986; 315: 1638-1642.
38. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281-285.
39. Nexø BA, Christensen T, Frederiksen J, Møller-Larsen A, Oturai AB, Villesen P, et al. The etiology of multiple sclerosis: genetic evidence for the involvement of the human endogenous retrovirus HERV-Fc1. *PLoS One* 2011; 6: e16652.
40. Christensen T. Association of human endogenous retroviruses with multiple sclerosis and possible interactions with herpes viruses. *Rev Med Virol* 2005; 15: 179-211.

Bibliografia

41. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA* 2003; 289: 1533-1536.
42. Bagos PG, Nikolopoulos G, Ioannidis A. Chlamydia pneumoniae infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2006; 12: 397-411.
43. Munger KL, Peeling RW, Hernan MA, Chasan-Taber L, Olek MJ, Hankinson SE, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2003; 14: 141-147.
44. Uria DF. HLA and multiple sclerosis. Studies of a spanish population. *Rev Neurol* 2000; 31: 1066-70.
45. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1994; 54: 1-17.
46. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995; 377: 150-151.
47. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 777-780.
48. Voskuhl RR. Gender issues and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 277-286.
49. Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, Cortinovic-Tourniaire P, Grimaud J, Moreau T. Multiple sclerosis and pregnancy: clinical issues. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155: 186-191.
50. Benito-Leon J. Stress and Multiple Sclerosis: What's New? *Neuroepidemiology* 2011; 36: 121-122.
51. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 109-120.
52. Hedstrom A, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 788-793.
53. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011; 258: 1197-1206.
54. Massa J, O'Reilly E, Munger KL, Delorenze GN, Ascherio A. Serum uric acid and risk of multiple sclerosis. *J Neurol* 2009; 256: 1643-1648.

55. Lassmann H, Vass K. Are current immunological concepts of multiple sclerosis reflected by the immunopathology of its lesions? *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17: 77-87.
56. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res Bull* 2003; 61: 321-326.
57. Kornek B, Storch MK, Bauer J, Djamshidian A, Weissert R, Wallstroem E, et al. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2001; 124: 1114-1124.
58. Fabry Z, Raine CS, Hart MN. Nervous tissue as an immune compartment: the dialect of the immune response in the CNS. *Immunol Today* 1994; 15: 218-224.
59. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
60. Riise T, Gronning M, Fernandez O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 212-218.
61. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
62. Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 1998; 8: 43-77.
63. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 32-44.
64. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-339.
65. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-1606.
66. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990; 47: 98-104.

Bibliografía

67. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692-696.
68. Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, Jacobs L. Regional brain atrophy is associated with physical disability in multiple sclerosis: semiquantitative magnetic resonance imaging and relationship to clinical findings. *J Neuroimaging* 2001; 11:129-136.
69. Arnett P. FC. Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2007; 44: 166-172.
70. Casanova B, Coret F, Landete L. A study of various scales of fatigue and impact on the quality of life among patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2000; 30: 1235-1241.
71. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
72. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
73. Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de oftalmología. Guía Oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Barcelona: Prous Science; 2007: 1-49.
74. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60: 27-30.
75. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
76. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
77. Wolinsky JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206: 145-152.
78. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the

- diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62: 865-70.
79. Villar LM, Sadaba MC, Roldan E, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest* 2005; 115: 187-194.
 80. Masjuan J, Alvarez-Cermeno JC, Garcia-Barragan N, Diaz-Sanchez M, Espino M, Sadaba MC, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576-578.
 81. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology* 2002; 59: 555-559.
 82. Fernandez O. Combination therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 259: 95-103.
 83. Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, Fisher E, Rudick RA, Kooijmans M, et al. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. *Neurology* 2005; 64: 236-240.
 84. Frank JA, Richert N, Bash C, Stone L, Calabresi PA, Lewis B, et al. Interferon-beta-1b slows progression of atrophy in RRMS: Three-year follow-up in NAb- and NAb+ patients. *Neurology* 2004; 62: 719-725.
 85. Jensen J, Langkilde AR, Frederiksen JL, Sellebjerg F. CD8+ T cell activation correlates with disease activity in clinically isolated syndromes and is regulated by interferon-beta treatment. *J Neuroimmunol* 2006; 179: 163-172.
 86. Sattler MB, Demmer I, Williams SK, Maier K, Merkler D, Gadjanski I, et al. Effects of interferon-beta-1a on neuronal survival under autoimmune inflammatory conditions. *Exp Neurol* 2006; 201: 172-181.
 87. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-178.
 88. Fridkis-Hareli M, Teitelbaum D, Arnon R, Sela M. Synthetic copolymer 1 and myelin basic protein do not require processing prior to binding to class II major histocompatibility complex molecules on living antigen-presenting cells. *Cell Immunol* 1995; 163: 229-236.

Bibliografía

89. Khan OA, Zvartau-Hind M, Caon C, Din MU, Cochran M, Lisak D, et al. Effect of monthly intravenous cyclophosphamide in rapidly deteriorating multiple sclerosis patients resistant to conventional therapy. *Mult Scler* 2001; 7: 185-188.
90. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci* 1998; 160: 16-25.
91. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-1438.
92. Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. *Mult Scler* 2011; Aug 24 (Epub ahead of print). doi:10.1177/1352458511419702.
93. Thompson AJ, Hutchinson M, Brazil J, Feighery C, Martin EA. A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis. *Q J Med* 1986; 58: 69-80.
94. Kline LB, Arnold AC, Eggenberger E, Foroozan R, Golnik K, Rizzo JF, Shaw H. *Neurooftalmología. Curso de ciencia básicas y clínicas de la Academia Americana de Oftalmología.* Madrid: Elsevier Ed; 2008: 317-325.
95. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16: 315-320.
96. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1673-1678.
97. Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995; 45: 244-250.
98. Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 2039-2044.
99. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 77-83.
100. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Visual field profile of optic neuritis. One-year follow-up in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 946-953.
101. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after

- optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 944-949.
102. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1404-1413.
 103. Pirko I, Blauwet LA, Lesnick TG, Weinshenker BG. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1401-1405.
 104. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 231-234.
 105. Rizzo JF, 3rd, Lessell S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy. Overlapping clinical profiles. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1668-1672.
 106. Rizzo JF, 3rd, Andreoli CM, Rabinov JD. Use of magnetic resonance imaging to differentiate optic neuritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1679-1684.
 107. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 111-121.
 108. Smith JR, Rosenbaum JT. Neurological concomitants of uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1498-1499.
 109. Merle H, Olindo S, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 4412-4417.
 110. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 609-614.
 111. Zaveri MS, Conger A, Salter A, Frohman TC, Galetta SL, Markowitz CE, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 924-928.
 112. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963-969.
 113. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5798-5805.

Bibliografia

114. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 790-794.
115. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009; 73: 46-52.
116. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 268: 12-17.
117. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324-332.
118. 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: 383-391.
119. Costello F, Hodge W, Pan YI, Metz L, Kardon RH. Retinal nerve fiber layer and future risk of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 482-487.
120. Spain RI, Maltenfort M, Sergott RC, Leist TP. Thickness of retinal nerve fiber layer correlates with disease duration in parallel with corticospinal tract dysfunction in untreated multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46: 633-642.
121. Siepmann TA, Bettink-Remeijer MW, Hintzen RQ. Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Neurol* 2010; 257: 1654-1660.
122. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Kallis C, Altmann DR, Garway-Heath DF, et al. Scanning laser polarimetry quantification of retinal nerve fiber layer thinning following optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 2010; 30: 235-242.
123. Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, Hariya T, Omodaka K, Misu T, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1777-1785.
124. Steel DH, Waldock A. Measurement of the retinal nerve fibre layer with scanning laser polarimetry in patients with previous demyelinating optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 505-509.

125. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Gal RL, Long DT. The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. Optic Neuritis Treatment Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1017-1021.
126. Miller KM, Alber DL, Asbell PA, Atebara NH, Schechter RJ, Wang MX, Morse C. Óptica clínica. Curso de ciencia básicas y clínicas de la Academia Americana de Oftalmología. Madrid: Elsevier Ed; 2008:112-115.
127. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandrock AW, Nano-Schiavi ML, et al. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology* 2003; 61: 1367-1373.
128. Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 992-995.
129. 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: 749-760.
130. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009; 282: 96-105.
131. Regillo C, Holekamp N, Johnson MW, Kaiser PK, Schubert HD, Spaide R, Griggs PB. Retina y vítreo. Curso de ciencia básicas y clínicas de la Academia Americana de Oftalmología. Madrid: Elsevier Ed; 2008: 45-47.
132. Frederiksen J, Larsson H, Olesen J, Stigsby B. Evaluation of the visual system in multiple sclerosis. II. Colour vision. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 203-209.
133. Pinckers A, Verriest G. Results of clinical tests of color vision in multiple sclerosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1982; 199:131-144.
134. Verriest G. Further studies on acquired deficiency of color discrimination. *J Opt Soc Am* 1963; 53: 185-95.
135. Menage MJ, Papakostopoulos D, Dean Hart JC, Papakostopoulos S, Gogolitsyn Y. The Farnsworth-Munsell 100 hue test in the first episode of demyelinating optic neuritis. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 68-74.
136. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008; 14: 893-905.

Bibliografía

137. Pueyo V, Ara JR, Almarcegui C, Martin J, Guerri N, Garcia E, et al. Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 748-752.
138. Catalá-Mora J, Castany M. Pruebas electrofisiológicas, ¿qué, cuándo, cómo y por qué? *Annals d'Oftalmologia* 2005;13: 8-29.
139. Holder GE. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye (Lond)* 2004; 18: 1133-1143.
140. Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, et al. Visual evoked potentials standard. *Doc Ophthalmol* 2004; 108: 115-123.
141. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, Garcia E, Fernandez FJ, Martin J, et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin* 2010; 40: 129-135.
142. Brusa A, Jones SJ, Kapoor R, Miller DH, Plant GT. Long-term recovery and fellow eye deterioration after optic neuritis, determined by serial visual evoked potentials. *J Neurol* 1999; 246: 776-782.
143. Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long-term remyelination after optic neuritis: A 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain* 2001; 124: 468-479.
144. Meuth SG, Bittner S, Seiler C, Gobel K, Wiendl H. Natalizumab restores evoked potential abnormalities in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 198-203.
145. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
146. Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, Conger A, Winslow H, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 853-863.
147. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 256-266.
148. 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: 921-932.

149. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
150. 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: 2520-2527.
151. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010; 133: 1591-1601.
152. Lemij HG, Reus NJ. New developments in scanning laser polarimetry for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 136-140.
153. Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM, Patel C, Weinreb RN. Detection of glaucoma using scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3146-3153.
154. Sehi M, Ume S, Greenfield DS. Scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation and optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2099-2104.
155. Zhou Q, Knighton RW. Light scattering and form birefringence of parallel cylindrical arrays that represent cellular organelles of the retinal nerve fiber layer. *Appl Opt* 1997; 36: 2273-2285.
156. Saito H, Tomidokoro A, Yanagisawa M, Aihara M, Tomita G, Araie M. Scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2008; 17: 24-29.
157. Anton A, Zangwill L, Emdadi A, Weinreb RN. Nerve fiber layer measurements with scanning laser polarimetry in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 331-334.
158. Sanchez-Galeana C, Bowd C, Blumenthal EZ, Gokhale PA, Zangwill LM, Weinreb RN. Using optical imaging summary data to detect glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 1812-1818.
159. Banks MC, Robe-Collignon NJ, Rizzo JF, 3rd, Pasquale LR. Scanning laser polarimetry of edematous and atrophic optic nerve heads. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 484-490.
160. Quelly A, Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA. Comparison of optical coherence tomography and scanning laser polarimetry measurements in patients with multiple sclerosis. *Optom Vis Sci* 2010; 87: 576-584.

Bibliografia

161. Della Mea G, Bacchetti S, Zeppieri M, Brusini P, Cutuli D, Gigli GL. Nerve fibre layer analysis with GDx with a variable corneal compensator in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmologica* 2007; 221: 186-189.
162. Iester M, Cioli F, Uccelli A, Papadia M, Bandini F, Mancardi GL, et al. Retinal nerve fibre layer measurements and optic nerve head analysis in multiple sclerosis patients. *Eye (Lond)* 2009; 23: 407-412.
163. Thompson AJ, Miller D, Youl B, MacManus D, Moore S, Kingsley D, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992; 42: 60-63.
164. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, Corboy JR, Coyle PK, Filippi M, et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 602-611.
165. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler* 2006; 12: 679-687.
166. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 275-280.
167. Kallenbach K, Sander B, Tsakiri A, Wanscher B, Fuglo D, Larsen M, et al. Neither retinal nor brain atrophy can be shown in patients with isolated unilateral optic neuritis at the time of presentation. *Mult Scler* 2011; 17: 89-95.
168. Bakshi R, Neema M, Healy BC, Liptak Z, Betensky RA, Buckle GJ, et al. Predicting clinical progression in multiple sclerosis with the magnetic resonance disease severity scale. *Arch Neurol* 2008; 65: 1449-1453.
169. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125:1676-1695.
170. Brickman AM, Honig LS, Scarmeas N, Tatarina O, Sanders L, Albert MS, et al. Measuring cerebral atrophy and white matter hyperintensity burden to predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1202-1208.
171. Doraiswamy PM, Patterson L, Na C, Husain MM, Boyko O, McDonald WM, et al. Bicaudate index on magnetic resonance imaging: effects of normal aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7: 13-17.

172. Bakshi R, Miletich RS, Kinkel PR, Emmet ML, Kinkel WR. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography shows both global and regional cerebral hypometabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 1998; 8: 228-234.
173. Aylward EH, Schwartz J, Machlin S, Pearlson G. Bicaudate ratio as a measure of caudate volume on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:1217-1222.
174. Mamere AE, Saraiva LA, Matos AL, Carneiro AA, Santos AC. Evaluation of delayed neuronal and axonal damage secondary to moderate and severe traumatic brain injury using quantitative MR imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 947-952.
175. Koudriavtseva T, Thompson AJ, Fiorelli M, Gasperini C, Bastianello S, Bozzao A, et al. Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 285-287.
176. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:702-706.
177. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968-972.
178. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
179. Hwang YH, Lee SM, Kim YY, Lee JY, Yoo C. Astigmatism and optical coherence tomography measurements. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; Aug 23 (Epub ahead of print).doi:10.1007/s00417-011-1788-4.
180. Mohammad Salih PA. Evaluation of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Myopic Eyes by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma* 2012; 21:41-44.
181. Bowman KJ. A method for quantitative scoring of the Farnsworth Panel D-15. *Acta Ophthalmol* 1982; 60: 907-916

Bibliografia

182. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000; 107: 2278-2282.
183. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppardi E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003; 110: 190-195.
184. Cheung CY, Leung CK, Lin D, Pang CP, Lam DS. Relationship between retinal nerve fiber layer measurement and signal strength in optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008 ;115: 1347-1351.
185. Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. *Ophthalmology* 2004; 111: 1860-1865.
186. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, Wheeler-Kingshott CA, Plant GT, Thompson AJ, et al. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* 2009; 256: 305-319.
187. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310.
188. Tintore M, Arrambide G. Early onset multiple sclerosis: the role of gender. *J Neurol Sci* 2009; 286: 31-34.
189. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Banwell B, Weinstock-Guttman B. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(Suppl. 2): S37-S45.
190. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008; 255: 1555-1560.
191. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol* 2008; 64: 325-331.
192. Albrecht P, Frohlich R, Hartung HP, Kieseier BC, Methner A. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol* 2007; 254: 1595-1596.

193. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007; 68: 1488-1494.
194. Jeanjean L, Castelnovo G, Carlander B, Villain M, Mura F, Dupeyron G, et al. Retinal atrophy using optical coherence tomography (OCT) in 15 patients with multiple sclerosis and comparison with healthy subjects. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164: 927-934.
195. Costello F, Hodge W, Pan YI, Freedman M, DeMeulemeester C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci* 2009; 281: 74-79.
196. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 1077-1082.
197. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 906-912.
198. Oreja-Guevara C, Noval S, Manzano B, Diez-Tejedor E. Optic neuritis, multiple sclerosis-related or not: structural and functional study. *Neurologia* 2010; 25: 78-82.
199. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2009;15: 984-997.
200. Whitaker JN, McFarland HF, Rudge P, Reingold SC. Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis. *Mult Scler* 1995; 1: 37-47.
201. Serbecic N, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC, Graf M, Kircher K, Geitzenauer W, et al. Heterogeneous pattern of retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. High resolution optical coherence tomography: potential and limitations. *PLoS One* 2010; 5:e13877.
202. Laron M, Cheng H, Zhang B, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2010; 16: 412-426.
203. Moura AL, Teixeira RA, Oiwa NN, Costa MF, Feitosa-Santana C, Callegaro D, et al. Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and

Bibliografia

- without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. *Vis Neurosci* 2008; 25: 463-468.
204. Gerling J, Meyer JH, Kommerell G. Visual field defects in optic neuritis and anterior ischemic optic neuropathy: distinctive features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 188-192.
205. Plant GT, Hess RF. Regional threshold contrast sensitivity within the central visual field in optic neuritis. *Brain* 1987;110: 489-515.
206. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, et al. Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure-function relationship. *Doc Ophthalmol* 2009; 118: 129-37.
207. Gundogan FC, Demirkaya S, Sobaci G. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? A structural and functional evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5773-5781.
208. Weinstock-Guttman B, Baier M, Stockton R, Weinstock A, Justinger T, Munschauer F, et al. Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 529-534.
209. Outteryck O, Zephir H, Defoort S, Bouyon M, Debruyne P, Bouacha I, et al. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss. *Arch Neurol* 2009; 66: 1373-1377.
210. Corallo G, Cicinelli S, Papadia M, Bandini F, Uccelli A, Calabria G. Conventional perimetry, short-wavelength automated perimetry, frequency-doubling technology, and visual evoked potentials in the assessment of patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 730-738.
211. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol* 1999; 44 (Suppl 1):S54-S62.
212. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 2009;73: 302-308.
213. Bock M, Brandt AU, Dorr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, et al. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112 :647-652.
214. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a

- measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1366-1372.
215. Chen TC, Zeng A, Sun W, Mujat M, de Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48: 29-45.
216. Garcia-Martin E, Pueyo V, Martin 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: 167-173.
217. Merle H, Olindo S, Donnio A, Beral L, Richer R, Smadja D, et al. Retinal nerve fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 158-166.
218. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol* 2009; 66: 998-1006.
219. Bock M, Brandt AU, Dorr J, Pfueller CF, Ohlraun S, Zipp F, et al. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler* 2010;16: 893-896.
220. Garcia-Martin E, Pueyo V, Pinilla I, Ara JR, Martin J, Fernandez J. Fourier-domain OCT in multiple sclerosis patients: reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 4124-4131.
221. Syc SB, Warner CV, Hiremath GS, Farrell SK, Ratchford JN, Conger A, et al. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 829-839.
222. Watson GM, Keltner JL, Chin EK, Harvey D, Nguyen A, Park SS. Comparison of retinal nerve fiber layer and central macular thickness measurements among five different optical coherence tomography instruments in patients with multiple sclerosis and optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 2011; 31: 110-116.
223. Warner CV, Syc SB, Stankiewicz AM, Hiremath G, Farrell SK, Crainiceanu CM, et al. The impact of utilizing different optical coherence tomography devices for clinical purposes and in multiple sclerosis trials. *PLoS One*. 2011;6:e22947.
224. Salter AR, Conger A, Frohman TC, Zivadinov R, Eggenberger E, Calabresi P, et al. Retinal architecture predicts pupillary reflex metrics in MS. *Mult Scler* 2009; 15: 479-486.

Bibliografía

225. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, et al. A preliminary longitudinal study of the retinal nerve fiber layer in progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2010; 257: 1083-1091.
226. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Li WY, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage* 2006; 31: 286-293.
227. Quigley HA, Davis EB, Anderson DR. Descending optic nerve degeneration in primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 841-849.
228. Hobom M, Storch MK, Weissert R, Maier K, Radhakrishnan A, Kramer B, et al. Mechanisms and time course of neuronal degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Pathol* 2004; 14: 148-157.
229. Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, Díaz Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de oftalmología. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología Ed.; 2011: 61-75.
230. Garcia-Martin E, Pueyo V, Fernandez J, Martin J, Ara JR, Almarcegui C, et al. Effect of treatment in loss of retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2010; 85: 209-214.
231. Urano T, Matsuura T, Yukawa E, Arai M, Hara Y, Yamakawa R. Retinal nerve fiber layer thickness changes following optic neuritis caused by multiple sclerosis. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55:45-48.
232. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Li WY, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Optic nerve magnetization transfer imaging and measures of axonal loss and demyelination in optic neuritis. *Mult Scler* 2007; 13: 875-879.
233. Butzkueven H, Kolbe SC, Jolley DJ, Brown JY, Cook MJ, van der Mei IA, et al. Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 130-137.
234. Sanfilipo MP, Benedict RH, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage* 2005; 26: 1068-1077.
235. Zivadinov R, Leist TP. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005;15 (Suppl 4): S10-S21.

236. Naismith RT, Cross AH. Multiple sclerosis and black holes: connecting the pixels. *Arch Neurol* 2005; 62: 1666-1668.
237. Mostert JP, de Groot JC, Ramsaransing GS, Koch MW, De Keyser J. Relationship between the extent of T2 lesions and the onset of secondary progression in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1210-1215.
238. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999; 5: 283-286.
239. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469-1476.
240. Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, McDonald WI, et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology* 1999; 52: 599-606.
241. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999;353: 964-969.
242. Kolbe SC, Marriott M, van der Walt A, Fielding J, Klistorner A, Mitchell PJ, et al. Diffusion tensor imaging correlates of visual impairment in multiple sclerosis and chronic optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 Jan 12 (Epub ahead of print) doi:10.1167/iovs.11.8864.
243. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1271-1277.
244. Rebolleda G, Garcia-Garcia A, Won Kim HR, Munoz-Negrete FJ. Comparison of retinal nerve fiber layer measured by time domain and spectral domain optical coherence tomography in optic neuritis. *Eye (Lond)* 2011;25:233-238.
245. Moreno-Montanes J, Olmo N, Alvarez A, Garcia N, Zarranz-Ventura J. Cirrus high-definition optical coherence tomography compared with Stratus optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 335-343.