

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Guillermo Izquierdo Ayuso

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta Doña Soledad Pérez Sánchez titulado
“ECOGRAFÍA ORBITARIA CON MEDICIÓN DE NERVIÓ ÓPTICO APLICADA A
LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE” ha sido realizado bajo mi dirección y considero que
reúne el contenido y rigor científico necesario para ser leído y defendido como Tesis
para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expido y firmo la presente certificación
en Sevilla a 5 de Octubre de 2015



Fdo: Guillermo Izquierdo Ayuso



ECOGRAFÍA ORBITARIA CON MEDICIÓN DE NERVIO ÓPTICO APLICADA A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Fdo: Guillermo Izquierdo Ayuso
Director de Tesis

Fdo: Soledad Pérez Sánchez
Doctorando

Octubre de 2015

TESIS DOCTORAL

Soledad Pérez Sánchez

A mis padres,
A Juan,
A nuestro hijo,

AGRADECIMIENTOS

Tras finalizar este trabajo, muchas personas son las que han estado a mi lado durante este tiempo y que se merecen mi más sincero agradecimiento. En primer lugar, gracias a mi director de tesis, Guillermo Izquierdo, por su ayuda y su capacidad de transmitir el entusiasmo por la investigación y la Neurología. Por estar siempre disponible y tener en cada momento ideas nuevas que aportar al proyecto.

Gracias a Sara y a Macarena, por su ayuda inestimable en este proyecto, sois parte de él. Gracias por vuestro trabajo y por ese tiempo juntas en la sala de ecografía, habéis conseguido que sea más llevadero el esfuerzo. Gracias a Ángel, por tu habilidad con los números y por esas horas delante del ordenador. Gracias a Guillermo Navarro, por facilitarme la tarea con los pacientes; y a Yolanda, por estar siempre pendiente de que acudieran a sus citas. Gracias a todos los compañeros de la unidad de Esclerosis Múltiple porque todos, de alguna manera, habéis contribuido a que esto sea un hecho.

Gracias a mis amigos, porque con ellos siempre puedo contar. En especial a Patri, por mis continuas preguntas en estos últimos meses. Con vosotros siempre se encuentra el momento de desconectar y disfrutar.

Gracias a mi familia, y, en especial, a mis padres, porque vosotros me habéis convertido en lo que soy, sin vuestras enseñanzas no hubiera llegado hasta aquí. Gracias a mis hermanas y sobrinos porque con vosotros siempre puedo reír.

Y finalmente, mi mayor agradecimiento es para Juan, por estar siempre conmigo, por tu comprensión, por tu paciencia, por tu ánimo constante y por tu apoyo incondicional. Por tu capacidad para hacerme feliz incluso en los momentos difíciles. Sin ti a mi lado, esto no hubiera sido posible. Gracias por ayudarme a hacerlo realidad.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS	11
ÍNDICE DE TABLAS	14
INTRODUCCIÓN.....	17
1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	
1.1. Anatomía Patológica	
1.2. Epidemiología	
1.3. Patogenia	
1.4. Clínica	
1.5. Diagnóstico	
1.6. Tratamiento	
2. ALTERACIONES VISUALES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. NEURITIS ÓPTICA	
2.1. Manifestaciones de la vía visual aferente. Neuritis Óptica	
2.2. Manifestaciones de la vía visual eferente	
3. EL NERVIÓ ÓPTICO COMO MODELO DE ESTUDIO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	
3.1. La neuritis óptica como modelo específico de pérdida axonal. Papel de la tomografía de coherencia óptica.	
4. TÉCNICAS DE ESTUDIO DEL NERVIÓ ÓPTICO	
4.1. Resonancia Magnética	
4.2. Tomografía de Coherencia Óptica	

4.3.	Potenciales Evocados Visuales	
4.4.	Ecografía orbitaria	
4.5.	Otras técnicas	
5.	ATROFIA CEREBRAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	
6.	TÉCNICAS DE VALORACIÓN DE ATROFIA CEREBRAL	
6.1.	Métodos manuales	
6.2.	Métodos semi-autonómicos y automáticos de estimación.	
6.3.	Métodos de medida de sustancia gris y blanca	
6.4.	Factores de confusión en las medidas de atrofia	
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....		64
OBJETIVOS.....		66
PACIENTES Y MÉTODOS.....		68
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	
2.	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
2.1.	Criterios de inclusión	
2.2.	Criterios de exclusión	
2.3.	Comité Ético y Consentimiento Informado	
3.	TÉCNICA ECOGRÁFICA	
4.	TÉCNICA DE OCT	
5.	TÉCNICA DE RESONANCIA MAGNÉTICA (SIENAX)	
6.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	
6.1.	Estudio descriptivo	
6.2.	Datos paraclínicos. Estudio descriptivo y de correlación entre las diferentes técnicas	
6.3.	Estudio retrospectivo	
6.4.	Estudio prospectivo	

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RESULTADOS.....86

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

- Características demográficas y basales
- Características clínicas de la enfermedad

2. DATOS PARACLÍNICOS. ESTUDIO DESCRIPTIVO Y DE CORRELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES TÉCNICAS.

- Análisis descriptivo de los datos paraclínicos.
 - Ecografía orbitaria. Datos descriptivos.
 - Ecografía orbitaria. Determinación del punto de corte.
 - Tomografía de coherencia óptica.
 - Resonancia magnética.
- Estudio de correlación entre ecografía y OCT
- Estudio de correlación entre ecografía y RM

3. ESTUDIO RETROSPECTIVO

- Estudio comparativo entre formas progresivas y remitentes
- Estudio comparativo entre presencia y ausencia previa de NO
- Estudio comparativo en función del tratamiento previo
- Estudio de correlación entre ecografía y variables clínicas de la enfermedad

4. ESTUDIO PROSPECTIVO

- Datos evolutivos del seguimiento
- Análisis comparativo entre el seguimiento evolutivo y los datos ecográficos
- Análisis comparativo entre el seguimiento evolutivo y los datos de OCT
- Análisis comparativo entre el seguimiento evolutivo y los datos de RM

DISCUSIÓN.....112

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA
 - Características demográficas y basales
 - Características clínicas de la enfermedad
2. DATOS PARACLÍNICOS. ESTUDIO DESCRIPTIVO Y DE CORRELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES TÉCNICAS.
 - Análisis descriptivo de los datos paraclínicos.
 - Ecografía orbitaria. Datos descriptivos.
 - Ecografía orbitaria. Determinación del punto de corte.
 - Tomografía de coherencia óptica.
 - Resonancia magnética.
 - Estudio de correlación entre ecografía y OCT
 - Estudio de correlación entre ecografía y RM
3. ESTUDIO RETROSPECTIVO
 - Estudio comparativo entre formas progresivas y remitentes
 - Estudio comparativo entre presencia y ausencia previa de NO
 - Estudio comparativo en función del tratamiento previo
 - Estudio de correlación entre ecografía y variables clínicas de la enfermedad
4. ESTUDIO PROSPECTIVO
 - Datos evolutivos del seguimiento
 - Análisis comparativo entre el seguimiento evolutivo y los datos ecográficos
 - Análisis comparativo entre el seguimiento evolutivo y los datos de OCT
 - Análisis comparativo entre el seguimiento evolutivo y los datos de RM
5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

CONCLUSIONES.....135

BIBLIOGRAFÍA.....137

ABREVIATURAS

EM	Esclerosis Múltiple
SNC	Sistema Nervioso Central
VEB	Virus de Epstein Barr
CMV	Citomegalovirus
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante
OLs	Oligodendrocitos
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMPR	Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente
NO	Neuritis Óptica
RM	Resonancia Magnética
SCA	Síndrome Clínico Aislado
RR	Remitente – Recidivante
CIS	Clinical Isolated Syndrom
RIS	Radiological Isolated Syndrom
PP	Primaria Progresiva
SP	Secundaria Progresiva
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
BOC	Bandas Oligoclonales
TE	Troncoencéfalo
EDSS	Expanded Disability Status Scale
INFB	Interferon Beta
AG	Acetato de Glatirámero
EMA	Agencia Europea del Medicamento
LMP	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
ISRS	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina

ACTH	Hormona adrenocorticotropa
OIN	Oftalmoplejia internuclear
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
CFNR	Capa de las Fibras Nerviosas de la Retina
ADC	Aumento del Coeficiente de Difusión
PEV	Potenciales Evocados Visuales
MHz	Mega Herzios
FDA	Food and Drugs Administration
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
SIENA	Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy – Estudios longitudinales
SIENAX	Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy – Estudios transversales
TAB	Tasa Anualizada de Brotes
MSSS	Multiple Sclerosis Severity Scale
mm	Milímetros
T1Gd	Lesiones en T1 realizadas con gadolinio
cm ³	Centímetros cúbicos
µm	Micrómetros
CCG	Capa de Células Ganglionares
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
DE	Desviación Estándar
IC95%	Intervalo de Confianza al 95%
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
AV	Agudeza Visual
AV-OD	Agudeza Visual de Ojo Derecho
AV-OI	Agudeza Visual de Ojo Izquierdo

OD	Ojo Derecho
OI	Ojo Izquierdo
AUC	Área bajo la Curva
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
NS	No Significativo

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante vs Secundaria Progresiva. Microfotografía cedida por el Dr. Izquierdo.
- Figura 2. Imágenes anatomo-patológicas en las que pueden observarse: A) Desmielinización. B) Gliosis. C) Gliosis. D) Remielinización. E) Remielinización. F) Borde de la placa.
- Figura 3. Esquema descriptivo sobre la inmunopatología de la EM.
- Figura 4. Descripción gráfica del fenómeno de propagación de epítomos en la EM.
- Figura 5. Proceso de remielinización con inhibidores y activadores de la vía.
- Figura 6. Subtipos clásicos de EM.
- Figura 7. Secuencia T2 de RM. A) Lesiones hiperintensas en localización periventricular (flechas). B) Lesiones hiperintensas yuxtacorticales (flechas). C) Lesiones hiperintensas infratentoriales (flechas). D) Lesiones hiperintensas en médula espinal (flechas). Imágenes de la paciente N° 36.
- Figura 8. Imágenes de RM. A) Secuencia T1 con lesiones hipointensas (flechas) B) Secuencia T2 con lesiones hiperintensas (flechas). C) Secuencia T1 con administración de gadolinio, se observan varias lesiones con captación de contraste en varias fases (flechas). Imágenes pertenecientes al paciente N° 6.
- Figura 9. Formas Evolutivas Remitentes (Nueva Clasificación 2013).
- Figura 10. Formas Evolutivas Progresiva (Nueva Clasificación 2013).
- Figura 11. Ecografía orbitaria: imagen longitudinal del axón del nervio óptico (flecha azul) rodeado de la vaina de mielina (flecha roja) en un sujeto sano.
- Figura 12. Ecografía orbitaria: imagen longitudinal del nervio óptico en un paciente con EM.
- Figura 13. Informe OCT: resultados del análisis de la CFNR. Paciente N° 18.
- Figura 14. Informe OCT: resultados del análisis de la capa ganglionar. Paciente N° 18.

Figura 15. Secuencia T1 de RM en el que se observan lesiones hipointensas (algunas de ellas señaladas con flechas). Imágenes pertenecientes al paciente N°22.

Figura 16. Secuencia T2 de RM en la que se observan múltiples lesiones hiperintensas en diferentes localizaciones (periventricular y yuxtacortical) de la sustancia blanca (algunas de ellas señalizadas con flechas). Imágenes pertenecientes al paciente N° 22.

Figura 17. Secuencia T1 tras la administración de gadolinio en la que se observan múltiples lesiones captantes de gadolinio (flechas). Imágenes pertenecientes al paciente N° 22.

Figura 18. Informe de resultados del software semiautomático SIENAX (1ª parte). Informe del paciente N° 21.

Figura 19. Informe de resultados del software semiautomático SIENAX (2ª parte). Informe del paciente N° 21.

Figura 20. Distribución de pacientes en función de la forma clínica de la EM.

Figura 21. Resultados de la curva COR para la ecografía orbitaria

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Criterios de RM McDonald 2010 para la demostración de diseminación en espacio
- Tabla 2. Criterios de RM McDonald 2010 para la demostración de diseminación en tiempo
- Tabla 3. Criterios McDonald 2010 para el diagnóstico de EM
- Tabla 4. Resumen de las recomendaciones de tratamiento según la forma clínica de EM (Guía Oficial de la Sociedad Española de Neurología 2014)
- Tabla 5. Características basales de los pacientes. Variables cualitativas.
- Tabla 6. Características basales de los pacientes. Variables cuantitativas.
- Tabla 7. Evolución de la enfermedad.
- Tabla 8. Resultados del estudio ecográfico
- Tabla 9. Tabla de contingencia: sensibilidad y especificidad.
- Tabla 10. Resultados del estudio de OCT
- Tabla 11. Resultados de la resonancia magnética
- Tabla 12. Rho de Spearman (r) entre los datos ecográficos y de OCT.
- Tabla 13. Rho de Spearman (r) entre los datos ecográficos y de RM
- Tabla 14. Estudio comparativo entre formas remitentes y progresivas. Variables clínicas
- Tabla 15. Estudio comparativo entre formas remitentes y progresivas. Pruebas paraclínicas.
- Tabla 16. Estudio comparativo de los datos ecográficos en función de la presencia o ausencia de neuritis óptica previa.
- Tabla 17. Estudio comparativo de los datos ecográficos en función de tratamiento previo.
- Tabla 18. Estudio comparativo de diámetros ecográficos en función del tipo de tratamiento actual

- Tabla 19. Rho de Spearman (r) entre los datos ecográficos y las variables clínicas.
- Tabla 20. Datos evolutivos tras la ecografía orbitaria
- Tabla 21. Estudio comparativo entre la presencia o no de brotes y progresión.
Datos ecográficos
- Tabla 22. Rho de Spearman (r) entre los datos ecográficos y las variables clínicas de seguimiento
- Tabla 23. Estudio comparativo entre la presencia o no de brotes y progresión.
Datos de OCT
- Tabla 24. Rho de Spearman (r) entre los datos de OCT y las variables clínicas de seguimiento
- Tabla 25. Estudio comparativo entre la presencia o no de brotes. Datos de RM
- Tabla 26. Estudio comparativo entre la presencia o no de progresión. Datos RM
- Tabla 27. Rho de Spearman (r) entre los datos de RM y las variables clínicas de seguimiento

INTRODUCCIÓN

1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune más común del sistema nervioso central. Es la segunda causa de discapacidad en nuestro medio [1].

La EM se conoce como entidad clinicopatológica desde hace más de 140 años. Las primeras descripciones fueron hechas por Cruveilhier (1835) y Carswell (1838), sin embargo hasta 1868 no se realiza la primera descripción detallada de los aspectos clínicos y evolutivos de la enfermedad. Esta descripción fue realizada por Charcot, acuñando el nombre de esclerosis en placas, nombre con el que aún se conoce en la bibliografía francesa. En la bibliografía actual se conoce por la denominación que le dieron los autores americanos, haciendo referencia a la existencia de lesiones múltiples en el sistema nervioso central (SNC) y de episodios múltiples de disfunción neurológica [2].

1.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La EM se caracteriza por su anatomía patológica. Son lesiones focales, también llamadas placas, que se observan fácilmente al análisis macroscópico del cerebro como un área bien delimitada. Se caracterizan por la pérdida de la mielina con preservación relativa de los axones, aunque siempre existe un grado de degeneración axonal. Estas placas pueden ser pequeñas, redondeadas u ovoideas que tienden a coalescer formando placas de mayor tamaño.

Se observan tres alteraciones típicas a nivel microscópico:

- infiltrados inflamatorios perivasculares

- desmielinización
- pérdida axonal

Pueden aparecer también estas placas en la sustancia gris, pero son más difíciles de identificar. Las neuronas también pueden estar afectadas.

Se identifican tres tipos de placas: agudas, crónicas activas y crónicas inactivas. La distinción se basa en la presencia de los infiltrados inflamatorios y el daño del tejido nervioso [3].

PLACA AGUDA

Se define por la presencia de un infiltrado inflamatorio perivascular. Suele ser de pequeño tamaño, centrada en el vaso con el infiltrado inflamatorio, y aunque en general tiene un área de desmielinización y pérdida axonal a su alrededor, tiene una extensión pequeña.

La lesión aguda tiene bordes mal definidos, con un importante infiltrado de linfocitos T, linfocitos B, microglía activada y macrófagos, en la que aparecen restos de mielina en distintas fase de digestión. Se produce, además, pérdida de oligodendrocitos, con degradación de las vainas de mielina, degeneración axonal en grado variable (densidad axonal menor, axones con alteraciones morfológicas o axones transectados), y posteriormente proliferación de astrocitos [3, 4].

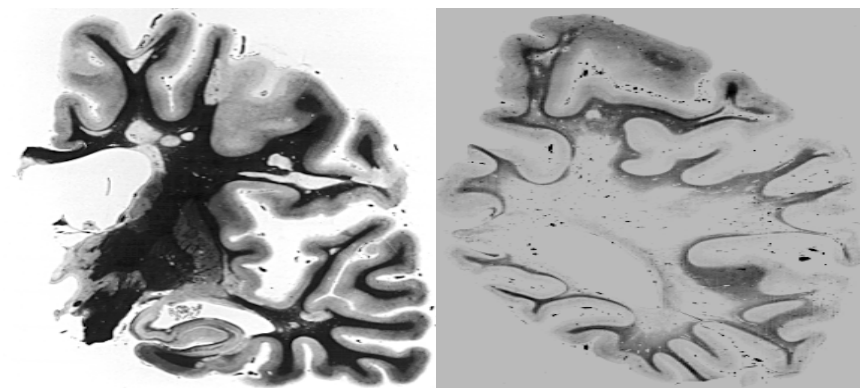


Figura 1. Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante vs Secundaria Progresiva. Microfotografía cedida por el Dr. Izquierdo.

PLACA CRÓNICA ACTIVA

Se caracteriza por tener en el borde de la placa un límite bien delimitado de desmielinización activa, con mielina alterada (vesiculizada) y macrófagos que fagocitan mielina. No se observan infiltrados inflamatorios perivasculares, aunque es posible observar escasos linfocitos y macrófagos en parénquima. El tamaño suele ser mayor del de la placa aguda [3,4].

PLACA CRÓNICA INACTIVA

Esta es la lesión clásica, en la que existe poca actividad inflamatoria, pero donde hay una importante pérdida de vainas de mielina y de oligodendrocitos. El borde de la placa suele estar muy bien delimitado no se observa desmielinización activa en él. Está ocupada, en su mayor parte, por astrocitos.

Existe un porcentaje de placas en fase crónica que se han remielinizado, por lo que son difíciles de observar y se han denominado “placas fantasma” o “placas sombreadas” [3, 4].

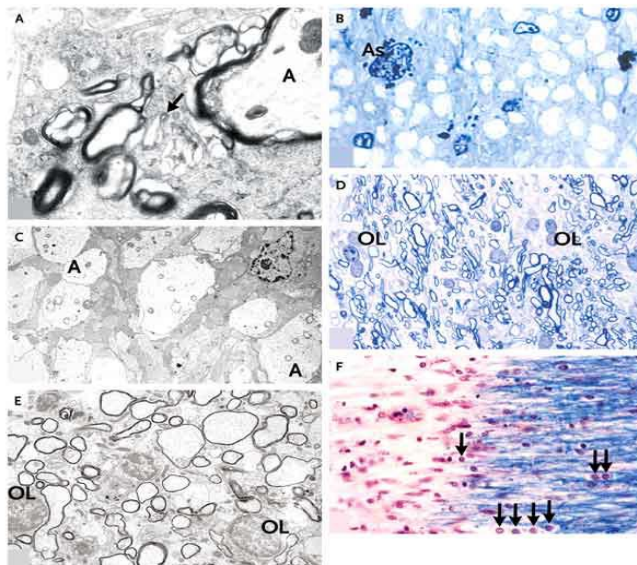


Figura 2. Imágenes anatómo-patológicas en las que pueden observarse:
A. Desmielinización
B. Gliosis
C. Gliosis
D. Remielinización
E. Remielinización
F. Borde de la placa [5]

PLACAS CORTICALES

Estas lesiones han pasado más inadvertidas a lo largo de los años debido a la dificultad para su identificación. Poseen los mismos fenómenos anatómo-patológicos, pero su composición es diferente debido a sus características tisulares diferentes. En estas lesiones, es muy raro observar infiltrados inflamatorios perivasculares y es más frecuente observar áreas de activación de microglía sin componente inflamatorio hematógeno [6]. Aunque existe desmielinización, es un fenómeno menos aparente debido a la menor densidad de mielina. Además de la pérdida axonal se observa pérdida de dendritas y sinapsis. Se ha cuantificado que la principal causa de atrofia cortical se debe a esta pérdida de sinapsis y neuritas [3].

Las placas corticales se clasifican según su localización:

- Tipo I: continuación de placas de sustancia blanca yuxtacortical que se extiende a sustancia gris
- Tipo II: puramente intracorticales
- Tipo III: nacen desde la piamadre y se introducen en la sustancia gris [3]

Las investigaciones sugieren que la EM comenzaría como una enfermedad inflamatoria focal del sistema nervioso central, que da lugar a placas de desmielinización circunscritas en la sustancia blanca. Conforme la enfermedad avanza y se hace crónica, se acumularía la inflamación de forma difusa en todo el cerebro asociándose con daño axonal lentamente progresivo en la sustancia blanca de apariencia normal y con desmielinización cortical. La neurodegeneración presente desde el inicio, sería la causante de la acumulación de discapacidad. No está claro si la desmielinización es primaria o secundaria a la inflamación [7].

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante más común en los países desarrollados, según la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple. La prevalencia media global de la enfermedad está creciendo en los últimos años, ha aumentado de 30

por cada 100.000 habitantes en 2007 a 33 por cada 100.000 habitantes en 2013. La prevalencia varía en función de los países, siendo más alta en Norteamérica (140/100000 habitantes) y Europa (108/100000 habitantes) en comparación con África (2,1/100000 habitantes) y el este de Asia (2,2/100000 habitantes) [8]. La enfermedad es más frecuente en mujeres y existe una mayor prevalencia en latitudes más alejadas del ecuador [1]. La incidencia y prevalencia parece estar aumentando en los últimos años. En nuestro medio (zona norte de Sevilla) se ha recogido una incidencia de 4,6/100000 habitantes [9].

La causa de la enfermedad es multifactorial y resultado de una combinación genética y de factores ambientales.

La asociación genética en la EM viene derivada de las múltiples interacciones entre genes polimórficos, cada uno ejerciendo un pequeño o, como máximo, moderado efecto en el riesgo general. El gen HLA-DRB1, situado dentro del complejo mayor de histocompatibilidad en el superlocus del cromosoma 6p21, es el factor genético más fuertemente identificado en la susceptibilidad a la EM. Varios estudios han identificado la contribución de más de 50 genes no HLA implicados en esta susceptibilidad, la mayoría de ellos, implicado en la respuesta inmune [1,10,11]. Esta susceptibilidad genética se pone también de manifiesto en la agregación familiar que presenta la enfermedad. Hasta un 20% de los pacientes con EM pueden tener otro miembro de su familia afectado por la enfermedad. El riesgo de desarrollar EM es 20-40 veces mayor en los hermanos de las personas afectadas que en la población general, pero sigue siendo relativamente bajo durante el periodo de vida [1].

Diferentes estudios han evaluado la implicación de factores etiológicos asociados a la enfermedad. Los estudios sobre migración dan a entender que el riesgo de EM se dictamina en edades tempranas (alrededor o antes de la pubertad) y cualquier factor ambiental que influya en el desarrollo actúa en este periodo [12].

Implicación de los virus. Diferentes agentes infecciosos se han estudiado por su posible papel en la EM. Entre ellos, el virus de Epstein-Barr (VEB) ha sido descrito de forma recurrente asociándose a un aumento de 2-3 veces el riesgo de EM [1,13]. También se ha asociado un menor riesgo de EM pediátrica en infecciones remotas por citomegalovirus (CMV). No está claro si las asociaciones reflejan un papel directo de estos virus en el inicio de la enfermedad o simplemente reflejan una asociación indirecta con otros factores de riesgo aún por determinar [1].

Vitamina D y exposición al sol. Se ha propuesto que la exposición al sol podría subyacer parcialmente a la distribución geográfica de la EM. Varios estudios han puesto de manifiesto el riesgo aumentado de EM en pacientes con valores bajos de vitamina D. Sin embargo, metaanálisis recientes no han podido establecer claramente esta relación [1,8,13].

1.3. PATOGENIA

Las lesiones del SNC detectadas en la EM se caracterizan por la disrupción de la barrera hematoencefálica, inflamación, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y degeneración neuronal/axonal [14,15,16].

Recientes estudios indican que la EM es una enfermedad heterogénea que incluye mecanismos inflamatorios inmuno-mediados que incluyen la respuesta innata y adaptativa para acabar provocando desmielinización y neurodegeneración.

La inmunopatogénesis de la enfermedad se basa en cuatro puntos importantes:

- Los linfocitos T y B están presentes en la lesiones desmielinizantes
- En sangre periférica se detectan respuestas inmunes antígeno específicas contra el SNC
- La enfermedad puede suprimirse por terapias inmunomoduladoras
- Se han detectado sobreexpresados genes relacionados con la respuesta inmune

Aparte de las células proinflamatorias CD4⁺ Th1/Th17, las células B, las células CD8⁺ y la microglía/macrófagos juegan también un papel importante [17].

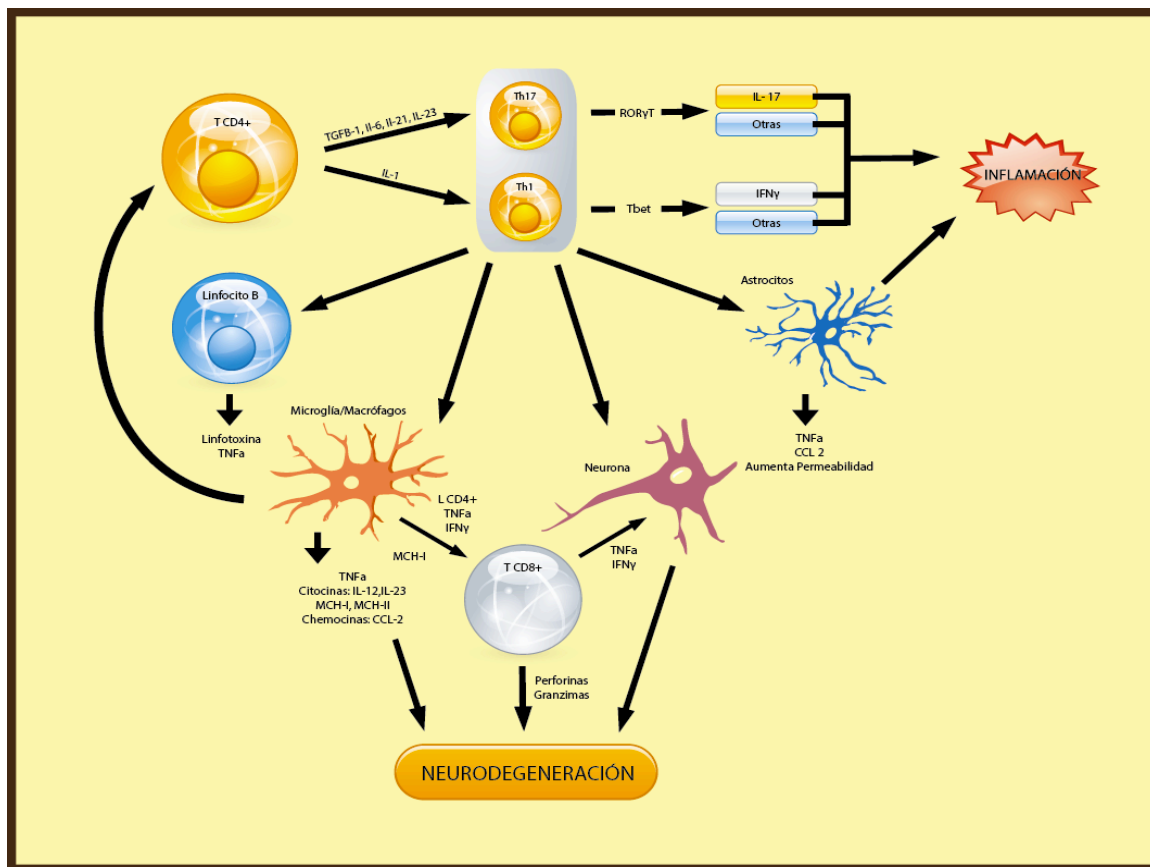


Figura 3. Esquema descriptivo sobre la inmunopatología de la EM

Las causas de la EM son desconocidas, aunque se cree que una combinación de factores ambientales y genéticos contribuye a su patogénesis. Entre los *factores ambientales* pueden identificarse infecciones, tabaquismo y la disminución de los niveles de Vitamina D [18,19,20,21,22]. Numerosos estudios han abordado la identificación de los *factores genéticos* asociados a la EM identificando variantes alélicas principalmente asociadas con la respuesta inmune, pero no directamente con procesos neurodegenerativos [5,23]. Estas observaciones sugieren que la neurodegeneración, considerada la causante de la disfunción neurológica en la EM, es el resultado de procesos inflamatorios.

La pérdida neuronal/axonal progresiva se considera la causa más importante de discapacidad neurológica en la EM [24]. A pesar de que la neurodegeneración es detectable desde los estadios iniciales de la enfermedad, inicialmente la acción de

mecanismos compensatorios del SNC evita la aparición de síntomas neurológicos permanentes [16]. Sin embargo, la neurodegeneración acumulada a lo largo del curso de la enfermedad sobrepasa la capacidad de estos mecanismos compensatorios, resultando en la acumulación progresiva de discapacidad que caracteriza a la EM secundaria progresiva (EMSP).

Se ha postulado que los brotes y remisiones que caracterizan la EM remitente recidivante (EMRR) son el resultado del llamado “epitope spreading”, el mecanismo por el cual las células T del paciente amplían el número de dianas de sus acciones patológicas en el SNC [24]. El “epitope spreading” postula que como resultado de la respuesta inmune dirigida por células T que reconocen al antígeno 1 en el SNC, la destrucción de tejido resulta en la liberación de fragmentos del antígeno 2, llevando a la activación de un nuevo grupo de células T que reconocen al antígeno 2 en el SNC. Esto resulta en una nueva oleada de inflamación en el SNC, ahora encabezada por células T que reconocen el antígeno 2. Por ello, se ha postulado que las cada oleada de “epitope spreading” es reflejada como un nuevo brote, seguido de remisión cuando mecanismos intrínsecos de inmunoregulación controlan a las células T patogénicas. Sin embargo, es importante notar que no existen estudios fehacientes que demuestren la contribución del “epitope spreading” en la EM, y que estos estudios se basan principalmente en experimentos realizados en modelos experimentales en animales [18,25,26].

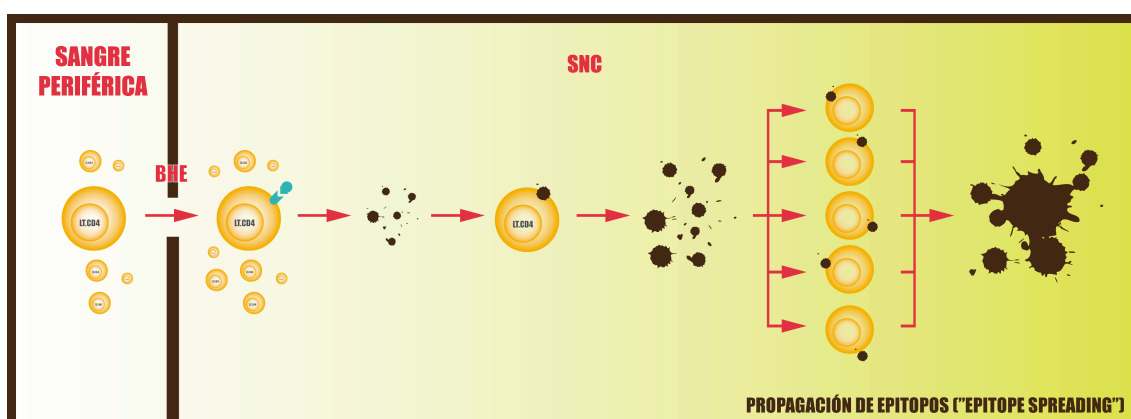


Figura 4. Descripción gráfica del fenómeno de propagación de epítopos en la EM

En la esclerosis múltiple, también puede observarse cierta remielinización dentro de las placas. La remielinización es un proceso complejo que acontece tras la pérdida de la mielina y que incluye la generación de nuevos oligodendrocitos (OLs) y la formación de nuevas vainas de mielina [27]. Para llevar a cabo una remielinización eficiente, se requiere la diferenciación de los OLs desde las células precursoras y la migración de estas al lugar desmielinizado, dentro de un proceso complejo en el que se han implicado factores como el BDNF, el Lingo-1 o los receptores muscarínicos.

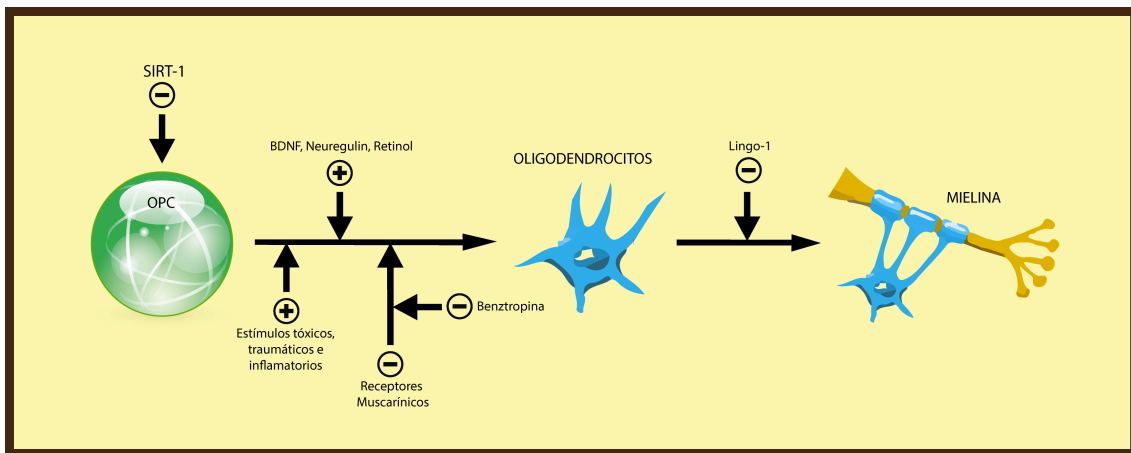


Figura 5. Proceso de remielinización con inhibidores y activadores de la vía

1.4. CLÍNICA

En el momento del diagnóstico, aproximadamente un 90% de los pacientes tienen EM remitente recurrente (EMRR), que se caracteriza por episodios agudos, recurrentes (recidivas) de síntomas neurológicos. Después de 6-10 años, hasta un 50% de los pacientes con EMRR han progresado a EM secundaria progresiva (EMSP), que es una etapa de la enfermedad que se caracteriza por un empeoramiento continuado de la discapacidad, independiente de recidivas. La EMSP también puede segregarse en base a si los pacientes continúan presentando recidivas (forma de EMSP con recidivas) o no (EMSP puramente progresiva) [28]. Aproximadamente un 10% de los pacientes con

EM presentan un curso primario progresivo (EMPP) que se define por la acumulación continuada de discapacidad neurológica desde el inicio de los síntomas sin exacerbaciones o remisiones sobreañadidas [1,29,30]. La EM progresiva recurrente (EMPR; progresiva crónica desde el inicio con recidivas infrecuentes) es la forma menos frecuente de EM.

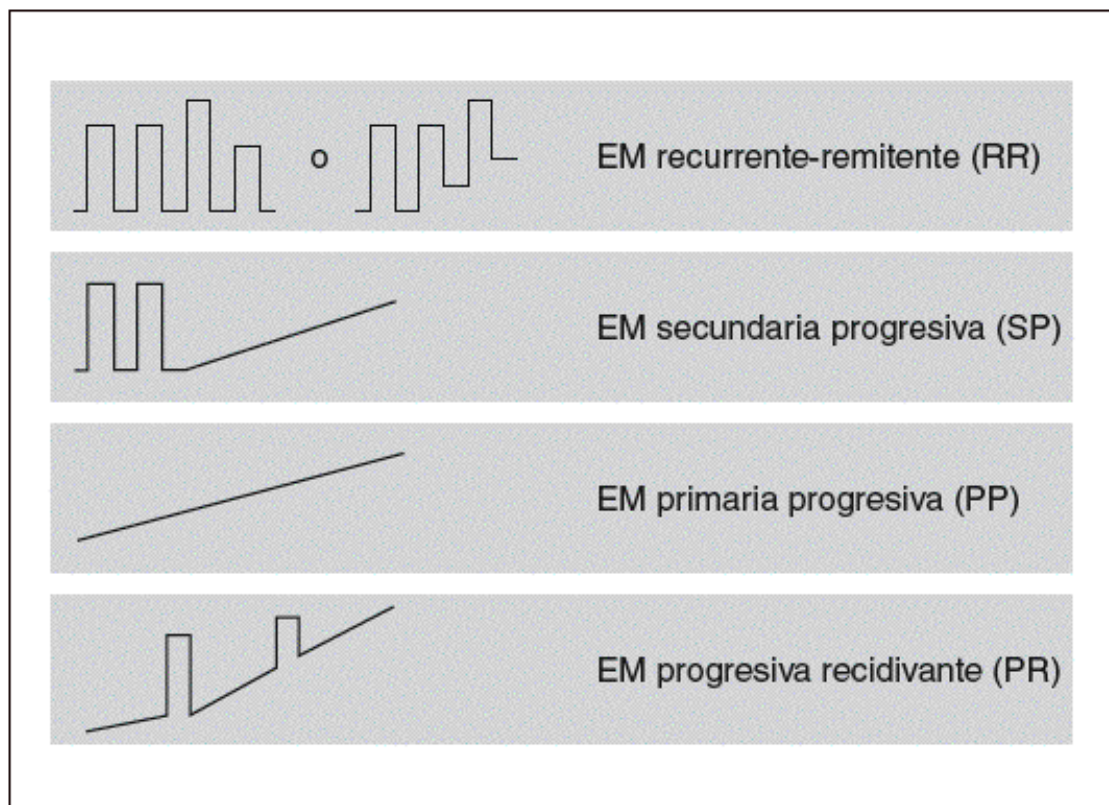


Figura 6. Subtipos clásicos de EM

El abanico de manifestaciones clínicas de la enfermedad es muy amplio y el enfermo puede presentar cualquier síntoma de disfunción del sistema nervioso central. Los principales síntomas que nos encontramos a lo largo de la enfermedad son: alteraciones visuales/oculomotoras, motoras, sensitivos, cerebelosos, alternaciones esfinterianas/intestinales y trastornos mentales/cognitivos.

Manifestaciones Oculares.

- Neuritis Óptica (NO). Es uno de los síntomas más frecuentes, especialmente al inicio de la enfermedad [29,31,32,33]. Se define por la pérdida de agudeza visual de instauración subaguda que se acompaña de dolor ocular que aumenta con la movilización del ojo en el 90% de los pacientes. En la exploración se puede encontrar un escotoma central o cecocentral, el fondo de ojo puede ser normal o presentar una papilitis. En fases más avanzadas, se puede ver una palidez papilar [34].
- Trastornos Oculomotores. Se manifiesta clínicamente como diplopía y oscilopsia y son debidos a lesiones del tronco del encéfalo. En la exploración se puede encontrar paresias de las pares craneales oculomotores y nistagmo. La oftalmoplejía internuclear (parálisis del ojo adductor con conservación de la convergencia y nistagmo del ojo abductor) es muy característica y se debe a una lesión en el fascículo longitudinal medial [35].

Síntomas Motores. La debilidad es la causa más frecuente de su discapacidad [36]. Este síntoma suele aparecer asociado a espasticidad en casi todos los pacientes en fases avanzadas. La espasticidad puede provocar espasmos dolorosos y ser muy incapacitante. En la exploración también podemos encontrar signos de afectación de la vía piramidal como es el signo de Babinski o la hiperreflexia [37].

Síntomas Sensitivos. Las alteraciones de la sensibilidad profunda son las más frecuentes. El síntoma principal son las parestesias y/o hipoestesias [36].

Síntomas del Tronco Cerebral. La neuralgia del trigémino es una síntoma muy sugestivo de EM en pacientes jóvenes. La paresia facial, la hipoestesia facial u otros síntomas son más infrecuentes. La disfagia puede aparecer en fases avanzadas [36].

Síntomas Cerebelosos. Inestabilidad con ataxia de la marcha y disartria son los síntomas más frecuentes. Son muy invalidantes y carecen de tratamiento satisfactorio. Al igual

que los síntomas del tronco cerebral, no suelen aparecer como manifestación inicial y sí en etapas más tardías de la enfermedad [33].

Síntomas Esfinterianos. Más frecuentes en la mujeres. Los síntomas esfinterianos más frecuentes son: urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional, incontinencia y retención. El estreñimiento también es un síntoma habitual. Pueden aparecer además trastornos en la esfera sexual como disminución de la libido, impotencia, dificultad para la eyaculación o anorgasmia. Se describen en el 50-75% de los pacientes, aumenta con la duración de la enfermedad y es algo mayor en los varones [38].

Síntomas Cognitivos. Los síntomas más frecuentes son trastornos de la atención dismnesia y lentitud en el procesamiento mental con dificultad para el razonamiento abstracto. Una demencia evidente es infrecuente, salvo en fases avanzadas [38].

Otros síntomas.

- Depresión. Muy frecuente. Puede ser reactiva o consecuencia directa de la propia enfermedad
- Fatiga. Muy frecuente. Se describe como una sensación de cansancio físico y mental no relacionada con la intensidad de la actividad desarrollada [38]. Muy invalidante para algunos pacientes y difícil de cuantificar objetivamente.
- Síntomas paroxísticos. Episodios recurrentes de disfunción neurológica de duración breve, que en ocasiones tienen factores desencadenantes reconocibles. Existen múltiple fenómenos paroxísticos, y entre ellos se encuentra el signo de L'hermitte y la neuralgia del trigémino [38].

1.5. DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos actuales emplean características tanto clínicas como de resonancia magnética (RM) a fin de englobar los “criterios de McDonald” originalmente emitidos a principios del siglo XXI [39], y el primer conjunto de criterios

que empleaban medidas de RM para el diagnóstico clínico de EM. Conforme se fueron adquiriendo más datos y experiencia con la RM [40,41], los criterios evolucionaron aún más con dos revisiones posteriores [42]. Las revisiones de 2010 son las que se emplean actualmente a los efectos de los ensayos clínicos cuando se establece si un paciente cumple los criterios de diagnóstico de EM. Estos criterios todavía presentan limitaciones, y se deberá proceder con precaución cuando se interpreten los criterios, particularmente en el contexto del síndrome clínico aislado (SCA) [43].

Actualmente la Esclerosis Múltiple se clasifica en cinco formas de la enfermedad: remitente-recidivantes (RR), síndrome neurológico aislado (CIS, en sus siglas en inglés de Clinical Isolated Syndrom), síndrome radiológico aislado (RIS, en sus siglas en inglés de Radiological Isolated Syndrom), primaria progresiva (PP) y secundaria progresiva (SP).

- EM Remitente – Recidivante

La gran mayoría de los pacientes se encuentra en este subtipo con un curso definido con exacerbaciones agudas con recuperación completa o incompleta y periodos de relativa estabilidad clínica entre ellos. Los brotes han sido por el Panel Internacional en el Diagnóstico de EM como síntomas referidos por el paciente y signos objetivos sugestivo de un episodio desmielinizante inflamatorio agudo del SNC, actual o pasado, con una duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección [44].

Los criterios diagnósticos, que han variado a lo largo del tiempo para incluir las nuevas tecnologías aplicadas a la EM, se basan en la presentación clínica acompañada habitualmente en técnicas de imagen consistente con el diagnóstico.

La diseminación de las lesiones en el espacio necesaria para el diagnóstico se refieren a que estas afecten al menos a dos áreas del SNC que típicamente se afectan en la EM. Esto puede ser demostrado clínicamente o por datos de resonancia magnética. Los criterios diagnósticos para la diseminación en espacio por resonancia son que haya afectación de al menos dos de la siguientes zonas: periventricular, juxtacortical, infratentorial o médula espinal [44] (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios de RM McDonald 2010 para la demostración de diseminación en espacio [44].

Puede ser demostrada por la presencia de más de una lesión en T2 en al menos dos de los siguientes áreas del SNC:

Periventricular
Yuxtacortical
Infratentorial
Médula espinal
Las lesiones que realzan con gadolinio no son necesarias para demostrar la diseminación en espacio. Si el paciente presenta un síndrome medular o de troncoencéfalo, las lesiones sintomáticas son excluidas de los criterios y no contribuyen al contaje de lesiones.

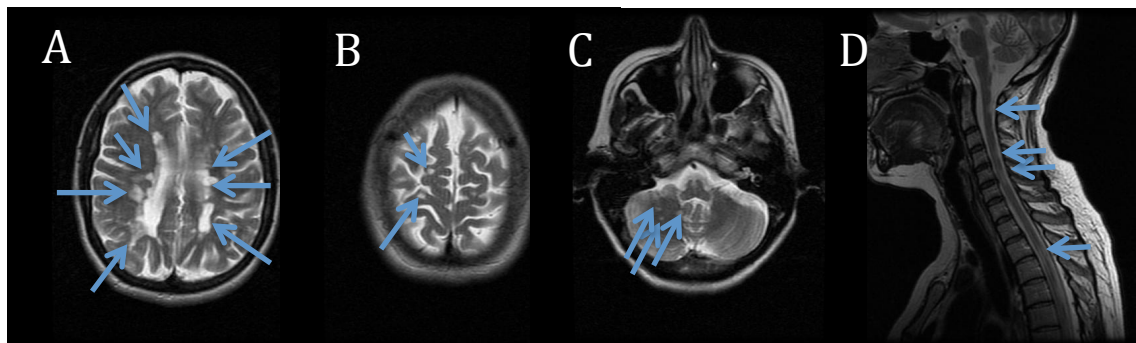


Figura 7. Secuencia T2 de RM. A) Lesiones hiperintensas en localización periventricular (flechas). B) Lesiones hiperintensas yuxtacorticales (flechas). C) Lesiones hiperintensas infratentoriales (flechas). D) Lesiones hiperintensas en médula espinal (flechas). Imágenes de la paciente N° 36.

La diseminación en tiempo se refiere a que las lesiones del SNC deben haberse desarrollado a lo largo del tiempo para reducir el error del diagnóstico con una enfermedad monofásica. Clínicamente puede hacerse de forma sencilla si el paciente ha presentado dos brotes. Sin embargo, en un solo episodio se necesitan los datos de resonancia. Con técnicas de imagen debe demostrarse la presencia de lesiones captantes

de gadolinio y lesiones sin realce. Debe tenerse en cuenta que la lesión captante no debe ser la sintomática. También puede confirmarse la diseminación en tiempo con la aparición de nuevas lesiones en T2 o con contraste en sucesivas resonancias, independientemente del tiempo transcurrido entre ambas [44].

Tabla 2. Criterios de RM McDonald 2010 para la demostración de diseminación en tiempo [44].

La diseminación en tiempo puede ser demostrada por:
1. Una nueva lesión en T2 y/o realizada con gadolinio en una RM de seguimiento, respecto a la neuroimagen basal, con independencia del tiempo transcurrido desde la RM basal.
2. Presencia simultánea de lesiones realizadas con gadolinio asintomáticas y lesiones no realizadas en cualquier momento

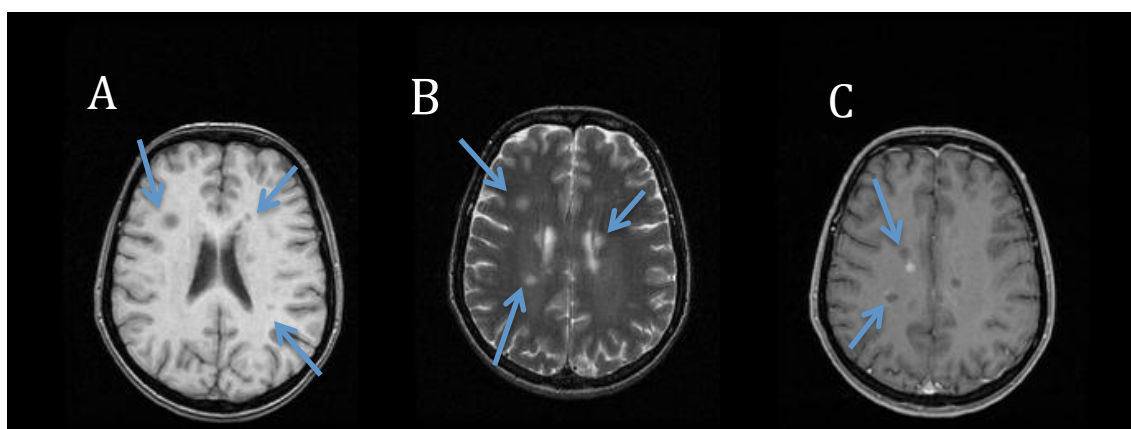


Figura 8. Imágenes de RM. A) Secuencia T1 con lesiones hipointensas (flechas) B) Secuencia T2 con lesiones hiperintensas (flechas). C) Secuencia T1 con administración de gadolinio, se observan varias lesiones con captación de contraste en varias fases (flechas). Imágenes pertenecientes al paciente N° 6.

Aunque el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) no ha sido incluido en los criterios diagnósticos de McDonald 2010, aportan un importante valor en el diagnóstico,

principalmente en aquellos caso en los que puedan surgir dudas [44,45].

- Síndrome Neurológico Aislado (CIS)

Esta categoría fue añadida en la última clasificación. Representa el debut clínico inicial de un paciente con síntomas típicos de un episodio desmielinizante. Se clasifica en este subtipo cuando todavía no cumple los criterios necesarios de una EMRR. Muchos estudios han demostrado que los pacientes con un CIS típico, especialmente aquellos que presentan lesiones en la resonancia, probablemente cumplirán todos los criterios de EMRR en el futuro y el tratamiento temprano ha sido efectivo en prevenir nuevos brotes [46,47].

- Síndrome Radiológico Aislado (RIS)

Con el auge de la resonancia magnética en muchas patologías, se ha podido descubrir la presencia de lesiones sugestivas de EM en pacientes sin clínica previa de esta enfermedad. La primera vez que se acuñó este término fue en 2009 y desde 2010 aparece en la nueva clasificación. Los criterios que se requieren para ser consideradas es que las lesiones sean ovoideas, bien circunscritas, no consistentes con patología vascular y deben cumplir tres de los cuatro criterios de Barkhof: una lesión captante de gadolinio o al menos nueve lesiones en T2, una lesión yuxtacortical, una infratentorial y tres periventriculares. Estas lesiones no deben explicarse por otra causa y los hallazgos deben ser incidentales, es decir que no debe haber historia de síntomas neurológicos sugestivos y las lesiones no deben haber desencadenado alteración funcional [44,45].

- EM Primaria Progresiva

Esta forma describe a aquellos paciente con un progresivo deterioro de su estado neurológico a lo largo del tiempo desde el inicio de la enfermedad. Se presentan con

mayor frecuencia como una mielopatía progresiva y a veces además con un síndrome cerebeloso progresivo. En los criterios de McDonald 2010 se requiere al menos un año de evidencia de progresión neurológica y al menos dos de los siguientes ítems: evidencia de diseminación en espacio en el cerebro o en la médula espinal o presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el estudio de LCR [44,45].

- EM Secundaria Progresiva

Se define como la progresión gradual de la enfermedad tras un periodo inicial remitente-recidivante. Ocurre en más del 40% de los pacientes tras 20 años de enfermedad. El punto de transición es difícil de determinar y habitualmente se reconoce retrospectivamente [44,45].

Tabla 3. Criterios McDonald 2010 para el diagnóstico de EM.

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE EM
Al menos dos brotes ^(a) , evidencia clínica objetiva de al menos dos lesiones o evidencia clínica objetiva de una lesión e historia objetiva y razonable de un ataque previo ^(b)	Nada ^(c)
Al menos dos brotes ^(a) , y evidencia clínica objetiva de una lesión	La diseminación en espacio debe ser demostrada por: Más de una lesión en T2 en al menos dos de las 4 localizaciones típicas de EM del SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) o esperar la aparición de un nuevo brote ^(a) que implique un área diferente del SNC
Un brote ^(a) , evidencia clínica de al menos dos lesiones	La diseminación en tiempo debe ser demostrada por: Presencia simultánea de lesiones realizadas con gadolinio asintomáticas y lesiones no realizadas en cualquier momento; o aparición de nuevas lesiones en T2 o realizadas con gadolinio en una RM posterior, independientemente del tiempo transcurrido en referencia a la imagen basal; o esperar la aparición de un segundo brote ^(a)
Un brote ^(a) , evidencia clínica de una lesión (síndrome neurológico aislado)	La diseminación en tiempo y espacio debe ser demostrada por: Espacio: Al menos una lesión en T2 en al menos dos de las 4 localizaciones típicas de EM del SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) ^(d) o esperar la aparición de un nuevo brote ^(a) que implique un área diferente del SNC Tiempo: Presencia simultánea de lesiones realizadas con gadolinio asintomáticas y lesiones no realizadas en cualquier momento; o aparición de nuevas lesiones en T2 o realizadas con gadolinio en una RM posterior, independientemente del tiempo transcurrido en referencia a la imagen basal; o esperar la aparición de un segundo brote ^(a)

PRESENTACIÓN CLÍNICA (Continuación)	DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM
<p>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de esclerosis múltiple</p>	<p>1 año de progresión de los síntomas (determinado retrospectiva o prospectivamente) con dos de los siguientes criterios:</p> <p>Evidencia de diseminación en espacio con al menos una lesión en T2 en al menos dos de las regiones típicas de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) ^(d)</p> <p>Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basada en la presencia de al menos dos lesiones medulares en T2.</p> <p>LCR compatible (evidencia de BOC y/o índice elevado de inmunoglobulina G</p>
<p>Si se cumplen los criterios y no existe una explicación mejor para la presentación clínica, el diagnóstico es “esclerosis múltiple”. Si hay sospecha, pero no se cumplen completamente los criterios, el diagnóstico es “esclerosis múltiple posible”. Si otra explicación mejor aparece durante el proceso, debe realizarse el diagnóstico de “No esclerosis múltiple”.</p> <p>^(a)Un brotes es definido por un evento típico de desmielinización inflamatoria en el sistema nervioso reportado por el paciente o evidenciado objetivamente, actual o previo, y con una duración mínima de 24 horas, en ausencia de fiebre y/o infección. Debe ser documentado por un examen neurológico actual, pero pueden existir eventos previos típicos sin evidencia actual que pueden usarse como evidencia razonable para un brote anterior. Antes de dar un diagnóstico definitivo, al menos un brote debe ser documentado con un examen neurológico.</p> <p>^(b)El diagnóstico mediante dos brotes con evidencia clínica es más seguro.</p> <p>^(c)Aunque en el primer caso, no son necesarias más pruebas, es deseable que el diagnóstico se base en una prueba de imagen que cumpla los criterios. Si la RM o el estudio del LCR fueran negativos, se deben extremar las precauciones antes de dar el diagnóstico y se deben considerar otros diagnósticos alternativos. No debe existir una mejor explicación para la clínica y debe existir una evidencia objetiva que soporte el diagnóstico.</p> <p>^(d)Las lesiones realizadas con gadolinio no son necesarias. Las lesiones sintomáticas no deben considerarse si es un síndrome medular o de troncoencéfalo (TE)</p>	

Formas Evolutivas de EM

La clasificación de los subtipos de esclerosis múltiple ha sufrido recientemente un cambio con la introducción por Lublin et al. de las formas evolutivas. De forma general, se han clasificado en formas remitentes o progresivas en función de el predominio de la progresión o las remisiones. Sin embargo, esta clasificación se hacía en base a criterios subjetivos de expertos y carecían de soporte biológico. En la última clasificación se añaden el síndrome neurológico aislado y el síndrome radiológico aislado a las ya presentas formas progresivas y remitentes-recidivantes. Posteriormente, se han introducido en la clasificación la valoración de actividad y progresión de la enfermedad:

- **Actividad:** se recomienda al menos una valoración anual desde el punto de vista clínico (brotes) y con neuroimagen (nuevas lesiones o lesiones captantes de gadolinio)
- **Progresión:** anualmente debe valorarse cambios en estado clínico, progresión, independientemente de brotes. Se ha considerado un empeoramiento sostenido o confirmado a aquel cambio en la escala de discapacidad EDSS (Expanded Disability Status Scale) que se mantiene durante 3-6 meses.

Atendiendo a estas formas evolutivas y con la introducción de estos conceptos, encontramos las siguientes formas evolutivas:

- **Síndrome Neurológico Aislado**
 - Activa
 - No activa
- **Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante**
 - Activa
 - No activa

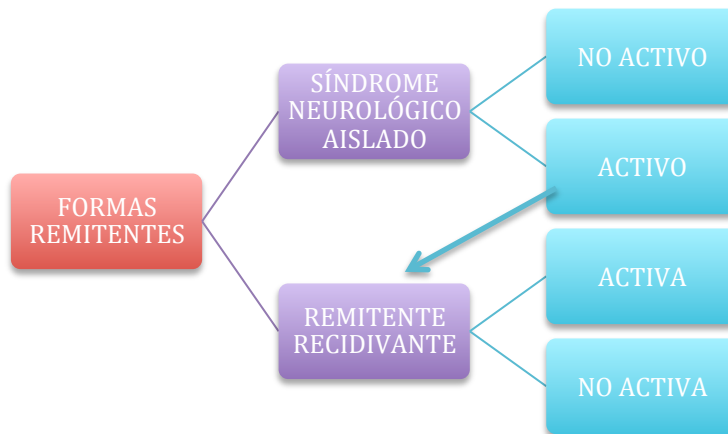


Figura 9. Formas Evolutivas Remitentes (Nueva Clasificación 2013) [48]

- Formas progresivas (tanto primarias como secundarias)
 - Activa y con progresión
 - Activa pero sin progresión
 - No activa pero con progresión
 - No activa y sin progresión (enfermedad estable) [48]



Figura 10. Formas Evolutivas Progresiva (Nueva Clasificación 2013) [48]

1.6. TRATAMIENTO

En la actualidad existen tres áreas bien diferenciadas en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple:

- Tratamiento modificador del curso evolutivo de la enfermedad
- Tratamiento de los brotes
- Tratamiento sintomático

El tratamiento de la enfermedad ha sufrido un cambio radical en los últimos 20 años, cuando apareció el primer fármaco, el interferón beta (IFNB), capaz de reducir la frecuencia de las recaídas y disminuir la actividad en resonancia magnética. Posteriormente han ido apareciendo otras formulaciones del interferón (INFB 1b, INFB 1a subcutáneo e intramuscular) y otros fármacos como el acetato de glatiramero (AG). Más adelante se aprobaron otros tratamientos como la mitoxantrona, el natalizumab y el fingolimod. Y en este último año, otros tres fármacos han salido al mercado: teriflunomida, alemtuzumab y dimetilfumarato. Además también se encuentran finalizado las fases de investigación de otros productos como daclizumab, ocrelizumab u ofatumumab. Igualmente están en desarrollo terapias avanzadas como la terapia celular con células mesenquimales [49].

1.6.1. Tratamiento modificador del curso evolutivo de la EM

- EM Remitente-Recidivante

Todos los medicamentos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para esta indicación poseen recomendación de clase A basada en ensayos clínicos de tipo I.

INFB y AG. Los fármacos comercializados en este grupo son: INFB 1b (Betaferon ®), INFB 1a intramuscular (Avonex ®), INFB 1a subcutáneo (Rebif ®) y acetato de

glatiramero (Copaxone ®). Son considerados de primera línea y herramienta fundamental en la terapéutica de la enfermedad desde su aprobación. Todos ellos han demostrado una reducción modesta pero significativa del número de recaídas [50].

NATALIZUMAB. Comercializado como Tysabri ®. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad alfa de la integrina 4, molécula de adhesión expresada en la superficie de todos los leucocitos, a excepción de los neutrófilos [51]. Demostró una eficacia marcada en la prevención de recaídas y en prevención de la discapacidad en sus ensayos pivotaes [52]. Como efecto adverso principal presenta el riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) por lo que su uso ha sido restringido a segunda línea, en pacientes en los que el INFB o AG han mostrado ineficacia o han generado intolerancia, a excepción de las formas de inicio agresivo con evidencia de actividad inflamatoria y deterioro rápido de la función neurológica [53].

FINGOLIMOD. Comercializado bajo el nombre de Gilenya ®. Actúa bloqueando los receptores de esfingosina 1-fosfato. De esta manera impide que los linfocitos migren al sistema nervioso y quedan retenidos en los nódulos linfáticos. Como efectos secundarios se recogen la bradicardia, el bloqueo auriculo-ventricular, la disminución del número de linfocitos en sangre periférica, elevación de transaminasas o el edema macular. Dados los efectos cardiacos, es mandatorio administrar la primera dosis en un centro hospitalario, seguido de una monitorización cardiaca durante al menos 6 horas. Fue aprobado tras los resultados de los ensayos clínicos FREEDOMS y TRANSFORM en los que se demostró una reducción significativa de las recaídas y de la actividad en RM, incluido el volumen cerebral [54].

TERIFLUNOMIDA. Comercializada como Aubagio ®. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima dihidro-orotato-deshidrogenasa que participa en la síntesis de primidina de los ácidos nucleicos. A través de esta inhibición, la síntesis de linfocitos B se ve afectada y con ella la cascada inflamatoria. Es el metabolito activo de la Leflunomida, usada con anterioridad en el campo de la Reumatología. Su aprobación

se basó en el estudio TEMSO que demostró una reducción en el número de recaídas junto a una disminución en la discapacidad y mejores resultados en resonancia magnética. Estos resultados fueron confirmados posteriormente en el estudio TOWER [55].

DEMETILFUMARATO. Comercializado bajo el nombre de Tecfidera ®. Su mecanismo de acción no es conocido completamente y se basa en la activación de la vía del factor nuclear (eritrhoyd-derived 2)-like 2, participante en la respuesta celular al estrés oxidativo. Basándose en este mecanismo se le suponen efectos protectores en la neuronas y capacidad para modular la respuesta inmune. Su aprobación fue en base a los estudios DEFINE y CONFIRM que demostraron una reducción del número de brotes y de la actividad en RM. Sus principales efectos secundarios son el flushing y alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y diarrea) [56].

ALEMTUZUMAB. Conocido como Lemtrada ®. Es un anticuerpo monoclonal anti-CD 52, disminuyendo así el número de monocitos y linfocito B y T. De esta manera provoca cambios duraderos en la respuesta inmune y en la patogenia inflamatoria de la EM. Fue aprobado tras los estudios CARE-MS 1 y CARE-MS 2 con una reducción importante de las recaídas y la actividad en RM. Tiene importantes efectos secundarios como es la púrpura trombocitopénica, la tiroiditis autoinmune o el riesgo de neoplasias e infecciones oportunistas [57].

OTROS FÁRMACOS: MITOXANTRONA, AZATRIOPINA. Ambos fármacos aprobados en España pero en desuso debido a la aparición de las nuevas terapias en los últimos años. Ambos son inmunosupresores con un perfil de efectos adversos complejos.

- Síndrome Neurológico Aislado

El episodio desmielinizante único o aislado ha sido objeto de varios estudios con distintas preparaciones de IFNB, así como de AG. Todos ellos demostraron que el uso temprano de IFNB o AG retrasa significativamente la conversión a EM confirmada, tanto por la clínica como por nuevas imágenes en RM. Por esta razón, cualquiera de los medicamentos de primera línea (IFNB o AG) puede ser usado.

Respecto a qué pacientes tratar, aquellos paciente con más riesgo de evolución desfavorable (recaídas o deterioro neurológico) serán los que más se pueden beneficiar del tratamiento [58].

- EM Secundaria Progresiva

Esta es la forma evolutiva de la EM remitente recidivante con un curso de deterioro lento y creciente de la función neurológica sin brotes concomitantes.

Con IFNB 1b se realizaron dos estudios con resultados diferentes, uno, en el que se observó un disminución de brotes y una mejoría en la discapacidad acumulada, y el otro que no obtuvo resultados sobre discapacidad [59]. Más adelante se realizó otro estudio con EMSP con brotes con mejoría en la disminución de brotes y la discapacidad asociada a estos [60]. Tras estos dos ensayos, la EMA aprobó usar este fármaco en la forma secundaria progresiva asociada a brotes.

También se realizaron estudios con Mitoxantrona en la forma asociada a brotes, con resultado favorable para disminuir la frecuencia de brotes y reducir la progresión. Sin embargo su toxicidad ha hecho que el fármaco esté en desuso.

En la actualidad, están pendiente de publicarse los resultados de ensayos clínicos en esta forma con otros fármacos (Natalizumab, Siponimod) [58].

- EM Primaria Progresiva

Ninguno de los ensayos realizados hasta la actualidad en esta forma de EM ha demostrado eficacia en la progresión de la enfermedad. De momento, no se recomienda el uso de ninguno de los fármacos disponibles en el mercado [58].

Tabla 4. Resumen de las recomendaciones de tratamiento según la forma clínica de EM (Guía Oficial de la Sociedad Española de Neurología 2014) [58]

FORMA CLÍNICA			TRATAMIENTO RECOMENDADO
Síndrome Clínico Aislado			IFNB 1b sc, 1a im, 1a sc y AG
Esclerosis	Múltiple	Remitente	Tratamiento Inicial: IFNB 1b sc, 1a im, 1a sc, AG, Dimetilfumarato y Teriflunomida. Inicio Agresivo: Fingolimod o Natalizumab. Ineficacia tratamiento inicial: Fingolimod, Natalizumab, Mitoxantrona, Alemtuzumab
Esclerosis	Múltiple	Secundaria	IFNB 1b sc, 1a sc, Mitoxantrona
Progresiva (EMSP) con brotes			
Esclerosis	Múltiple	Secundaria	No hay evidencia de tratamiento eficaz
Progresiva (EMSP) sin brotes			
Esclerosis	Múltiple	Primaria	No hay evidencia de tratamiento eficaz
Progresiva (EMPP)			

1.6.2. Tratamiento de los brotes

El brote es un concepto clínico definido por la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica de duración mínima de 24 horas, o bien un deterioro

significativo de síntomas neurológicos preexistentes, que hubieran estado estables o ausente durante al menos 30 días en ausencia de fiebre o infección.

No está claramente establecido qué tipo de brotes, y en que momento se deben tratar, pero de modo global se recomienda tratar, lo más precozmente posible tras el inicio de los síntomas, aquellos brotes que produzcan alguna discapacidad o que repercutan en la calidad de vida de los pacientes [61].

La expresión del brote es expresión de una o varias lesiones en el sistema nervioso central secundarias al proceso inflamatoria. De ahí que el tratamiento se dirija a mitigar dicho proceso mediante fármacos antiinflamatorios.

CORTICOIDES. No está claramente definido cuál es la dosis y duración del tratamiento óptimo, pero se ha convenido como adecuada la dosis de metilprednisolona 1 gramo al día durante 3-5 días, disuelta en 250 centímetros cúbicos de suero fisiológico, durante 1-3 horas, seguida o no de prednisona oral a dosis decreciente. La misma dosis se puede ofrecer por vía oral [62]. Si al retirar los corticoides, reaparecen los síntomas se puede volver a repetir una nueva dosis similar a la anterior.

PLASMAFÉRESIS. El brotes graves que no responden a pulsos de metilprednisolona se ha postulado la utilización de esta técnica.

1.6.3. Tratamiento sintomático

El manejo de pacientes de esclerosis múltiple debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar que no solo se ocupe de aplicar los tratamientos modificadores de la enfermedad, sino también de tratar todos aquellos síntomas que el paciente presenta, como espasticidad, dolor, urgencias urinaria, depresión, etc.

El tratamiento sintomático, no es menos importante que los otros tratamientos, mejora el día a día y las actividades diarias del paciente.

Espasticidad. Uno de los síntomas más frecuentes e invalidantes de la enfermedad. Es importante el tratamiento rehabilitador y fisioterápico que puede aplicarse sólo en tratamiento combinado con fármacos [63].

- Baclofeno. Fármaco gabaérgico con efecto relajante muscular. La administración se debe iniciar de forma gradual y ajustar individualmente. Los efectos secundarios más importantes son la somnolencia y el mareo. Este fármaco puede ser usado con administración intratecal en espasticidad refractaria [63].
- Tizanidina. Agonista alfa2-adrenérgico con reducción en el tono muscular. Los principales efectos secundarios son hipotensión arterial, somnolencia, mareos y hepatotoxicidad [63].
- Benzodiacepinas. Gabaérgicos que actúan disminuyendo los reflejos mono y polisinápticos de la medula espinal. Por su efecto sedante, especialmente indicado en los espasmos nocturnos. El más usado es el Diazepam. Su principal efecto secundario es que es depresor del SNC [63].
- Nabiximoles (cannabinoides). Elaborado a partir de Cannabis sativa, es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, y con efectos antiespásticos. El tratamiento se debe iniciar de forma gradual. Los efectos secundarios más importantes son mareo, diarrea, fatiga, náuseas, cefalea y somnolencia [63].
- Toxina Botulínica. Bloquea la liberación de acetilcolina en las terminaciones presinápticas en la unión neuromuscular. En casos de espasticidad focal. El efecto comienza a las 72 horas, con un máximo a las cuatro semanas y dura alrededor de 3 meses [63].

Fatiga. Presenta una prevalencia cercana al 75-80% entre los pacientes de EM. Muy limitante en la vida diaria.

- Amantadina. Agente antiviral con efecto estimulante sobre el SNC gracias a su acción sobre los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico y glutamatérgico. Produce una mejora leve y transitoria. Sus principales efectos secundarios son la hiperactividad, insomnio, alucinaciones y edemas [64].

- Modafinilo. Mecanismo de acción no bien establecido. Puede mejorar la fatiga en quienes presentan hipersomnia asociada. Entre los efectos secundarios se describen, cefalea, reacciones cutáneas e insomnio [64].

Depresión. El tratamiento incluye fármacos, psicoterapia o la combinación de ambos. En cuanto al tratamiento farmacológico, en general, los antidepresivos tricíclicos son peor tolerados que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), lo que apoya que estos últimos sean los de primera elección. El citalopram y escitalopram (ambos ISRS) pueden ser especialmente útiles en pacientes polimedicados. La mirtazapina puede ser útil para el tratamiento del insomnio por su efecto sedante. El tratamiento antidepresivo debe mantenerse, al menos, 6 meses tras haber conseguido la remisión de los síntomas, con fin de evitar recaídas [65].

2. ALTERACIONES VISUALES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. NEURITIS ÓPTICA

El sistema visual se ha convertido actualmente en un modelo de estudio de neurodegeneración y neuroprotección. La manifestación más frecuente es la neuritis óptica aunque pueden encontrarse otras alteraciones visuales.

2.1. MANIFESTACIONES DE LA VÍA VISUAL AFERENTE. NEURITIS ÓPTICA.

La neuritis óptica aparece como primera manifestación hasta en el 20% de los pacientes y en el transcurso de la enfermedad se presenta en al menos la mitad de los afectados [66].

El riesgo de desarrollar una EM tras un primer episodio de NO puede predecirse con el número de lesiones (mayores de 3 mm de tamaño) una resonancia magnética basal. Si no existen lesiones, el riesgo de desarrollar una EM en los siguientes 15 años es del

25%. Si presenta una lesión, este riesgo se incrementa al 60% y si existen tres o más, aumenta hasta al 78%. El riesgo global sin tener en cuenta la RM es de aproximadamente un 50% [32].

El tratamiento con metilprednisolona intravenosa durante tres días ha demostrado acelerar la recuperación de la agudeza visual y retrasa el inicio de una EM clínicamente definida. Otros tratamientos usados son los corticoides orales, la hormona adrenocorticotropica (ACTH) o la inmunoglobulinas intravenosas [35].

Otras manifestaciones menos usuales son:

- Neuritis quiasmática. Es una variante la neuritis óptica. El comportamiento clínico es similar aunque el defecto visual es diferente. En este caso, los defectos son bitemporales y el dolor es menor. En la resonancia puede encontrarse captación de contraste en el quiasma
- Alucinaciones visuales. Son muy raras. Pueden ser debidas a crisis epilépticas del lóbulo occipital y más frecuentemente asociadas a baja visión en el contexto de un síndrome de Charles-Bonnet.
- Fenómeno de Pulfrich. Es una ilusión en la cual los objetos aparecen moviéndose en diferentes trayectorias. Se debe a una asimetría en las velocidades de conducción de ambos nervios [32].

2.2. MANIFESTACIONES DE LA VÍA VISUAL EFERENTE

Los trayectos intraaxiales de los pares craneales oculomotores, así como las vías que los conectan entre sí o con otros núcleos se afectan con frecuencia en la EM, dando lugar a nistagmo, opsoclonus, flúter ocular, etc. [36].

La oftalmopeljía internuclear (OIN) (parálisis o limitación de la aducción de un ojo con nistagmo del otro que abduce) es causa por la disrupción entre las neuronas de la formación reticular pontina paramediana y las neuronas eefectoras del núcleo oculomotor, en el fascículo longitudinal medial. Los síntomas de una OIN puede ponerse de manifestó únicamente con movimientos de la mirada manteniendo la cabeza

quieta. Esta situación puede provocar problemas visuales como oscilopsia o diplopía mientras se camina o conduce.

El síndrome de WEBINO (Wall-eyed bilateral INO) consistente en una OIN bilateral con paresia bilateral de la aducción puede aparecer generando discapacidad importante. Puede tratarse con toxina botulínica o cirugía.

El fenómeno de Uthoff (empeoramiento de los síntomas por calor, debido a un entecimiento de la conducción axonal) puede empeorar la OIN y otras manifestaciones de la EM.

Lesiones a nivel nuclear o fascicular pueden provocar diplopía. Los nervios oculomotores pueden alterarse, principalmente el VI par craneal. Menos frecuente son las lesiones bilaterales que pueden provocar un síndrome del uno y medio [35,36].

El nistagmo pendular adquirido, que determina oscilaciones en la posición primaria de la mirada, suele producir oscilopsia y es el que más dificulta la visión [36].

3. EL NERVIÓ ÓPTICO COMO MODELO DE ESTUDIO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El sistema visual es una parte del sistema nervioso central frecuentemente afectada en la esclerosis múltiple. Su accesibilidad a test funcionales y estructurales ha permitido que se convierta en un modelo para estudiar la patogenia de la enfermedad y los nuevos tratamientos [66].

Los síntomas visuales son el resultado de diferentes procesos, incluyendo inflamación, desmielinización y degeneración axonal en las vías visuales aferentes. (retina, nervio óptico, quiasma y trastos). En los últimos años, se ha reconocido que la pérdida neuronal y axonal contribuyen en gran medida a la discapacidad en EM. El desarrollo de técnicas no invasivas como la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha permitido identificar la pérdida axonal en la vía visual anterior. Como resultado de estos estudios con OCT, se ha desarrollado un modelo de estructura-función en EM para el estudio de

la patogenia de la enfermedad y probar tanto las nuevas terapias como las ya establecidas [31].

La OCT es una técnica no invasiva que permiten medir de forma precisa la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), estructura que contiene axones de las células ganglionares procedentes del nervio óptico, quiasma y cintillas ópticas. Dentro de la retina los axones no están mielinizados, por lo que esta estructura resulta ideal para monitorizar la neurodegeneración y el efecto de agentes neuroprotectores. Por otro lado, la mácula contiene una gran proporción de células ganglionares (alrededor de un 34% del volumen macular total).

La aplicación de nuevas técnicas de imagen ha llevado sólo a modestos logros en la correlación de estos datos con la discapacidad de los pacientes. Por ello, los nuevos ensayos clínicos de EM han incorporado la OCT como resultados exploratorias con la intención de acumular conocimiento sobre la relación entre los cambios en la estructura retiniana y la función visual de los pacientes [67].

3.1. LA NEURITIS ÓPTICA COMO MODELO ESPECÍFICO DE PÉRDIDA AXONAL. PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Desde que se usó el primer oftalmoscopio para visualizar el nervio óptico en 1851 por Helmholtz [68], se han desarrollado diferentes aparatos y técnicas para poder estudiar los axones que conforman el nervio óptico. Recientemente, el desarrollo de la OCT han permitido estudiar la estructura de la retina con objetividad. Estas medidas han sido relacionadas de forma fiable con la función visual y parecen que siguen un curso paralelo a los cambios patológicos que ocurren en el cerebro de los pacientes con EM.

Dado que la vía visual anterior se afecta en casi todos los pacientes a lo largo del curso de la enfermedad (hasta un 70%, presentan alguna vez una neuritis óptica), ésta puede ser usada como medida del proceso patogénico.

Durante la fase aguda de una neuritis óptica pueden usarse diferentes técnicas como la agudeza visual, potenciales evocados con campimetrías para valorarla clínicamente. En técnicas de RM, podemos encontrar una captación de contraste en el nervio óptico,

confirmando la ruptura de la barrera hematoencefálica. Estas mismas técnicas de RM han permitido observar una disminución del calibre del nervio óptico tras un episodio inflamatorio agudo. Las técnicas de imagen retiniana también han aportado gran conocimiento sobre los cambios en la estructura de la retina que reflejan las alteraciones en la función visual.

En 1999 se publicó el primer estudio de OCT aplicado a la EM demostrando una reducción de la CFNR de pacientes con NO previa respecto a sujetos sanos y el ojo no afectado del mismo paciente. Posteriormente, diferentes estudios han ido demostrando esta afectación en la CFNR en pacientes con EM y síndrome neurológico aislado. También se ha demostrado que el adelgazamiento de la CFNR se relaciona con los cambios en la escala EDSS [69].

En los últimos años, se está demostrando que el grosor de la CFNR se correlaciona con la atrofia cerebral cuando se mide mediante la fracción de parénquima cerebral. Esto hace que el ojo pueda ser un modelo apropiado para estudiar los mecanismos de neurodegeneración e incluso puede servir para detectar la neuroprotección en EM. De esta manera, la severidad del daño directo sobre la retina se relaciona clínicamente con la disfunción visual y con la severidad de la atrofia [70].

Otros estudios muestran que no solo se correlaciona la disfunción visual con el adelgazamiento del CFNR en un punto, sino que también se observa una disminución progresiva durante el curso de la enfermedad, incluso en aquellos ojos que no han sufrido previamente una neuritis óptica [71].

El desarrollo de la tecnología con segmentación automática y polarimetría laser han permitido la aparición de nuevos biomarcadores de la enfermedad como el grosor de la capa de las células ganglionares o el análisis de la mácula [66]. La capa de células ganglionares, así como la CFNR, son usadas como marcador de la enfermedad y actualmente, ambas medidas son incluidas en los ensayos clínicos. Algunos estudios han confirmado que pacientes con actividad clínica o radiológica presenta un adelgazamiento más acelerado de la capa ganglionar [72]. Sin embargo, no ha habido estudios que relacionen el grosor de esta capa con los volúmenes de las diferentes estructuras cerebrales. Sin embargo, un estudio reciente, pone de manifiesto la relación

entre esta capa y la CFNR con la atrofia cerebral a largo plazo, así como con la evolución clínica de los pacientes [73].

4. TÉCNICAS DE ESTUDIO DEL NERVIÓ ÓPTICO

4.1. RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética del nervio óptico no es una técnica de rutina en la neuritis óptica pero puede ser de utilidad para excluir otros diagnósticos alternativos en casos dudosos o atípicos. Sus principales desventajas son el pequeño tamaño, la movilidad, la grasa y el líquido cefalorraquídeo que lo rodea y, la presencia del canal óseo y la cavidad nasal. Por ello, se han desarrollado técnicas encaminadas a suprimir la grasa o el LCR y métodos de adquisición en 3D para poder obtener una imagen de alta resolución.

Una de las ventajas de la RM es que puede detectar cambios patológicos a lo largo del tiempo como pueden ser la inflamación, la degeneración axonal o la ruptura de la barrera hematoencefálica.

- Imágenes convencionales ponderadas en T2

En la neuritis óptica se produce un aumento de señal dentro del nervio óptico en esta secuencia. La grasa que le rodea puede aparecer también hiperintensa haciendo que se difícil detectar claramente la lesión del nervio óptico. Por ello, se han desarrollado secuencias con supresión grasa como el STIR (short-tau inversión recovery) que es una técnica de inversión que anula la señal de la grasa de la órbita [74]. En un estudio, este método detectó la lesión en el 84% de los pacientes con NO sintomática y en el 20% de las asintomáticas. Se asoció una peor recuperación a lesiones más grandes [75].

La secuencia fsFSE (fat suppressed fast spin echo), también de supresión grasa, reduce el tiempo de adquisición respecto a la previa y muestra imágenes de alta resolución que minimizan los efectos del volumen parcial. Para reducir el efecto del LCR, se han usado

técnicas FLAIR (fluid attenuated inversión recovery), siendo esta en combinación con una técnica de supresión grasa (SPIT-FLAIR) la que ha demostrado ser más sensible para detectar alteraciones del nervio óptico [75].

- Imágenes con contraste

En los estudios realizados con contraste (gadolinio) se ha demostrado un captación de éste en el nervio óptico de neuritis óptica aguda cuando se realizan técnicas de supresión grasa, spin echo, potenciadas en T1. Este realce se debe a la ruptura de la barrera hematoencefálica del nervio óptico en la fase aguda que deja pasar el contraste entre la células endoteliales de los capilares alrededor del nervio. Este hallazgo puede encontrarse en el 94% de las NO agudas y no se encuentra en nervios ópticos previamente afectados.

En algunos estudios se ha demostrado que la longitud de la lesión que realza con contraste en el nervio óptico se relaciona con la gravedad de la alteración visual en el momento inicial.

- Imágenes de atrofia del nervio óptico

La atrofia del nervio óptico puede ser el resultado de la desmielinización y de la pérdida axonal. Las técnicas de imagen se han desarrollado para permitir una medida de la atrofia del nervio óptico en vivo. Una técnica de supresión grasa y de LCR (sTE fFLAIR) desarrollado permite una clara diferenciación del nervio en su curso dentro de la cavidad orbitaria, donde puede visualizarse casi ortogonal al plano coronal lo que permite una medición del área del sección usando métodos semiautomáticos. Con esta técnica se demostró una disminución del calibre en los pacientes con NO unilateral. Además este grado de atrofia se relación con la duración de la enfermedad [76].

Otro estudio que incluyó el área del nervio óptico y el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina medida por OCT mostró una buena correlación entre ambos. Esta atrofia además se relacionaba con la agudeza visual [77,78].

- Imágenes por transferencia de magnetización

La técnica de transferencia de magnetización se basa en rápido intercambio de protones en el tejido. La magnitud de este efecto es lo que se llama ratio de transferencia magnética y es una medida indirecta de la estructura macromolecular (mielina) presente en el tejido. Este ratio es mayor en la sustancia blanca que en la gris y se encuentra reducido en las lesiones de EM.

Los estudios muestran que el ratio está significativamente reducido en los nervios afectados en comparación con aquellos no afectados o controles sanos. Sin embargo no en todos los estudios, este hecho se ha relacionado con la agudeza visual. Si parece haber una relación negativa entre las latencias de los potenciales evocados visuales sugiriendo que este ratio es, en parte, un indicador de la pérdida de mielina. También se ha sugerido que esta disminución del ratio, puede ser debida a la pérdida axonal ya que en los estudios aparece una buena relación entre el MTR y el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina [34].

- Imágenes por tensor de difusión

Las técnicas por tensor de difusión se basan en las propiedades de las moléculas del agua de difundir a través de los tejidos. En la sustancia blanca, los mecanismos de difusión son facilitados a lo largo de los tractos, mientras que son más lentos en dirección perpendicular al eje del tracto. La restricción en esta secuencia aparece cuando hay una interrupción de esta difusión entre los tejidos. Esta técnica resulta difícil en el nervio óptico debido a su movilidad. Sin embargo, se han realizado algunos estudios que ponen de manifiesto un aumento del coeficiente de difusión (ADC) del nervio óptico

en la neuritis ópticas crónicas pero no en las agudas. El ADC se ha asociado con la función visual y con la latencia y amplitud de los potenciales evocados visuales (PEV) [34].

4.2. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica se basa en la interferometría de la luz cercana al infrarrojo para construir una imagen de alta resolución de las capas de la retina. La más visible es la capa de fibras nerviosas que engloba tanto axones no mielinizados como tejido de soporte. Estos axones se originan de las células ganglionares de la retina y posteriormente continúan a través del nervio óptico, quiasma y cintillas ópticas (ya mielinizadas en estos trayectos) hasta los cuerpos geniculados laterales donde hacen sinapsis.

Las medidas de esta capa se obtienen del arco circular que forman a unos 3-4 mm del centro del disco óptico. En las neuritis ópticas agudas se encuentra engrosada traduciendo el edema del nervio óptico. El adelgazamiento de la capa pone de manifiesto la pérdida axonal [79].

La primera aplicación de esta tecnología aplicada a la EM fue descrita por Parisi et al. en 1999. En este estudio, que usaba la primera generación de OCT, fueron estudiados 14 pacientes con EM que se habían recuperado de una neuritis óptica previa. El grosor de la CFNR estaba reducida un 46% respecto a sujetos sanos ($p < 0,01$) y un 28% respecto al ojo contralateral (sin NO previa) del mismo paciente ($p < 0.01$). Incluso en aquellos ojos no afectados previamente había una reducción del 26% respecto a los sujetos sanos ($p < 0,01$) [80].

La validación como medida axonal de la OCT demostró que estas medidas se relacionan mejor que las amplitudes del potencial evocado P100 (medida de integridad y función axonal) [81]. Sin embargo una comparación con potenciales evocados demostró que estos últimos eran más sensibles para detectar cambios clínicos en las neuritis ópticas o subclínicos en el nervio óptico sin neuritis óptica previa [82].

El desarrollo de medidas validadas de función visual ha facilitado la búsqueda de un marcador de neurodegeneración en EM. Se ha usado el test de agudeza visual de bajo contraste para compararlo con la estructura retiniana en pacientes con EM, que previamente tenían afectada la vía visual. De esta manera, se puede decir que la baja agudeza visual es un predictor para encontrar alteraciones en la CFNR y por ello la OCT puede usarse con una aproximación no invasiva para monitorizar el curso de la enfermedad [83,84].

Un meta-análisis realizado revisó la relación entre la reducción de CFNR y los cambios en la escala de discapacidad (EDSS). Puntuaciones altas en la EDSS estaban asociadas a CFNR más finas con una correlación linear [69].

4.3. POTENCIALES EVOCADOS

- Potenciales evocados visuales

Los potenciales evocados visuales convencionales miden la respuesta cortical a la estimulación monocular en los treinta grados centrales del campo visual. En EM están característicamente retrasados con una amplitud normal, aunque en los primeros momentos e una NO pueden estar reducidos. El retraso de la onda con una morfología normal en una NO indican desmielinización [34,85,86]. La afectación de estos potenciales en el ojo no afectado es una evidencia de lesiones clínicamente silentes y pueden ayudar a la identificar la diseminación en el espacio e incluso ayudar en el diagnóstico de EM. Sin embargo, no fue incluido en los actuales criterios diagnósticos de McDonald, excepto para la forma primaria progresiva [34].

- Potenciales evocados visuales multifocales

Los potenciales evocados visuales multifocales se han desarrollado para examinar la conducción en aquellas partes del campo visual que los convencionales no llegaban a

estudiar. Usan un paradigma de estimulación sectorial con una pseudo-estimulación en otras zonas y se compara con el otro ojo y con controles normales en cada punto. La latencia y sus valores son similares a los de los PEV convencionales, pero en esta técnica el campo visual puede examinarse buscando anomalías en sectores concretos y compararse con otros métodos de evaluación [34].

4.4. ECOGRAFÍA ORBITARIA

En la neurosonología de la órbita suelen utilizarse transductores sectoriales de 2-3 megahertzios (MHz) y sondas lineales de 7,5 Mhz. Dado que los ultrasonidos tienen efectos mecánicos y térmicos, y pueden producir daños biológicos, diferentes organismos con la Food and Drug Administration (FDA) limitan la potencia máxima que se puede utilizar. Así, se recomienda reducir el tiempo del estudio en modo doppler y utilizar el nivel de potencia del ultrasonido según el principio conocido como ALARA (As Low As Reasonably Achievable).

La técnica se realiza en decúbito supino, con los ojos cerrados y relajados para evitar artefactos. Para obtener una visión longitudinal de la órbita, se coloca la sonda sobre el párpado superior, perpendicular al macizo facial. Para obtener una visión transversal, se sitúa la sonda sobre el párpado inferior, lo más paralelamente posible con respecto a la cara.

En los planos longitudinales, el nervio óptico se observa como una imagen anecoica que nace en el globo ocular y se extiende en trayecto rectilíneo hacia el ápex de la órbita. En el plano transversal, se visualiza una imagen anecoica redondeada, a unos milímetros de distancia del globo ocular. La medición del diámetro del nervio óptico es la más importante y puede hacerse en visión longitudinal y transversal. Los valores de normalidad varían entre 2.2 y 5.5 mm de media, siendo la medida más aceptada en torno a 3 – 3.5mm. Es imprescindible compararlas siempre con el nervio contralateral. Diferencias mayores de 0,5 o 0,75 mm se consideran anormales. El diámetro del nervio óptico disminuye con la edad, el glaucoma crónica y otras causas de atrofia [87].

En estudios realizados con ecografía del nervio óptico se obtuvieron diferencias entre el

diámetro del nervio óptico de pacientes con esclerosis múltiple y controles sanos, independientemente de si presentaron neuritis óptica aguda con anterioridad o no. Estos hallazgos traducen la pérdida axonal progresiva en el nervio óptico independientemente de la historia de neuritis óptica previa y son compatibles con los datos de la literatura respecto a la OCT. Por ello, puede ser considerada una técnica útil para monitorizar la pérdida axonal asociada a esclerosis múltiple, siendo una técnica sencilla, sensible y reproducible [88].

4.5. OTRAS TÉCNICAS

Otras técnicas usada en la valoración del nervio óptico son las referidas a la agudeza visual. Entre ellas, el test de bajo contraste (Sloan) es el más usado. Incluye tres niveles de contraste: 100% (alto contraste), 2,5% y 1,25% (el nivel más bajo). Se evalúa letra por letra y se puntúa cada letra identificada correctamente [31].

5. ATROFIA CEREBRAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La atrofia cerebral es el resultado de la pérdida de tejido, que incluye neuronas y glía, que se mide como reducción de volumen cerebral total o local. El uso de la resonancia magnética y otras técnicas de imagen han demostrado que la atrofia cerebral ocurre en individuos normales que envejecen pero está acelerada en la EM y otras enfermedades neurodegenerativas. La tasa anual de pérdida de volumen cerebral varía entre 0.5-1.35% por año en pacientes con EM remitente recidivante comparada con el deterioro normal para sujetos sanos emparejados por edad que varía entre el 0.1 y el 0.3% [89].

Los cambios en la pérdida de volumen cerebral en la EM pueden producirse principalmente por dos mecanismos:

1. cambios en el grado de edema cerebral; lo que está claramente asociado con la inflamación
2. pérdida de tejido (p. ej. mielina, axones y posiblemente también astrocitos) o regeneración (p. ej. remielinización) [90].

La atrofia en la EM refleja el daño irreversible, incluida la pérdida axonal y la neurodegeneración resultado de los procesos fisiopatológicos que ocurren en la enfermedad y subyacen a la progresiva discapacidad de estos pacientes. Los estudios han demostrado que esta atrofia cerebral comienza muy pronto en el curso de la enfermedad, incluso en síndrome neurológico aislado. Mientras que algunos estudios sugieren que esta pérdida de volumen puede variar con el curso de la enfermedad, la tasa es similar cuando la tasa se refiere desde el inicio de la enfermedad [91]. Se relaciona muy bien con el nivel de discapacidad y puede ser usado como predictor de la futura discapacidad.

La atrofia cerebral es común en la EM, y aunque aparece desde el inicio, está presente en todos los estadios de la enfermedad. Estudios actuales que evalúan la relación entre la pérdida de volumen cerebral, la discapacidad, el deterioro cognitivo y otras medidas relevantes pueden indicar que la pérdida de volumen cerebral es un buen parámetro pronóstico de la progresión de la enfermedad.

La pérdida de volumen es consecuencia del daño difuso tanto en sustancia blanca como en sustancia gris. Comparativamente con el análisis volumétrico global cerebral o selectivo, el análisis selectivo de la sustancia gris se correlaciona mejor con el grado de discapacidad y con la presencia de alteraciones neurocognitivas en estos pacientes.

Un gran número de estudios ponen de manifiesto que tanto la pérdida de volumen global con la medidas selectivas se relacionan con la progresión de la discapacidad en EM y puede usarse como marcador pronóstico. La atrofia global y la pérdida de volumen de sustancia gris es mayor en pacientes con síndrome neurológico aislado que desarrollan una EM que aquellos que no, y también en aquellas EM establecidas que progresión de discapacidad que aquellas que se mantienen estables. Recientemente, se ha demostrado que la discapacidad a largo plazo se ha asociado independientemente con la pérdida de volumen en la médula espinal y con la carga lesional en T2 y menos consistentemente, con la pérdida de volumen de sustancia gris [91].

Otros estudios longitudinales han relacionado que la pérdida de volumen en etapas tempranas predice la progresión de la discapacidad a lo largo del tiempo. De esta manera los pacientes que experimentan progresión de la enfermedad, también presentan

mayor disminución del volumen cerebral en ese tiempo que aquellos que se mantienen estable [92].

Muchos trabajos han mostrado una correlación entre la pérdida de volumen cerebral y el deterioro cognitivo. La pérdida temprana de volumen puede ser un predictor para cambios cognitivos a largo plazo. La atrofia de la sustancia gris se ha asociado fuertemente con el deterioro cognitivo, y el daño en el tejido de la sustancia gris con la predicción de futuro deterioro cognitivo. Por otro lado, cambios en lugares concretos se asocia con alteraciones específicas, incluyendo el volumen hipocampal con la codificación de la memoria pero no con el procesamiento de la información, o la disminución del volumen neocortical con peores resultados en los test cognitivos. Sin embargo, la importancia de la sustancia blanca no debe pasarse por alto, ya que el daño en estas estructuras provoca una disrupción en los circuitos, causando también deterioro cognitivo [91].

6. TÉCNICAS DE VALORACIÓN DE LA ATROFIA CEREBRAL

Como se ha mencionado, la atrofia del SNC es un importante hito en la evolución a largo plazo de la esclerosis múltiple. Sin embargo, el hecho de que esta aparece desde fases tempranas de la enfermedad solo ha podido determinarse a raíz del desarrollo de técnicas de análisis de imagen con resonancia magnética.

6.1. MÉTODOS MANUALES

Una medida de atrofia subjetiva en una escala ordinal visual puede ser una aproximación semi-cuantitativa sin necesidad de software o equipos especializados. Sin embargo, la sensibilidad es muy limitada y no es útil para detectar cambios a lo largo del tiempo.

Algunos software de análisis de imagen permiten herramientas de medición de estructuras manualmente que puede ser usadas, sin embargo, este tipo de técnicas consumen mucho tiempo y poseen mucha variabilidad interobservador [93].

6.2. METODOS SEMI-AUTOMÁTICOS Y AUTOMÁTICOS DE ESTIMACIÓN

Estos métodos ofrecen una medida más rápida y reproducible de atrofia. Estos métodos suelen usarse para calcular el volumen de los ventrículos lateral, el volumen de LCR, los volúmenes parciales o totales cerebrales, cambios de volumen y diferencias entre grupos de pacientes.

- Técnicas de segmentación

Estas técnicas suelen contemplar dos pasos: la separación de tejido cerebral del LCR y resto de estructuras y la separación del tejido de otras estructuras craneales, que pueden realizarse en muchos caso de delineación manual. Pero para reducir la interacción manual y la variabilidad de medidas, estos pasos han sido automatizados usando una gran variedad de algoritmos.

Diferentes estudios han comparado directamente los métodos semi-automáticos con los automático confirmando los beneficios de las medidas automáticas debido a su alta reproducibilidad, ya que los valores son prácticamente indistinguibles.

Algo importante a tener en cuenta en estas medidas es si los valores de atrofia están en relación con el tamaño de la estructura en volumen absoluto o en volumen normalizado por el tamaño de la cabeza. Un método muy usado es normalizar el volumen total cerebral mediante un ratio entre el volumen de parénquima cerebral y el volumen intracraneal. Esta normalización es realmente importante en estudios transversales ya que la variación biológica normal del tamaño de la cabeza puede fácilmente confundir las diferencias reales. Con esta normalización se permite calcular la atrofia derivada de la enfermedad en el tiempo en comparación con un grupo control de individuos sanos [93].

- Técnicas de registro

Otro método de estimación de atrofia es calcular los cambios producidos en el cerebro directamente de imágenes adquiridas del paciente a lo largo del tiempo. SIENA (*structural image evaluation using normalization of atrophy*) es usado habitualmente para calcular el porcentaje de cambio en el volumen cerebral mediante un software de cálculo automático basado en el registro [94]. El programa usa el registro para alinear el cráneo en dos imágenes y después calcula el cambio en el borde del cerebro en cada punto usando la derivada de la intensidad orientado perpendicular al límite del cerebro. El cambio de volumen cerebral es la derivada de cada punto normaliza por el numero de puntos y multiplicado por el ratio entre el área de la superficie del cerebro y el volumen cerebral. La media de error de medida de atrofia es del 0.15%.

SIENAX es una adaptación de SIENA para medidas transversales que aportan un volumen normalizado de volumen cerebral. Este programa alinea la imagen que recibe con un estándar anatómico extrayendo voxels de sustancia gris, sustancia blanca y LCR para determinar volúmenes de tejido. La normalización del tamaño de la cabeza es obtenida a través de registros estándar, los cuales proveen un factor de escala para cada sujeto. El error para este cálculo hecho con SIENAX es del 0.5-1% [95].

El análisis realizado usando SIENAX y SIENA requiere imágenes de resonancia adquiridas a lo largo del tiempo, preferiblemente las secuencia ponderada en T1 sin contraste por ser más fiable. Sin embargo, en ausencia de esta secuencia podría usarse otras como la secuencia ponderada en T2 o densidad protónica (“pseudo-T1”) con resultados también fiables [96].

- Técnicas de deformación

La morfometría basada en voxel o la morfometría por tensor pertenece a una tercera clase de técnicas de análisis de imagen. En la primera, la imagen de cada individuo es

normalizada espacialmente por una referencia común previa. Las diferencias se calculan voxel por voxel. Esta técnica es usada para detectar cambios en estructuras específicas del cerebro.

La morfometría por tensor es similar, pero una vez se ha determinado la deformación no linear, la tasa de tejido perdido es derivado del análisis de la deformación sin necesidad de segmentar el tejido. Esta técnica no ha sido validada ampliamente en EM [93].

6.3. MÉTODOS DE MEDIDA DE SUSTANCIA GRIS Y BLANCA

La diferenciación del tejido cerebral en sustancia gris y blanca permite realizar medidas más específicas de atrofia. Aunque tradicionalmente, la EM ha sido considerada una enfermedad de sustancia blanca, se sabe que también se afecta la sustancia gris. La degeneración axonal retrógrada o la pérdida neuronal contribuyen a este daño.

Los métodos usados para cuantificar esta atrofia incluyen análisis volumétricos que calculan la fracción de sustancia gris. Otras técnicas calcular el grosor cortical. Los métodos de morfometría permiten esta estimación calculando la cantidad de voxels de sustancia gris entre la suma de sustancia blanca, gris, LCR y lesiones. Esta medida presenta un error de aproximadamente el 0.4%. SIENAX también puede hacer este cálculo y es usado ampliamente [93].

Todas las técnicas usan información anatómica clasificando los diferentes tipo de tejido, sin embargo, la lesiones pueden ser un problema para la segmentación.

Se ha desarrollado un programa llamado FreeSurfer que puede medir el grosor cortical en cada punto por una determinación de la interfase sustancia blanca-gris, esto permite un mapeado de la superficie cortical de cada individuo [97].

6.4. FACTORES DE CONFUSIÓN EN LAS MEDIDAS DE ATROFIA

En la interpretación de las medidas de atrofia hay que tener varias conceptos en cuenta que hacen que sea difícil la correcta valoración en cada paciente concreto. Hay numerosos factores que pueden llevarnos a sobre- o infraestimar la atrofia.

Factores dependientes de la técnica como el posicionamiento del paciente, las actualizaciones de software y hardware, los efectos del volumen parcial, los cambios en la lesiones, los artefactos de movimiento, la calibración del tamaño de voxel, la homogeneidad de la intensidad o el protocolo o secuencia utilizada, pueden complicar la interpretación de resultados.

La pérdida de volumen no solo se debe a la pérdida de neuronas y axones, también se debe a la pérdida de mielina y células gliales secundaria a inflamación y desmielinización. La contribución de cada componente depende de factores tales como la fase de la enfermedad, la región afectada y otros factores no relacionados con la EM. Los cambios en el agua del compartimento extracelular pueden confundir la interpretación de estas medidas.

También se debe tener en cuenta, factores referentes al estilo de vida, genética individual o patologías concomitantes que puede afectar a las medidas de atrofia. La pérdida de volumen progresa con la edad y con otros factores de Riesco como la tabaco, la diabetes o factores de riesgo cardiovascular.

Finalmente, la propiedades antiinflamatorias de los tratamientos como los esteroides o los fármacos modificadores de la enfermedad, pueden confundir las medidas de atrofia. Los tratamiento antiinflamatorios han demostrado una disminución significativa del volumen cerebral en los primeros 6-12 meses de tratamiento para posteriormente estabilizarse durante el segundo año de tratamiento. A este fenómeno se le denomina “pseudoatrofia” y refleja la resolución de edema y la inflamación al inicio de la de la enfermedad [90].

La atrofia cerebral puede ser medida con técnicas de resonancia convencional, simplemente se necesitan software de análisis específicos.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La ecografía permite estudiar, de forma no invasiva y en tiempo real, las diversas estructuras de la órbita, y obtiene una información muy variada sobre diferentes aspectos, incluido el nervio óptico.

Como ya se ha explicado el nervio óptico es una estructura accesible para estudiar in vivo la neurodegeneración, la desmielinización y la pérdida axonal causante de la discapacidad y progresión en el curso de la enfermedad.

Esta técnica, llevada a cabo por los propios neurólogos, puede ser un elemento de utilidad en el estudio de las enfermedades desmielinizantes como la Esclerosis Múltiple, aportando datos clínicos sobre esta patología.

Hasta la actualidad existen estudios en el que se ha demostrado una diferencia en el grosor del nervio óptico en pacientes de esclerosis múltiple y controles sanos. Sin embargo, en ninguno de ellos, se ha relacionado con datos de resonancia magnética, tomografía de coherencia óptica ni tampoco con el seguimiento en el tiempo, la discapacidad o la progresión.

En estos momentos, no existe ninguna técnica que pueda considerarse “patrón oro” para el estudio del daño axonal y la neurodegeneración de la enfermedad, y, por ello, creemos que puede servir como una herramienta más de apoyo en la evaluación clínica de los pacientes con EM. Por ello, se busca encontrar una relación entre esta medida, los datos de resonancia, principalmente con la volumetría cerebral (medida por SIENAX) y los datos obtenidos de la OCT, así como, encontrar una relación con las medidas clínica de progresión y discapacidad.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

- ✓ Determinar la relación entre el grosor de nervio óptico medido por ecografía y las variables clínicas que implican discapacidad y progresión en enfermos de esclerosis múltiple
- ✓ Determinar la relación entre el grosor de nervio óptico medido por ecografía orbitaria y el volumen cerebral global medido por resonancia magnética (mediante software automático SIENAX) en pacientes con esclerosis múltiple

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar una relación entre el grosor de nervio óptico con variables clínicas de la enfermedad de forma retrospectiva
- Determinar una relación entre el grosor de nervio óptico con variables clínicas de la enfermedad de forma prospectiva
- Relación del grosor de nervio óptico con el volumen de sustancia blanca cerebral medida por RM
- Relación del grosor de nervio óptico con el volumen de sustancia gris total cerebral medida por RM
- Relación del grosor de nervio óptico con el volumen de sustancia gris periférica cerebral medida por RM
- Relación del grosor de nervio óptico con el volumen de LCR ventricular medida por RM
- Relación del grosor del nervio óptico los datos aportados por la tomografía de coherencia óptica: capa fibras nerviosas de la retina y capa de células ganglionares.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional analítico ambispectivo, con una cohorte de pacientes concurrente.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes atendidos en la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla a los que se realizó ecografía orbitaria con medición del grosor de nervio óptico.

El tiempo de estudio abarca desde la fecha en que se realizó el primer paciente la ecografía orbitaria hasta el 31 de Mayo de 2015 en el que se cierra la recogida de datos.

El estudio retrospectivo comprende datos de los pacientes desde el inicio de su enfermedad. Los datos han sido obtenidos de la base de datos (IMED ®) de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Virgen Macarena. Todos los datos de estos pacientes se recogen previa firma de consentimiento informado para tal fin.

2.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes con edad comprendida entre 18 y 75 años, ambos inclusive.
- Pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple, en cualquiera de sus formas evolutivas (Síndrome Clínico Aislado, Remitente Recurrente, Primaria Progresiva o Secundaria Progresiva).
- Pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado para realizar el estudio.

2.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años o mayores de 75 años.
- Pacientes con patología oftalmológica grave (glaucoma, maculopatía, etc)
- Pacientes que no otorguen su consentimiento informado

2.3. Comité Ético y Consentimiento Informado

- El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación de los Hospitales Virgen Macarena –Virgen del Rocío.
- Los pacientes han firmado el consentimiento específico para la recogida de datos de su enfermedad y el general para la inclusión de sus datos en la base de la Unidad.

3. TÉCNICA ECOGRÁFICA

En el presente estudio se usó el transductor lineal de 7,5 Hz del equipo ecográfico Esaote ® del servicio de Neurología para la adquisición de las imágenes.

El nivel de potencia del ultrasonido se ajustó según el principio ALARA. La técnica se realizó en decúbito supino, con los cerrados y relajados para evitar artefactos. Para obtener una visión longitudinal de la órbita, se colocó la sonda sobre el párpado superior, perpendicular al macizo facial [87]. La medición del nervio óptico se hizo a unos 3 mm de la papila obteniendo tres medidas diferentes, para posteriormente usar la media. Además se realizó un cálculo de la asimetría entre ambos ojos [88].

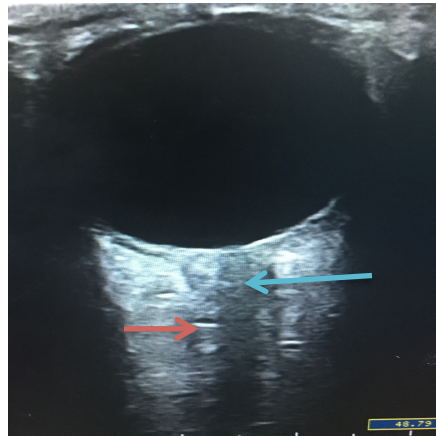


Figura 11. Ecografía orbital: imagen longitudinal del axón del nervio óptico (flecha azul) rodeado de la vaina de mielina (flecha roja) en un sujeto sano.

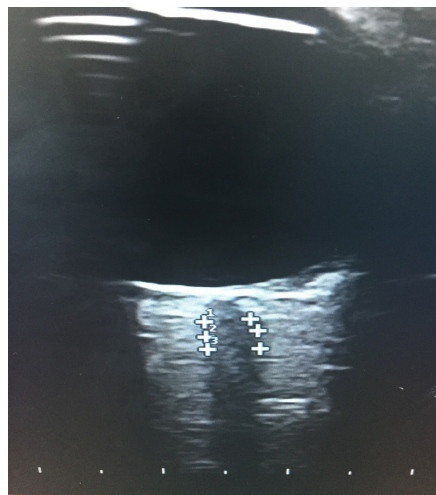


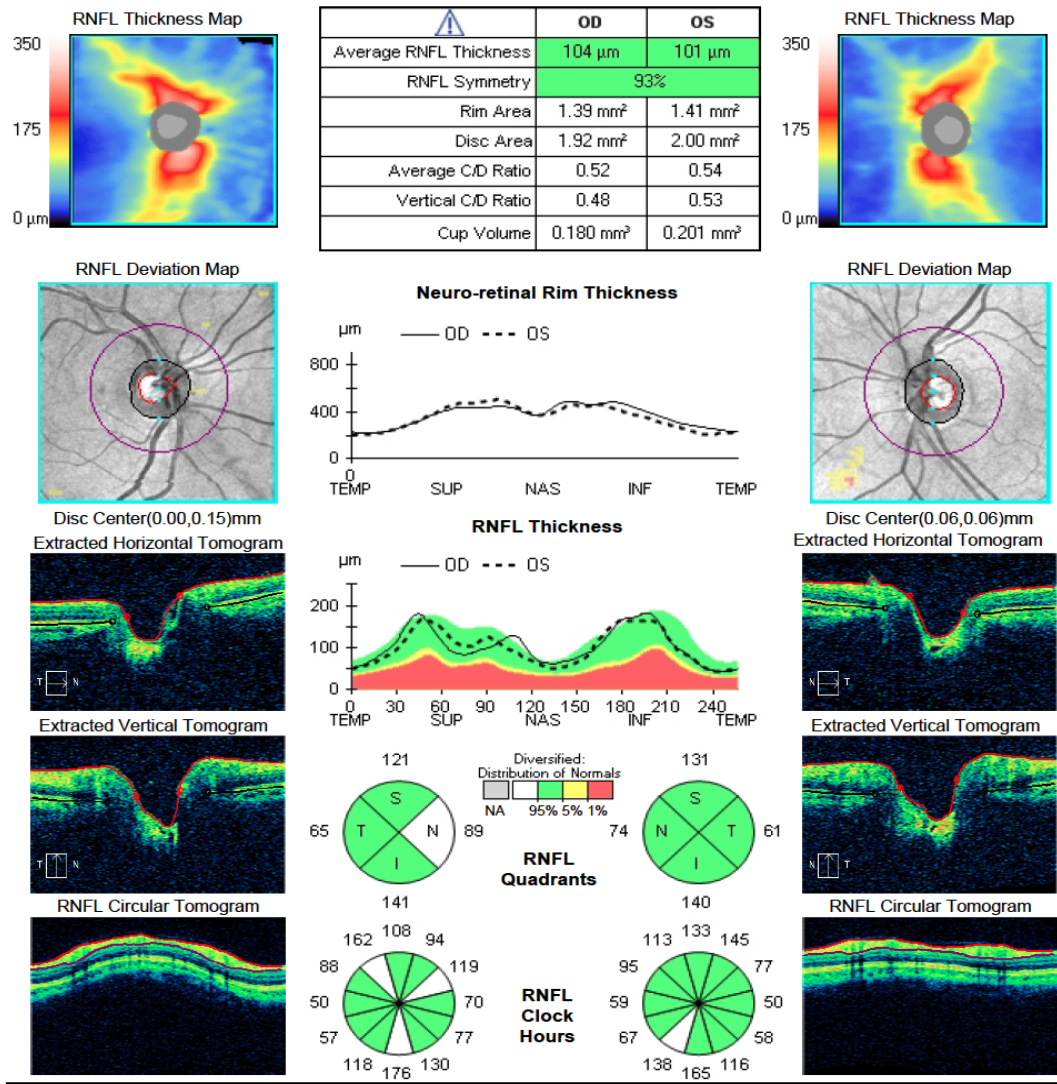
Figura 12. Ecografía orbital: imagen longitudinal del nervio óptico en un paciente con EM. Paciente N° 45.

4. TÉCNICA DE OCT

La tomografía de coherencia óptica se basa en la interferometría de la luz cercana al infrarrojo para construir una imagen de alta resolución de las capas de la retina. En nuestro caso, las medidas de OCT realizadas a nuestros pacientes se realizaron mediante tecnología Cirrus-HD (Carl Zeiss Meditec ®).

ID: CZMI597438378 Exam Date: 6/18/2014 6/18/2014 Carl Zeiss Meditec
 DOB: 5/23/1968 Exam Time: 12:12 PM 12:17 PM
 Gender: Female Serial Number: 4000-1704 4000-1704
 Doctor: Signal Strength: 7/10 8/10

ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200 **OD** **OS**



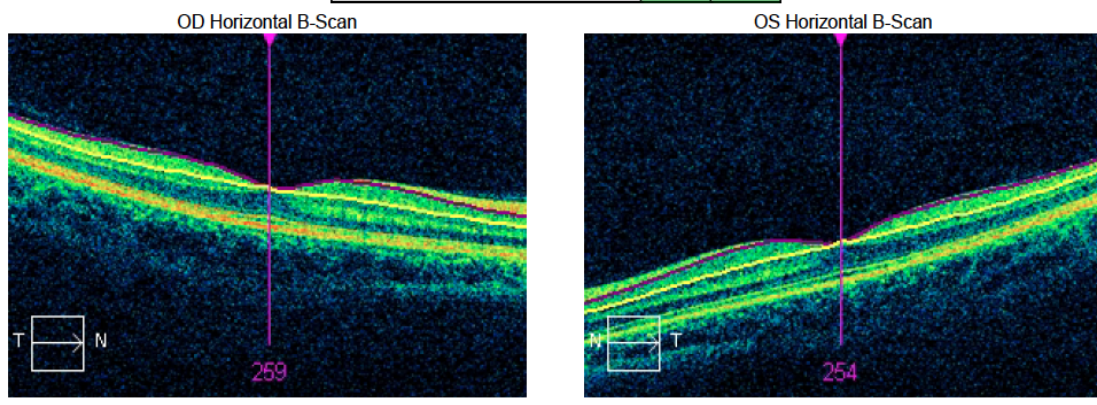
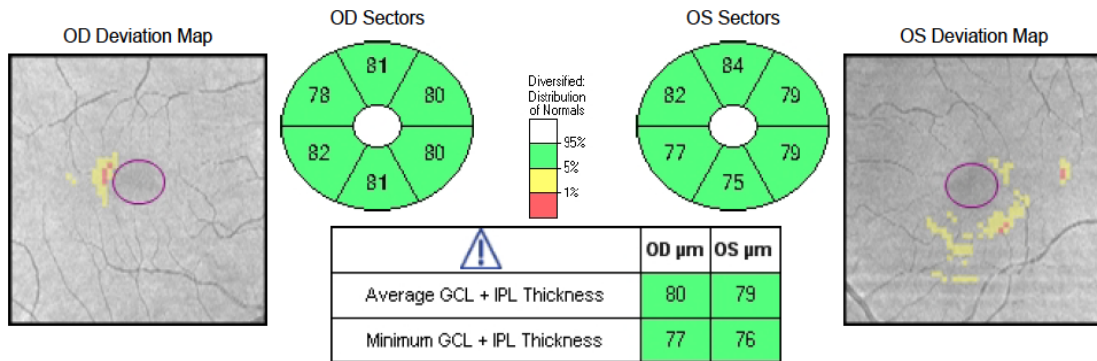
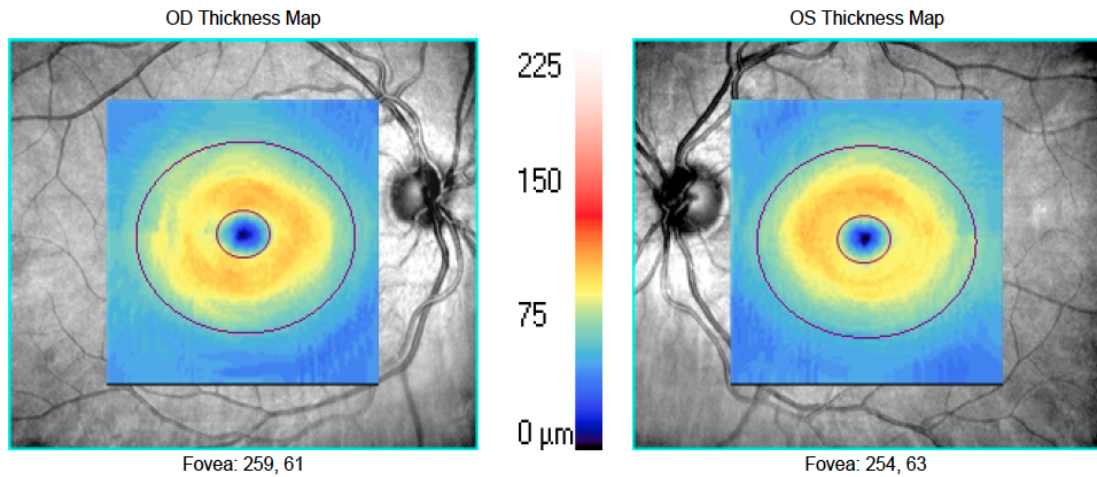
Comments _____ Doctor's Signature _____

SW Ver: 6.0.2.81
 Copyright 2012
 Carl Zeiss Meditec, Inc
 All Rights Reserved

Figura 13. Informe OCT: resultados del análisis de la CFNR. Paciente N° 18.

ID: CZMI1789358986 Exam Date: 10/2/2013 10/2/2013 Carl Zeiss Meditec
 DOB: 5/29/1982 Exam Time: 10:22 AM 10:23 AM
 Gender: Unknown Serial Number: 4000-1704 4000-1704
 Doctor: Signal Strength: 8/10 7/10

Ganglion Cell OU Analysis: Macular Cube 512x128 **OD** **OS**



Comments: _____ Doctor's Signature: _____

SW Ver: 6.0.2.81
 Copyright 2012
 Carl Zeiss Meditec, Inc
 All Rights Reserved

Figura 14. Informe OCT: resultados del análisis de la capa ganglionar. Paciente N° 18

5. TÉCNICA DE RESONANCIA MAGNÉTICA (SIENAX)

La resonancia magnética que se realizan los pacientes siguen una técnica estándar con las secuencias potenciadas en T1, T2 y T1 con gadolinio.

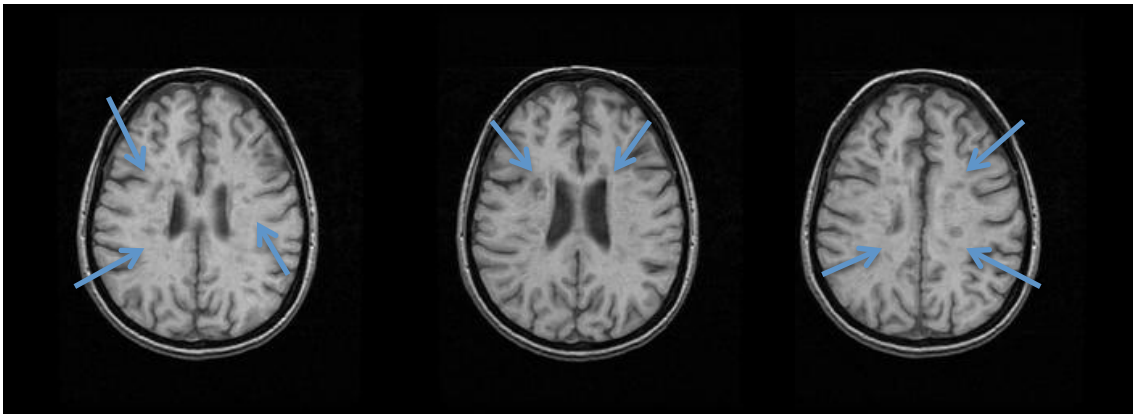


Figura 15. Secuencia T1 de RM en el que se observan lesiones hipointensas (algunas de ellas señaladas con flechas). Imágenes pertenecientes al paciente N°22.

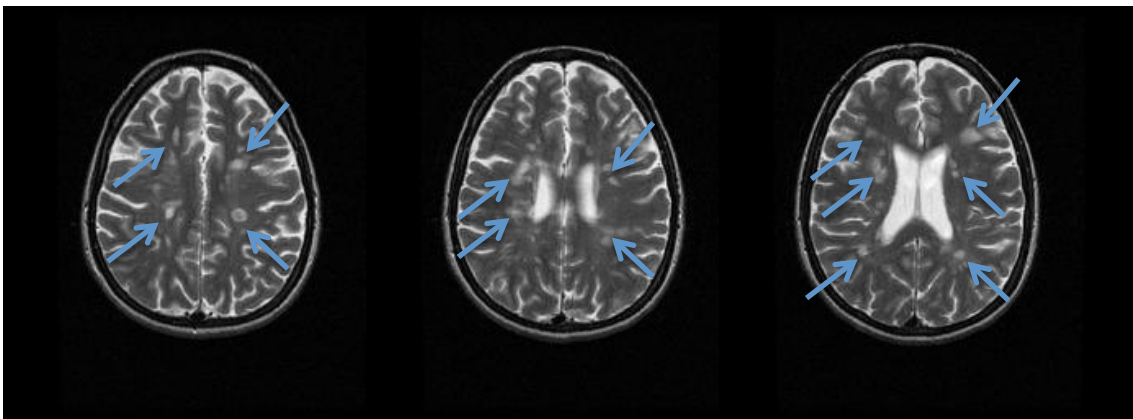


Figura 16. Secuencia T2 de RM en la que se observan múltiples lesiones hiperintensas en diferentes localizaciones (periventricular y yuxtacortical) de la sustancia blanca (algunas de ellas señalizadas con flechas). Imágenes pertenecientes al paciente N° 22.

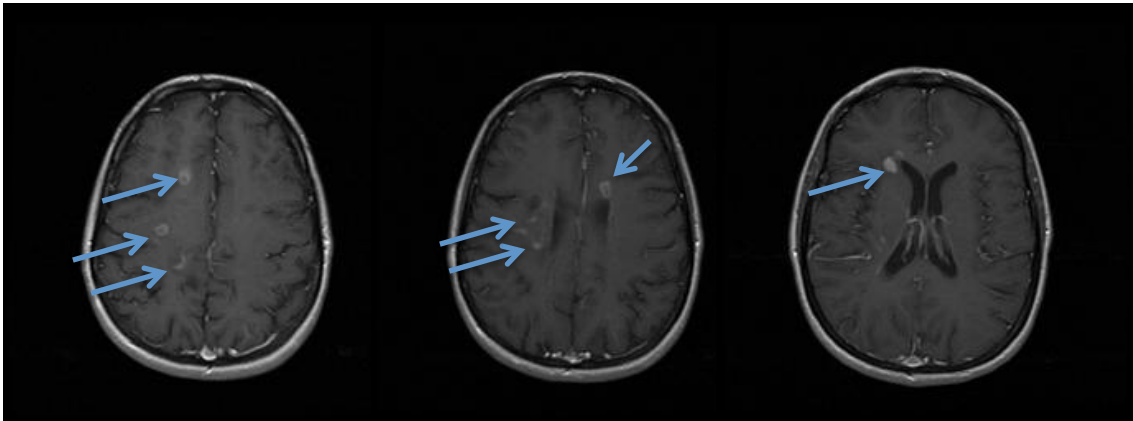


Figura 17. Secuencia T1 tras la administración de gadolinio en la que se observan múltiples lesiones captantes de gadolinio (flechas). Imágenes pertenecientes al paciente N° 22.

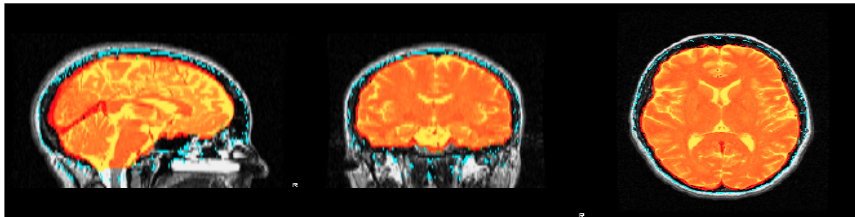
Para estimar los volúmenes cerebrales, se realizaron también secuencias en T1 volumétrico. Tras la obtención de imágenes habituales se llevó a cabo el postprocedimiento con SIENAX.

Esta técnica alinea la imagen que recibe con un estándar anatómico extrayendo voxels de sustancia gris, sustancia blanca y LCR para determinar volúmenes de tejido. La normalización del tamaño de la cabeza es obtenida a través de registros estándar, los cuales proveen un factor de escala para cada sujeto. El error para este cálculo hecho con SIENAX es del 0.5-1% [94,95,98]. El SIENAX comienza extrayendo las imágenes del cerebro y del cráneo de los datos de entrada de una cabeza única [99]. La imagen cerebral se co-registra al espacio MNI152 [100,101] (usando la imagen del cráneo para determinar la escala de co-registro), se hace lo primero para obtener el factor de escala volumétrica, para usarse como normalización del tamaño de la cabeza. Acto seguido, se realiza una segmentación de los tejidos [102] para calcular el volumen total del tejido cerebral incluyendo estimaciones separadas de los volúmenes sustancia gris, sustancia blanca, sustancia gris periférica y LCR ventricular.

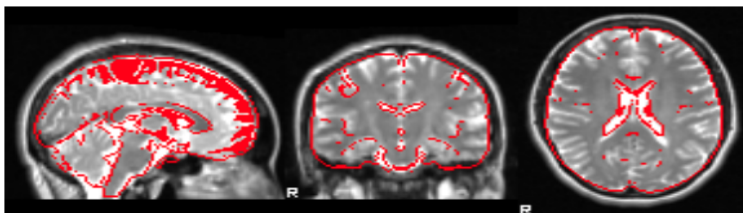
Informe del SIENAX

sienax 20140304_0000 -r -B -f 0.2 -R -S -B -o
/var/www/archirad/Siena/1.2.840.113619.2.134.1762663234.1912.1393918389.63

BET, resultados de la extracción cerebral



FLIRT, resultados del correregistro al espacio estándar



Campo de visión y máscara del espacio estándar

El rojo muestra el campo de visión común de las imágenes y la máscara del espacio estándar (si se usó máscara).

El azul muestra las máscaras cerebrales, incluyendo las máscara cerebral del espacio estándar (si se usó máscara).

El verde muestra la intersección de las dos.

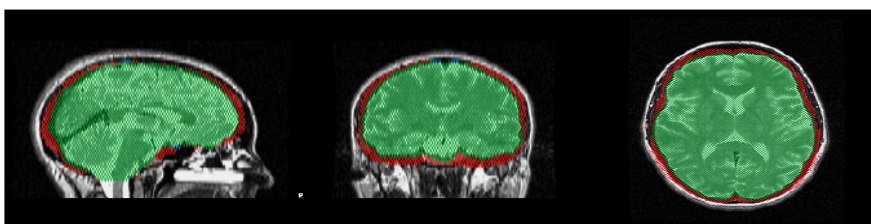
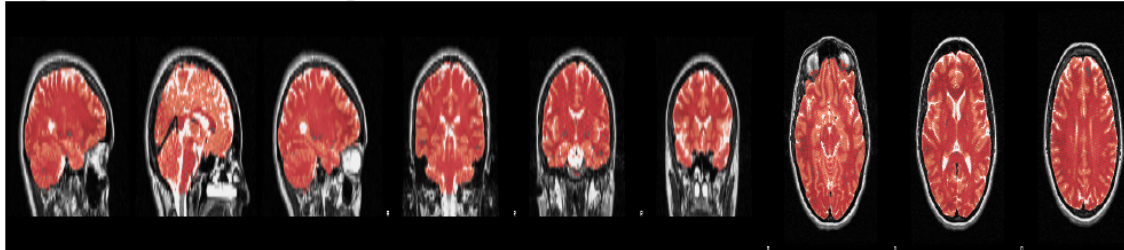


FIGURA 18. Informe de resultados del software semiautomático SIENAX (1ª parte).

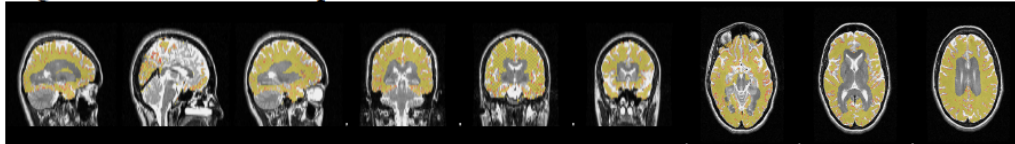
Informe del paciente N° 21.

Resultados finales de la segmentación del SIENAX

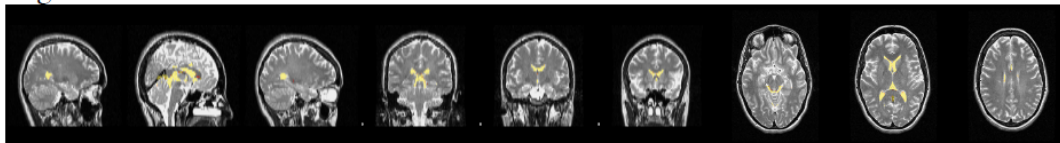
Segmentación cerebral completa



Segmentación del cortex periférico



Segmentación ventricular



Volúmenes estimados:

Tejido	Volumen mm ³	Volumen-sin normalizar
SGP	776858.11	630813.44 (Substancia Gris
Periférica)		
LCRV	25993.18	21106.62 (LCR ventricular)
S.GRIS	1132227.61	919375.60
S.BLANCA	438600.33	356146.09
CEREBRO	1570827.94	1275521.69

Figura 19. Informe de resultados del software semiautomático SIENAX (2ª parte). Informe del paciente N° 21.

6. DESARROLLO DEL ESTUDIO

6.1. Estudio descriptivo

6.1.1. Datos demográficos

- Sexo
- Edad al inicio de los síntomas de la enfermedad, expresada en años
- Edad al diagnóstico de la enfermedad, expresada en años

6.1.2. Datos clínicos de la enfermedad

- Forma evolutiva de Esclerosis Múltiple, expresado de dos formas:
 - Tipos evolutivos
 - CIS: síndrome neurológico aislado
 - RR: remitente recidivante
 - PP: primaria progresiva
 - SP: secundaria progresiva
 - Según la presencia de brotes o progresión
 - Remitentes: CIS y RR
 - Progresivas: PP y SP
- Presencia documentada de neuritis óptica y lugar de la neuritis óptica.
- Historia de brotes
 - Número de brotes documentados en la historia de la enfermedad
 - Tasa anualizada de brotes (TAB): número de brotes total por año de enfermedad
 - Número de brotes en los últimos dos años
 - Tasa anualizada de brotes (TAB) en los últimos dos años
 - Tipo de primer brote: clasificado como síntomas

supratentoriales, infratentoriales y otros.

- Datos de progresión de la enfermedad
 - Presencia o no de una discapacidad moderada-grave medida por EDSS > 4.0
 - Tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y una EDSS > 4.0 en la evolución.

6.1.3. Datos sobre la discapacidad de la enfermedad

- Escala de Discapacidad EDSS (Expanded Disability Status Scale): escala más empleada en ensayos clínicos para la valoración clínica de la discapacidad neurológica. Escala ordinal que puntúa de 0 (examen neurológico normal) a 10 (fallecimiento por EM) [103,104].
- Escala MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score): medida de discapacidad que corrige la EDSS por la duración de la enfermedad. Puntúa de 0 a 9, siendo la puntuación 5 un ritmo de progresión igual a la mediana [104,105].

6.1.4. Datos de tratamiento de la enfermedad

- Tratamiento actual: se recogieron los diferentes tratamientos realizados: interferón, acetato de glatiramero, natalizumab, fingolimod y otros (rituximab). Se agruparon en función de la línea de tratamiento a la que pertenecen
 - 1ª línea: interferón y acetato de glatirámico
 - 2ª línea: natalizumab, fingolimod y otros
- Tratamientos previos: se recogieron de forma similar al tratamiento actual

6.2. Datos paraclínicos. Estudio descriptivo y de correlación entre las diferentes técnicas

- 6.2.1. Datos de ecografía orbitaria: se recogió el grosor del nervio óptico medido mediante la técnica ecográfica antes mencionada. Se realizaron 3 mediciones diferentes a 3 milímetros de la papila. Para el análisis se usó la media de las tres. La medición fue realizada siempre con cubiertas meníngicas, dada la dificultad para diferenciar el límite del axón en los pacientes. Las medidas han sido expresadas en milímetros (mm)
- Para el estudio comparativo con no enfermos y la determinación de un punto de corte, se realizó una búsqueda de sujetos a los que se había realizado una ecografía orbitaria y no presentaban patología. La técnica de medición de nervio óptico fue la misma.
- 6.2.2. Datos de resonancia magnética: el contaje de lesiones T1, T2 y T1 realizadas con gadolinio se realiza de forma manual. Los diferentes volúmenes cerebrales se obtienen mediante software SIENAX.
- Número de lesiones en secuencia T1
 - Número de lesiones en secuencia T2
 - Número de lesiones en secuencia T1 realizadas con Gadolinio (T1Gd)
 - Volumen cerebral global medido por RM (SIENAX) expresada en centímetros cúbicos (cm³)
 - Volumen de sustancia blanca cerebral medido por RM (SIENAX) expresada en centímetros cúbicos (cm³)
 - Volumen de sustancia gris total cerebral medido por RM (SIENAX) expresado en centímetros cúbicos (cm³)
 - Volumen de sustancia gris periférica medido por RM (SIENAX) expresado en centímetros cúbicos (cm³)
 - Volumen de LCR ventricular medido por RM (SIENAX),

expresado en centímetros cúbicos (cm³)

6.2.3. Datos de OCT: fue realizada en ambos ojos, a excepción de algunos sujetos en los que no pudo hacerse por imposibilidad técnica en algunos de los ojos.

- Grosor de la capa de las fibras nerviosas de la retina, medida en micrómetros (µm)
- Capa de células ganglionares (CCG)
 - Grosor medio, expresado en micrómetros(µm)
 - Grosor mínimo, expresado en micrómetros (µm)

6.3. **Estudio retrospectivo:** se realizó un estudio comparativo entre datos de la historia de la enfermedad y las medidas ecográficas realizadas.

6.4. **Estudio prospectivo:** se analizaron posibles asociaciones entre los datos de las pruebas paraclínicas (ecografía orbitaria, tomografía de coherencia óptica y resonancia magnética) y el seguimiento evolutivo de los pacientes.

6.4.1. Datos clínicos de seguimiento

- Número de brotes en el seguimiento posterior a la realización de la ecografía orbitaria
- Tiempo desde la realización de la ecografía orbitaria hasta el primer brote tras ella, expresado en meses
- Tasa anualizada de brotes (TAB) en el seguimiento posterior
- Progresión de la enfermedad definida como aumento sostenido de > 0.5 puntos en la escala EDSS durante > 3 meses
- Tiempo desde la realización de la ecografía orbitaria hasta progresión de la enfermedad, expresado en meses.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 22.0.

En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación de 0,05.

- **Análisis exploratorio de datos**

En primer lugar se realizó una exploración de los datos recogidos, generando estadísticos de resumen y representaciones gráficas para todos los casos y de forma separada, para los diferentes grupos de casos. Este procedimiento se utilizó para identificar valores atípicos y caracterizar diferencias entre subpoblaciones (grupos de casos), y puede mostrar la existencia de valores inusuales o extremos en las observaciones.

- **Análisis descriptivo.**

Las variables numéricas (EDSS, MSSS, AV-OD, AV-OI, número de brotes, TAB, número de brotes y TAB en los últimos dos años y tiempo hasta alcanzar una EDSS 4.0, edad al inicio de los síntomas y al diagnóstico) se resumen con medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones muy asimétricas, medianas y percentiles (P_{25} y P_{75}), mientras que las variables no numéricas (sexo, tipo de EM –remitentes o progresivas-, tratamiento actual, tipo de tratamiento actual, tipo de primer brote, presencia o no de neuritis óptica) con frecuencias y porcentajes. Estas medidas se han calculado globalmente y para grupos de casos. La descripción de la muestra se completa con distintas representaciones gráficas según el tipo de información (numérica/no numérica). Se presentan estimadores puntuales e intervalos de confianza al 95% para los diferentes estadísticos.

- **Curvas ROC**

Este procedimiento es un método útil para la clasificación de un individuo en uno de dos grupos (diagnóstico normal ó patológico) y en base al valor de una determinada variable y ha sido aplicado para la determinación del punto de corte de la ecografía y encontrar un valor en cual discrimine mejor entre sanos y enfermos de esclerosis múltiple. Proporciona como estadístico el área situada bajo la curva ROC y una tabla con los puntos de coordenadas de dicha curva (falsos positivos o error α y la sensibilidad o potencia del test $1-\beta$), pudiendo así deducirse un punto de corte para la clasificación del paciente: aquél valor de la variable de contraste tal que un pequeño aumento de la sensibilidad ocasiona un incremento considerable de la proporción de falsos positivos. Se calcula la sensibilidad y especificidad de la prueba, así como los valores predictivos positivos y negativos.

- **Análisis Inferencial.**

- Variables cualitativas. Para valorar la relación entre dos variables de tipo cualitativo (tipo de EM, tratamiento actual y tipo de tratamiento), se han elaborado tablas de contingencias y se aplica el test de la Chi-cuadrado, Chi- cuadrado con corrección de continuidad o test exacto de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas), según criterios de aplicación. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementan con intervalos de confianza al 95% para diferencias de proporciones.
- Variables numéricas. Para valorar la relación lineal entre pares de variables numéricas (normalmente distribuidas) se han calculado coeficientes de correlación de Pearson, o Rho-Spearman según criterios de aplicación. Se aplica el test de correlación o independencia para ver la significación de la asociación. Este análisis se realiza tanto en la muestra

global como en los subgrupos definidos. Se ha usado este tipo de análisis para la relación entre los datos ecográficos, de OCT y RM. También se ha usado para la relación de estos con las variables cuantitativas de la enfermedad de forma retrospectiva (EDSS, MSSS, AV-OD, AV-OI, número de brotes, TAB, número de brotes y TAB en los últimos dos años y tiempo hasta alcanzar una EDSS 4.0) y prospectiva (EDSS post, número de brotes, TAB, tiempo hasta progresión y brote). Para la comparación de variables numéricas entre más de dos grupos (variable cualitativa Policotómica), una vez comprobados los supuestos de aleatoriedad, independencia de las observaciones, homocedasticidad y normalidad de las distribuciones, se realiza la prueba ANOVA (análisis de la varianza) o en su defecto Kruskal-Wallis. Este caso se ha usado para comparar los datos ecográficos en función del tipo de tratamiento de los pacientes. En caso de encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos comparados se efectuaran pruebas de comparación “a posteriori” (prueba de Bonferroni o U de Mann-Withney según criterios de aplicación) con el nivel de significación corregido.

- Variables cualitativas y cuantitativas. Para analizar la relación entre una variable cualitativa dicotómica y una cuantitativa se ha aplicado el test de la t de Student una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. En el caso de no cumplirse el requisito de igualdad de varianza (test de Levene) se realizó la t de Student con la corrección de Welch. Y en caso de no cumplirse el requisito de normalidad (prueba de Shapiro-Wilis) se realizó la prueba U- Mann Withney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se determinaron los intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantifiquen dichas diferencias. Este test se ha usado para la comparación de el tipo de EM con variables clínicas cuantitativas

(EDSS, MSSS, AV-OD, AV-OI, número de brotes, TAB, número de brotes y TAB en los últimos dos años y tiempo hasta alcanzar una EDSS 4.0) y con los datos de ecografía, OCT y RM. También se ha utilizado para comparar los datos ecográficos (variables numéricas) con la presencia o no de neuritis óptica y con el tratamiento actual. Por último, ha sido aplicado también para la comparación entre los datos de ecografía, OCT y RM con la presencia o ausencia de brotes y/o progresión en el estudio prospectivo.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Se incluyeron 63 pacientes con Esclerosis Múltiple a los que se realizó una ecografía orbitaria para medición de nervio óptico entre el 1 de Diciembre de 2013 y el 31 de Mayo de 2015, fecha final para la recogida de datos.

El seguimiento medio de los pacientes desde la realización de la ecografía fue de 9,16 meses (Máximo (máx) 18, Mínimo (mín) 3; Desviación Estándar (DE) 4,37; Intervalo de Confianza 95% (IC95%) 8,06 – 10,26). No se perdieron pacientes en el seguimiento.

○ **Características Demográficas y Basales**

De los 63 pacientes incluidos en el estudio, el 68,3% (n=43) eran mujeres y el 31,7% (n=20) eran hombres con una razón de 2,15:1. Respecto a la forma evolutiva de la enfermedad el 85,7% (n=54) de los casos eran remitentes (CIS 6,3%, n=4; RR 79,4%, n=50) y el 14,3% (n=9) eran formas progresivas (SP 11,1%, n=7; PP 3,2%, n=2). [Figura 20]

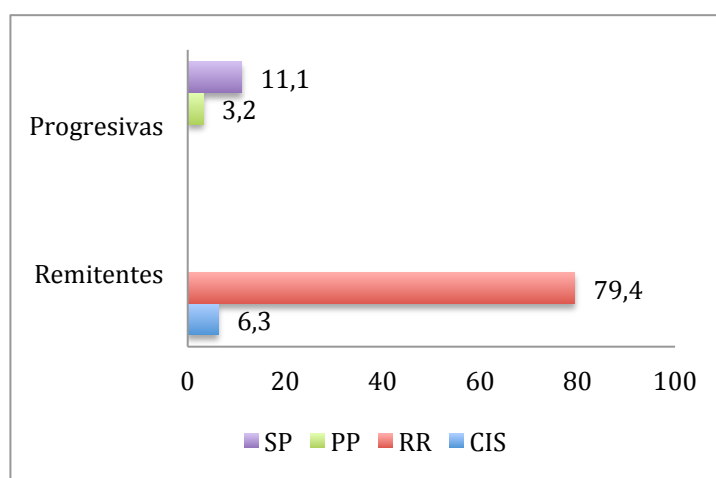


Figura 20. Distribución de pacientes en función de la forma clínica de la EM

En el momento del estudio, el 79,4% (n=50) de los pacientes estaban bajo tratamiento inmunomodulador de la enfermedad. El 46% (n=29) se encontraba en tratamiento de primera línea: interferón en el 36,5% (n=23) de los casos y acetato de glatiramero en el 9,5% (n=6). En segunda línea se encontraba el 33,3% de los pacientes (n=26). El 12,7% (n=8) se encontraba con Natalizumab, el 17,5% (n=11) con Fingolimod y el 3,2% (n=2) con otro tipo de tratamiento, que en los dos casos era Rituximab.

Respecto a los primeros síntomas y el tipo de brote que presentaron al inicio de la enfermedad encontramos que en el 68,3% (n=43) de los pacientes presentaron síntomas supratentoriales, en el 20,6% (n=13) los síntomas fueron infratentoriales y en un 11,1% (n=7) de los casos, los síntomas fueron otros no englobados en las anteriores especificaciones (medulares y otros). Encontramos que los síntomas más prevalentes al inicio fueron los sensitivos (n=22, 34,9%) seguido de la neuritis óptica (n=11, 17,5%). El resto de síntomas de inicio fueron: motor (n=10, 15,9%), troncoencefálicos (n=9, 14,3%), cerebelosos (n=4, 6,3%), medulares (n=2, 3,2%) y otros no englobados en los anteriores (n=5, 7,9%). Encontramos datos documentados de neuritis óptica previa en el 39,7% (n=25) de los pacientes en cualquier momento de la enfermedad, con una frecuencia del 20,6% (n=13) en el ojo derecho frente al 15,9% (n=10) en el ojo izquierdo. Dos pacientes presentaron neuritis óptica en ambos ojos. [Tabla 5]

Tabla 5. Características basales de los pacientes. Variables cualitativas.

	N (%)	IC(95%)
SEXO		
Mujer	43 (68,25)	55,97 – 80,54
Hombre	20 (31,75)	19,46 – 44,03
TIPO DE EM		
Remitentes	54 (85,71)	76,28 – 95,15
CIS	4 (6,35)	1,76 – 15,47
RR	50 (79,37)	68,58 – 90,15
Progresivas	9 (14,29)	4,85 – 23,72
PP	7 (11,11)	2,56 – 19,67
SP	2 (3,18)	0,39 – 11,00
TRATAMIENTO ACTUAL		
Sí	50 (79,37)	68,58 – 90,15
No	13 (20,64)	9,85 – 31,42
TIPO TRATAMIENTO ACTUAL		
1ª LÍNEA	29 (46,03)	32,93 – 59,13
IFN	23 (36,51)	23,83 – 49,19
AG	6 (9,52)	1,48 – 17,57
2ª LÍNEA	21 (33,33)	20,90 – 45,77
Natalizumab	8 (12,70)	3,68 – 21,71
Fingolimod	11 (17,46)	7,29 – 27,63
Otros	2 (3,18)	0,39 – 11,00
TIPO 1º BROTE		
Supratentorial	43 (68,25)	55,97 – 80,54
Infratentorial	13 (20,64)	9,85 – 31,42
Otros	7 (11,11)	2,56 – 19,67
NEURITIS ÓPTICA		
Sí	25 (39,68)	26,81 – 52,56
No	38 (60,32)	47,44 – 73,19

La edad media al inicio de los síntomas fue de 32,57 años (Mín 15, Máx 57; DE 9,11; IC 95% 30,28 – 34,87). En el caso de las formas remitentes fue de 32,54 años (Mín 15, Máx 57; DE 9,12; IC 95% 30,10 – 35,08) y en las progresivas de 32,44 años (Mín 16, Máx 48; DE 9,55; IC 95% 25,10 – 39,79). Cuando nos referimos a la fecha de

diagnóstico, la edad media de los pacientes fue de 35,5 años (Mín 17, Máx 58; DE 10,06; IC 95% 32,83 – 37,9). Cuando separamos los pacientes por la forma evolutiva, encontramos una media de edad al diagnóstico para las formas remitentes de 35,44 años (Mín 17, Máx 58; DE 10,08; IC 95% 32,69 – 38,2) y para las formas progresivas de 34,89 años (Mín 15, Máx 55; DE 10,48; IC 95% 26,83 – 42,95). [Tabla 2]. El decalaje entre los primeros síntomas y el diagnóstico de la enfermedad fue de 32,90 meses de media en todos los pacientes (Mín 2,96; Máx 215,98; DE 45,60; IC 95% 21,41 – 44,38). El tiempo medio de evolución de la enfermedad para todos los pacientes desde el inicio de los síntomas fue de 96,39 meses (Mín 10,78; Máx 301,27; DE 76,85; IC 95% 77,04 – 115,74) y desde el diagnóstico fue de 63,52 meses (Mín 0, Máx 270,46; DE 59,26; IC 95% 48,60 – 78,45).

Tabla 6. Características basales de los pacientes. Variables cuantitativas.

EDAD	N (mín, máx)	Media (DE)	IC (95%)	Mediana (P25-P75)
Al inicio de los síntomas	63 (15; 57)	32,57 (9,11)	30,28 – 34,87	32 (26 - 39)
Remitentes	54 (15; 57)	32,59 (9,12)	30,10 – 35,08	32 (25,75 – 39,35)
Progresivas	9 (16; 48)	32,44 (9,55)	25,10 – 39,79	34 (25,50 – 39,50)
Al diagnóstico	63 (17; 58)	35,37 (10,06)	32,83 – 37,90	34 (28 – 41)
Remitentes	54 (17; 58)	35,44 (10,08)	32,69 – 38,20	34 (28 – 42)
Progresivas	9 (17; 55)	34,89 (10,48)	26,83 – 42,95	35 (28,50 – 40,50)

○ Características clínicas de la enfermedad

Respecto a la evolución de la enfermedad y centrándonos en el historias de brotes, encontramos un promedio de brotes de 4,35 (Mín 0, Máx 14; DE 3,13; IC 95% 3,56 – 5,14) y una tasa anualizada de brotes media de 0,78 (Mín 0, Máx 2,83; DE 0,61; IC 95% 0,62 – 0,93). Si nos referimos únicamente a los últimos dos años encontramos un número de brotes medio de 1,30 (Mín 0, Máx 7; DE 1,34; IC 95% 0,96 – 1,64) y una

tasa anualizada de brotes promedio en los últimos dos años de 0,65 (Mín 0, Máx 3,5; DE 0,67; IC 95% 0,48 – 0,82). [Tabla 7]

En cuanto a la progresión de la enfermedad, el 28,6% de los pacientes presentaba una EDSS \geq 4,0, lo que supone una discapacidad moderada – grave. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta alcanzar esta EDSS fue de 53,05 meses (Mín -98,04, Máx 246,93; DE 52,29; IC 95% 39,88 – 62,22). [Tabla 7].

Tabla 7. Evolución de la enfermedad.

	N (mín, máx)	Media (DE)	IC (95%)	Mediana (P25-P75)
EDSS	63 (0; 7,5)	2,71 (1,96)	2,22 – 3,21	2 (1,5 – 4)
AV-OD	63 (0,05; 1)	0,79 (0,29)	0,72 – 0,87	1 (0,6 – 1)
AV-OI	63 (0,05; 1)	0,79 (0,27)	0,72 – 0,86	1 (0,6 – 1)
MSSS	63 (0,17; 2,35)	4,06 (2,76)	3,37 – 4,76	3,69 (1,77 – 6)
Nº BROTES	63 (0; 14)	4,35 (3,13)	3,56 – 5,14	4 (2 – 6)
TAB	63 (0; 2,83)	0,78 (0,61)	0,62 – 0,93	0,65 (0,37 – 1)
BROTES EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS	63 (0; 7)	1,30 (1,34)	0,96 – 1,64	1 (0 – 2)
TAB ÚLTIMOS 2 AÑOS	63 (0; 3,5)	0,65 (0,67)	0,48 – 0,82	0,5 (0 – 1)
TIEMPO (meses) DIAGNÓSTICO HASTA EDSS \geq 4.0	63 (-98,04; 246,93)	53,05 (52,29)	39,88 – 66,22	37,84 (25,10 – 82,96)

Para evaluar el estado de la enfermedad, utilizamos la escala de discapacidad EDSS con un valor promedio de 2,71 (Mín 0, Máx 7,5; DE 1,96; IC 95% 2,22 – 3,21). Respecto a la agudeza visual (AV) medida dentro de esta escala de discapacidad, encontramos un valor medio para el ojo derecho (AV-OD) de 0,79 (Mín 0,05; Máx 1; DE 0,29; IC 95% 0,72 – 0,87) y para el ojo izquierdo (AV-OI) de 0,79 (Mín 0,05; Máx 1; DE 0,27; IC 95% 0,72 – 0,86). Para la escala MSSS, el valor promedio obtenido fue de 4,06 (Mín 0,17; Máx 2,35; DE 2,76; IC 95% 3,37 – 4,76). [Tabla 7]

2. DATOS PARACLÍNICOS. ESTUDIO DESCRIPTIVO Y DE CORRELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES TÉCNICAS

- **Análisis descriptivo de los datos paraclínicos. Ecografía orbitaria. Tomografía de coherencia óptica. Resonancia Magnética**

- **Ecografía orbitaria. Datos descriptivos.**

Para la obtención de los diámetros del nervio óptico se realizaron tres medidas para calcular la media, que ha sido el valor utilizado. El diámetro medio del ojo derecho (OD) fue de 4,54 mm (Mín 2,29; Max 6,66; DE 0,95; IC 95% 4,30 – 4,78) y el de ojo izquierdo (OI) de 4,63 mm (Mín 2,13; Max 5,89; DE 0,79; IC 95% 4,43 – 4,83). También se calculó la diferencia entre ambos diámetros (asimetría) que fue de 0,69 mm de media (Mín 0; Max 2,20; DE 0,59; IC 95% 0,54 – 0,84). El tiempo de evolución de la enfermedad desde los primeros síntomas hasta la realización de la ecografía fue de 96,39 meses de media (Mín 10,78; Max 301,27; DE 76,84; IC 95% 77,03 – 115,74). [Tabla 8]

Tabla 8. Resultados del estudio ecográfico

	N (mín; máx)	Media (DE)	IC (95%)	Mediana (p25-P75)
Diámetro OD (media)	63 (2,29; 6,66)	4,54 (0,95)	4,30 – 4,78	4,49 (3,73 – 5,33)
Diámetro OI (media)	63 (2,13; 5,89)	4,63 (0,79)	4,43 – 4,83	4,7 (4,27 – 5,19)
Asimetría Medias	63 (0; 2,20)	0,69 (0,59)	0,54 – 0,84	0,53 (0,17 – 0,97)
Tiempo (meses) inicio hasta la ecografía	63 (10,78; 301,27)	96,39 (76,84)	77,03 – 115,74	73,29 (34,86 – 131,08)

○ **Ecografía orbitaria. Determinación de punto de corte**

Se realizó un estudio de curva COR para determinar un valor que diferenciara entre sanos y enfermos. Encontramos que el valor $> 5,20$ mm presentaba una sensibilidad de 91% y una especificidad del 72% para clasificar a un sujeto como sano (Área bajo la curva $-AUC- = 0,881$, IC 95% $0,821 - 0,940$, $p < 0,000$) [Figura 21].

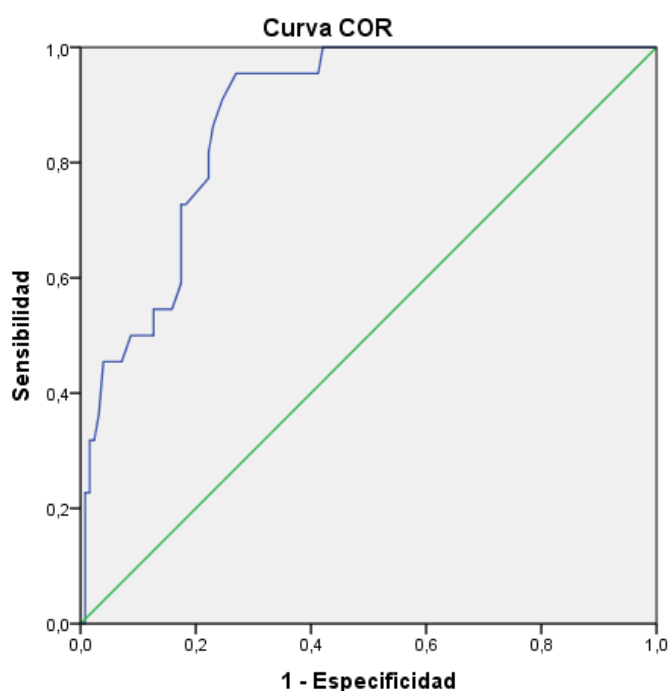


Figura 21. Resultados de la curva COR para la ecografía orbitaria

Para valorar este punto en relación a enfermos, realizamos las tablas de sensibilidad y especificidad para este valor de 5,2 mm. Encontramos que este valor tiene una especificidad del 95% y una sensibilidad del 73% para clasificar como enfermos por debajo de 5,2 mm. El valor predictivo positivo (VPP) fue del 62% y el valor predictivo negativo (VPN) del 99% [Tabla 9].

Tabla 9. Tabla de contingencia: sensibilidad y especificidad.

	Enfermos (EM)	Sanos (No EM)	Total	
$\geq 5,2$ mm	34	21	55	VPP = 62%
$< 5,2$ mm	92	1	93	VPN = 99%
Total	126	22	148	
	Sensibilidad = 73%	Especificidad = 95%		

○ **Tomografía de coherencia óptica**

Se realizaron 52 estudios de OCT pero solo pudieron recogerse datos de ambos ojos en 50 pacientes. En los otros dos pacientes no pudo realizarse el estudio completo en el otro ojo por imposibilidad técnica (nistagmo intenso que no permitía fijar la vista). Se recogió un valor medio de la CFNR de ojo derecho de 85,24 μm (Mín 44; Max 106; DE 14,08; IC 95% 81,24 – 89,24) y de ojo izquierdo de 83,88 μm (Mín 38; Max 109; DE 14,93; IC 95% 79,68 – 88,08). El grosor medio recogido para la capa de células ganglionares fue de 75,74 μm para ojo derecho (Mín 49; Max 92; DE 11,05; IC 95% 72,60 – 78,88) y de 75,58 μm (Mín 51; Max 94; DE 10,69; IC 95% 72,60 – 78,55) para ojo izquierdo. Respecto al grosor mínimo de la CCG se obtuvo un valor medio de 70,14 μm (Mín 26; Max 89; DE 13,78; IC 95% 62,22 – 74,06) para ojo derecho y de 71,48 μm (Mín 21; Max 92; DE 13,88; IC 95% 67,62 – 75,35) para ojo izquierdo [Tabla 10].

Tabla 10. Resultados del estudio de OCT

	N (mín; máx)	Media (DE)	IC (95%)	Mediana (p25- P75)
Grosor CFNR				
OD	50 (44; 106)	85,24 (14,08)	81,24 – 89,24	89 (77,50 – 96)
OI	51 (38; 109)	83,88 (14,93)	79,68 – 88,08	86 (76 – 94)
Grosor Medio CCG				
OD	50 (49; 92)	75,74 (11,05)	72,60 – 78,88	77 (69,75 – 83,25)
OI	52 (51; 94)	75,58 (10,69)	72,60 – 78,55	76,5 (68,25 – 83,75)
Grosor Mínimo CCG				
OD	50 (26; 89)	70,14 (13,78)	66,22 – 74,06	73 (62,75 – 81)
OI	52 (21; 92)	71,48 (13,88)	67,62 – 75,35	74,50 (64 – 80,75)

○ **Resonancia Magnética. SIENAX**

Un total de 62 pacientes de los 63 se realizaron el estudio de resonancia magnética. Sin embargo el estudio volumétrico mediante SIENAX solo pudo realizarse en 60 por razones técnicas (el software no permitía el estudio con la configuración de las imágenes de RM).

El número de lesiones en T1 medio obtenido fue de 6,15 (Mín 0; Max 32; DE 8,20; IC 95% 4,06 – 8,23), en T2 fue de 22,06 (Mín 0; Max 60; DE 17,84; IC 95% 17,53 – 26,59) y para la lesiones realizadas con gadolinio (T1GD) fue de 0,53 (Mín 0; Max 0; DE 1,46; IC 95% 0,16 – 0,90).

Los datos del estudio SIENAX muestran un volumen cerebral medio de 1537,78 cm³ (Mín 1293,90 ; Max 1784,00; DE 95,42; IC 95% 1513,13 – 1562,43). El valor medio de la sustancia blanca fue de 822,64 cm³ (Mín 476,18; Max 996,42; DE 85,66; IC 95% 800,51 – 844,77). En cuanto a la sustancia gris el valor medio fue de 715,14 cm³ (Mín 477,79; Max 1128,10; DE 127,10; IC 95% 682,31 – 747,98) y de 555,57 cm³ (Mín 95,90; Max 792,17; DE 106,54; IC 95% 528,55 – 583,09) para la sustancia gris periférica. El valor medio del LCR ventricular fue de 33,83 cm³ (Mín 7,77; Max 69,00; DE 13,64; IC 95% 30,31 – 37,36). [Tabla 11].

Tabla 11. Resultados de la resonancia magnética

DATOS DE RM	N (mín; máx)	Media (DE)	IC (95%)	Mediana (p25-P75)
Lesiones T1	62 (0; 32)	6,15 (8,20)	4,06 – 8,23	2 (0 – 9,25)
Lesiones T2	62 (0; 60)	22,06 (17,84)	17,53 – 26,59	16 (7,75 – 38,5)
Lesiones T1Gd+	62 (0; 9)	0,53 (1,46)	0,16 – 0,90	0 (0 – 0)
Volumen cerebral (cm³)	60 (1293,90; 1784,00)	1537,78 (95,42)	1513,13 – 1562,43	1549,36 (1473,53 – 1580,10)
Sustancia Blanca (cm³)	60 (476,18; 996,42)	822,64 (85,66)	800,51 – 844,77	825,63 (802,70 – 858,51)
Sustancia Gris (cm³)	60 (477,79; 1128,10)	715,14 (127,10)	682,31 – 747,98	719,42 (632,92 – 765,15)
Sustancia Gris Periférica (cm³)	60 (95,90; 792,17)	555,57 (106,54)	528,55 – 583,09	577,24 (503,70 – 608,79)
LCR Ventricular (cm³)	60 (7,77; 69,00)	33,83 (13,64)	30,31 – 37,36	32,50 (24,97 – 43,26)

- **Estudio de correlación entre ecografía orbitaria y OCT**

En el estudio buscando una correlación entre los datos ecográficos y los resultados de OCT encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa entre el diámetro de OD y el grosor de la CFNR (r 0,281; p 0,048) y el grosor medio de la CCG de OD (r 0,313; p 0,027). Para el resto de variables ecográficas no se encontró una correlación estadísticamente significativa (NS, no significativa) con los demás parámetros de las OCT, excepto una relación positiva significativa entre el diámetro de OI y el grosor mínimo de la CCG de OD (r 0,307; p 0,030). [Tabla 12].

Tabla 12. Rho de Spearman (r) entre los datos ecográficos y de OCT.

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

- **Estudio de correlación entre ecografía orbitaria y RM**

Se realizó un análisis para buscar una correlación entre los datos ecográficos y los de resonancia magnética. No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas para las lesiones en T1, T2 y T1GD y los datos de ecografía (diámetros y asimetría).

Tampoco se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa para los valores volumétricos del SIENAX (volumen cerebral, sustancia blanca, sustancia gris, sustancia gris periférica y LCR ventricular) con los diámetros y asimetría de la ecografía. [Tabla 13]

Tabla 13. Rho de Spearman (r) entre los datos ecográficos y de RM

	DIAMETRO- OD (r)	p	DIAMETRO -OI (r)	p	ASIMETRÍA -MEDIA (r)	p
N° Lesiones T1	-0,036	NS	-0,111	NS	0,015	NS
N° Lesiones T2	-0,014	NS	-0,111	NS	0,201	NS
N° Lesiones T1GD	0,007	NS	0,052	NS	-0,080	NS
Volumen Cerebral	0,070	NS	0,070	NS	0,120	NS
Sustancia Blanca	0,177	NS	0,254	NS	0,009	NS
Sustancia Gris	0,021	NS	0,007	NS	0,103	NS
Sustancia Gris Periférica	0,016	NS	-0,015	NS	0,118	NS
LCR Ventricular	0,101	NS	-0,040	NS	0,100	NS

3. ESTUDIO RETROSPECTIVO

○ Estudio Comparativo entre Formas Progresivas y Remitentes

No hubo diferencias en cuanto a la edad al inicio de los síntomas y la edad al diagnósticos de la enfermedad.

También se realizó un estudio comparativo entre las formas remitentes y progresivas en cuanto a las características clínicas de la enfermedad. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la discapacidad de los pacientes en la escala EDSS (2,3 frente a 4,67 en formas progresivas, p 0.01) y en la escala MSSS (3,71 vs 8,15 en progresivas, p 0,02). También se hallaron diferencias significativas respecto a la tasa anualizada de brotes en los últimos dos años (1,41 vs 0,67; p 0,04) y al tiempo transcurrido desde el

inicio hasta alcanzar una EDSS > 4.0 (57,74 vs 24,89; p 0,02). Para el resto de variables clínicas no se encontraron diferencias entre ambos grupos. [Tabla 14].

Tabla 14. Estudio comparativo entre formas remitentes y progresivas. Variables clínicas

	Remitentes			Progresivas			p
	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	
EDSS	54 (0; 6,5)	2,3 (1,62)	1,94 – 2,83	9 (0; 7,5)	4,67 (2,71)	2,58 – 6,75	0,01
AV-OD	54 (0,05; 1)	0,81 (0,29)	0,73 – 0,89	9 (0,2; 1)	0,67 (0,35)	0,4 – 0,94	NS
AV-OI	54 (0,05; 1)	0,8 (0,27)	0,73- 0,88	9 (0,2; 1)	0,71 (0,31)	0,47 – 0,95	NS
MSSS	54 (0,17; 9,35)	3,71 (2,62)	3 – 4,43	9 (0,53; 9,13)	8,15 (2,80)	3,99 – 8,30	0,02
Nº BROTOS	54 (1; 14)	4,5 (3,23)	3,62 – 5,38	9 (0; 7)	3,44 (2,40)	1,6 – 5,29	NS
TAB	54 (0,11; 2,83)	0,8 (0,59)	0,64 – 0,96	9 (0; 2,5)	0,65 (0,79)	0,05 – 1,26	NS
Nº BROTOS últ 2a	54 (0; 7)	1,41 (1,32)	1,05 – 1,77	9 (0; 4)	0,67 (1,32)	0,35 – 1,68	NS
TAB últ 2a	54 (0; 3,5)	0,7 (0,66)	0,52 – 0,88	9 (0; 2)	0,33 (0,66)	0,17 – 0,84	0,04
TIEMPO hasta EDSS 4.0	54 (66; 246)	57,74 (50,74)	43,89 – 71,59	9 (-98,04; 114,79)	24,89 (55,53)	-17,8 – 67,57	0,02

En el análisis de las diferentes técnicas realizadas con función de la forma evolutiva no se obtuvieron diferencias para ninguno de los parámetros medidos por ecografía orbitaria (diámetros y asimetría) ni aquellos obtenidos mediante la OCT (grosos de CFNR y CCG). Respecto a los datos de resonancia magnética no hubo diferencias significativas en cuanto al número de lesiones T1 y T2. Si hubo diferencias en cuanto a las lesiones T1GD (0,43 vs 1,11; p 0.04). En cuanto a los datos volumétricos (cerebral total, sustancia blanca, sustancia gris, sustancia gris periférica y LCR ventricular) no se encontraron diferencias [Tabla 15].

Tabla 15. Estudio comparativo formas remitentes y progresivas. Pruebas paraclínicas.

	Remitentes			Progresivas			p
	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	
DATOS ECOGRÁFICOS							
Diámetro medio - OD	54 (2,29; 2,66)	4,52 (0,96)	4,26 – 4,79	9 (3,16; 5,92)	4,63 (0,92)	3,92 – 5,34	NS
Diámetro medio – OI	54 (2,13; 5,89)	4,59 (0,79)	4,37 – 4,80	9 (3,07; 5,73)	4,87 (0,79)	4,26 – 5,49	NS
Asimetría media	54 (0; 2,20)	0,71 (0,62)	0,54 – 0,88	9 (0,09; 0,98)	0,54 (0,34)	0,25 – 0,78	NS
DATOS DE OCT							
Grosor CFNR - OD	41 (44; 106)	86,17 (12,99)	82,07 – 90,27	9 (50; 102)	81 (18,62)	66,69 – 95,31	NS
Grosor CFNR - OI	42 (43; 109)	85 (13,72)	80,72 – 89,28	9 (38; 102)	78,67 (19,79)	63,45 – 93,89	NS
Grosor CCG – OD (media)	42 (50; 92)	77 (10,04)	73,87 – 80,13	8 (49; 83)	69,13 (14,27)	57,20 – 81,05	NS
Grosor CCG – OI (media)	44 (51; 94)	76,27 (10,24)	73,16 – 79,39	8 (51; 92)	71,75 (12,98)	60,90 – 82,60	NS
Grosor CCG – OD (mín)	42 (26; 89)	71,21 (13,40)	67,04 – 75,39	8 (45; 79)	64,50 (15,29)	51,72 – 77,28	NS
Grosor CCG – OI (mín)	44 (21; 92)	71,95 (13,95)	67,71 – 76,20	8 (47; 91)	68,88 (14,11)	57,07 – 80,68	NS
DATOS DE RM							
Nº Lesiones T1	53 (0; 32)	6,04 (8,04)	3,82 – 8,26	9 (0; 30)	6,78 (9,60)	0,60 – 14,16	NS
Nº Lesiones T2	53 (0; 60)	20,83 (16,79)	16,20 – 25,46	9 (7; 60)	29,33 (22,86)	11,76 – 46,91	NS
Nº Lesiones T1Gd	53 (0; 9)	0,43 (1,41)	0,05 – 0,82	9 (0; 5)	1,11 (1,69)	0,19 – 2,49	0,045
Volumen cerebral	52 (1367,80; 1751,00)	1541,92 (74,66)	1521,13 – 1562,70	8 (1293,90; 1784,00)	1510,89 (187,56)	1354,10 – 1667,70	NS
Sustancia Blanca	52 (476,18; 996,42)	823,12 (844,15)	799,62 – 846,62	8 (655,94; 971,88)	819,49 (99,56)	736,26 – 902,73	NS
Sustancia Gris	52 (519,51; 1127,90)	718,80 (109,97)	688,18 – 794,41	8 (477,79; 1128,10)	691,40 (217,48)	509,59 – 873,22	NS
Sust. Gris Periférica	52 (95,90; 792,17)	558,94 (100,85)	530,86 – 587,02	8 (379,26; 785,13)	533,68 (144,66)	412,74 – 654,62	NS
LCR Ventric	52 (9,09; 62,41)	33,02 (12,34)	29,59 – 36,46	8 (7,77; 69,00)	39,09 (20,54)	21,91 – 56,26	NS

○ **Estudio comparativo en función de la presencia previa de Neuritis óptica**

Tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia o no de neuritis óptica previa para el diámetro de ojo derecho, diámetro de ojo izquierdo ni en la asimetría [Tabla 16].

Tabla 16. Estudio comparativo de los datos ecográficos en función de la presencia o ausencia de neuritis óptica previa.

	Presencia NO previa			Ausencia NO previa			p
	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	
Diámetro OD	25 (3,00; 5,93)	4,46 (0,83)	4,12 – 4,80	38 (2,29; 6,67)	4,60 (1,03)	4,26 – 4,93	NS
Diámetro OI	25 (2,13; 5,77)	4,58 (0,91)	4,20 - 4,95	38 (2,86; 5,90)	4,66 (0,72)	4,43 – 4,91	NS
Asimetría	25 (0,03; 2,20)	0,73 (0,63)	0,47 – 0,99	38 (0; 2,11)	0,66 (0,58)	0,47 – 0,85	NS

○ **Estudio comparativo en función de tratamiento previo**

No se encontraron diferencias en cuanto a las medidas ecográficos (diámetro de ojo derecho, diámetro de ojo izquierdo y asimetría) en función de si los pacientes estaban tratados o no [Tabla 17].

Tabla 17. Estudio comparativo de los datos ecográficos en función de tratamiento previo.

	Tratados			No tratados			p
	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	
Diámetro OD	50 (2,29; 6,03)	4,46 (0,93)	4,21 – 4,70	13 (3,90; 6,67)	5,22 (0,93)	4,35 – 6,08	NS
Diámetro OI	50 (2,13; 5,90)	4,60 (0,83)	4,38 - 4,83	13 (4,33; 5,23)	4,85 (0,32)	4,56 – 5,15	NS
Asimetría	50 (0; 2,20)	0,70 (0,63)	0,54 – 0,87	13 (0,03; 1,51)	0,55 (0,53)	0,06 – 1,03	NS

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento tampoco influyó en los resultados medidos por ecografía y los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Se analizaron los datos también en función del tratamiento realizado en el momento de la ecografía, dividiendo a los paciente en tres grupos: aquellos que no recibían tratamiento, los que están en primera línea de tratamiento y los que están en segunda. No se encontró diferencias entre grupos en los diámetros de ambos ojos medidos por ecografía. No se realizó el estudio con la asimetría dado que no se había encontrado ninguna diferencia con anterioridad [Tabla 18].

Tabla 18. Estudio comparativo de diámetros ecográficos en función del tipo de tratamiento actual

	Sin tratamiento			1ª Línea			2ª Línea			p
	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	
Diámetro OD	10 (3,16; 6,67)	4,73 (1,07)	3,96 – 5,49	20 (2,29; 6,03)	4,52 (1,12)	3,99 – 5,04	18 (3,20; 5,93)	4,28 (0,82)	3,87 – 4,68	NS
Diámetro OI	10 (3,08; 5,23)	4,68 (0,65)	4,22 – 5,15)	20 (2,86; 5,70)	4,74 (0,70)	4,41 – 5,06	18 (3,03; 5,77)	4,52 (0,87)	4,09 – 4,95	NS

- Estudio de correlación entre los datos de la ecografía orbitaria y las variables clínicas de la enfermedad

En el estudio buscando correlación entre los datos de la ecografía orbitaria y variables clínicas de la enfermedad no se encontraron diferencias significativas, excepto para el diámetro de ojo derecho y la agudeza visual de ojo derecho ($r=0,320$; $p 0,011$) [Tabla 19].

Tabla 19. Rho de Spearman (r) entre los datos ecográficos y las variables clínicas.

	DIAMETRO- OD (r)	p	DIAMETRO- OI (r)	p	ASIMETRÍA- MEDIA (r)	p
EDSS	-0,186	NS	-0,176	NS	0,176	NS
AV-OD	0,320	0.011	0,060	NS	-0,109	NS
AV-OI	0,114	NS	0,021	NS	-0,167	NS
MSSS	-0,080	NS	-0,017	NS	0,112	NS
TAB	0,073	NS	0,157	NS	0,064	NS
Tiempo hasta tratamiento	-0,095	NS	-0,145	NS	0,067	NS

4. ESTUDIO PROSPECTIVO

○ **Datos evolutivos del seguimiento**

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

Se encontró una progresión mantenida con un aumento mayor de 0,5 puntos en la EDSS en el 27% (n=17) de los pacientes. El tiempo medio (meses) en aparecer esta progresión fue de 7,90 meses (Mín 1,87; Máx 17,84; DE 4,17; IC 95% 6,85 – 8,95) [Tabla 20].

Tabla 20. Datos evolutivos tras la ecografía orbitaria

	N (mín, máx)	Media (DE)	IC (95%)	Mediana (P25-P75)
EDSS	63 (0; 7,5)	2,81 (2,07)	2,29 – 3,33	2 (1,5 – 4)
Nº BROTES	63 (0; 3)	0,24 (0,56)	0,10 – 0,38	0 (0 – 0)
TAB	63 (0; 2,40)	0,26 (0,61)	0,11 – 0,41	0 (0 – 0)
Tiempo (meses) hasta brote	63 (0,30; 17,84)	7,80 (4,46)	6,68 – 8,92	6,97 (4,07 – 11,14)
Tiempo (meses) hasta progresión	63 (1,87; 17,84)	7,90 (4,17)	6,85 – 8,95	6,97 (4,58 – 10,71)

○ **Análisis entre el seguimiento evolutivo y los resultados ecográficos**

Se analizaron los datos ecográficos en función de la presencia o ausencia de brotes y la presencia o ausencia de progresión mantenida. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a los diámetros de ojo derecho y la presencia de progresión (p 0,041). El diámetro de ojo izquierdo se comporta de similar manera con la presencia de progresión (p 0,037). La asimetría de los diámetros no presentó diferencias entre ambos grupos. No hubo diferencias para los diámetros ni para la asimetría de diámetros cuando se comparan en función de la presencia o ausencia de brotes [Tabla 21].

Tabla 21. Estudio comparativo entre la presencia o no de brotes y progresión. Datos ecográficos

	Presencia			Ausencia			p
	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	
DIÁMETRO OD							
Brotos	10 (3,20; 6,67)	4,50 (1,09)	3,73 – 5,28	53 (2,29; 6,03)	4,55 (0,93)	4,29 – 4,81	NS
Progresión	17 (3,20; 5,60)	4,14 (0,69)	3,79- 4,49	46 (2,29; 6,67)	4,69 (0,99)	4,39 – 4,99	0,041
DIÁMETRO OI							
Brotos	10 (3,32; 5,73)	4,58 (0,94)	3,91 – 5,25	53 (2,13; 5,90)	4,58 (0,94)	3,91 – 5,25	NS
Progresión	17 (3,32; 5,73)	4,39 (0,68)	4,04 – 4,74	46 (2,13; 5,90)	4,72 (0,82)	4,48 – 4,97	0,037
ASIMETRÍA							
Brotos	10 (0,06; 1,90)	0,91 (0,64)	0,45 – 1,37	53 (0, 2,20)	0,64 (0,58)	0,48 – 0,80	NS
Progresión	17 (0,06; 1,90)	0,75 (0,53)	0,48 – 1,02	46 (0, 2,20)	0,66 (0,62)	0,48 – 0,85	NS

Se halló una correlación negativa entre los diámetros de ambos ojos y la EDSS al final del periodo de seguimiento (OD: r -0,338, p 0.007; OI: r -0,256, p 0,043). No se

encontró relación estadísticamente significativa entre los diámetros y el número de brotes en el seguimiento, el tiempo hasta brote ni en el tiempo hasta progresión confirmada. Tampoco se encontró una correlación significativa entre la asimetría de diámetros y las variables mencionadas en el periodo de seguimiento [Tabla 22].

Tabla 22. Rho de Spearman (r) entre los datos ecográficos y las variables clínicas de seguimiento

	EDSS post (r); p	Nº Brotes post (r); p	TAB post (r); p	Tiempo hasta brote (r); p	Tiempo hasta progresión (r); p
Diámetro – OD	-0,338; 0,007	-0,083; NS	-0,094; NS	0,025; NS	0,167; NS
Diámetro – OI	-0,256; 0,043	0,092; NS	0,085; NS	0,046; NS	0,140; NS
Asimetría	-0,152; NS	-0,006; NS	-0,020; NS	0,066; NS	0,201; NS

○ **Análisis entre el seguimiento evolutivo y los resultados de OCT**

No se encontraron diferencias significativas en los datos de OCT cuando comparamos grupos según la presencia o la ausencia de brotes en el seguimiento de brotes. Tampoco se encontraron diferencias entre grupos cuando comparamos entre la presencia o ausencia de progresión mantenida [Tabla 23].

Tabla 23. Estudio comparativo entre la presencia o no de brotes y progresión. Datos de OCT

	Presencia			Ausencia			p
	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	
GROSOR CFNR OD							
Brotos	8 (74; 101)	86,88 (10,37)	78,20 – 95,55	42 (44; 106)	84,93 (14,77)	80,33 – 89,53	NS
Progresión	15 (65; 104)	88,93 (13,11)	81,68 – 96,19	35 (44; 106)	83,66 (14,38)	78,72 – 88,60	NS
GROSOR CFNR OI							
Brotos	8 (74; 97)	87,38 (9,50)	3.91 – 5.25	43 (38; 109)	83,23 (15,74)	78,39 – 88,08	NS
Progresión	15 (64; 102)	89,40 (11,35)	83,11 – 95,69	36 (38; 109)	81,58 (15,77)	76,25 – 88,92	NS
GROSOR MEDIO CG OD							
Brotos	9 (64; 88)	76,67 (9,08)	69,68 – 83,65	41 (49; 92)	75,54 (11,52)	71,90 – 79,17	NS
Progresión	14 (53; 88)	75,00 (10,73)	68,81 – 81,19	36 (49; 92)	76,03 (11,31)	72,20 – 79,85	NS
GROSOR MÍNIMO CG OD							
Brotos	9 (57; 87)	71,89 (10,53)	63,80 – 79,98	41 (26; 89)	69,76 (14,48)	65,18 – 74,33	NS
Progresión	14 (47; 87)	71,29 (12,30)	64,18 – 78,39	36 (26; 89)	69,69 (14,46)	64,80 – 74,59	NS
GROSOR MEDIO CG OI							
Brotos	9 (62; 90)	77,44 (9,25)	70,34 – 84,55	43 (51; 94)	75,19 (11,03)	71,79 – 78,58	NS
Progresión	15 (59; 92)	78,53 (9,95)	73,02 – 84,04	37 (51; 94)	74,38 (10,88)	70,75 – 78,00	NS
GROSOR MÍNIMO CG OI							
Brotos	9 (61; 88)	75,11 (9,61)	67,72 – 82,50	43 (21; 92)	70,72 (14,60)	66,23 – 75,21	NS
Progresión	15 (54; 91)	75,60 (10,72)	69,66 – 81,54	37 (21; 92)	69,81 (14,78)	64,88 – 74,74	NS

En la búsqueda de correlaciones entre los datos arrojados por la OCT y las variables clínicas en el periodo de seguimiento, se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre la EDSS al final del periodo y el grosor de la capa granulosa de ojo derecho, tanto medio como mínimo (Grosor CG medio: $r -0,503$; p

<0,001; Grosor CG mínimo: r -0,399; p 0,004). La EDSS al final del periodo no se relacionó de forma significativa con ninguna otra variable (grosor de CFNR OD y OI, grosor capa granulosa medio y mínimo de OI). No encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre el número de brotes en el seguimiento, el tiempo hasta brote y el tiempo hasta progresión con el resto de medidas de OCT (grosor de CFNR OD y OI, grosor capa granulosa medio y mínimo de OD y OI) [Tabla 24].

Tabla 24. Rho de Spearman (r) entre los datos de OCT y las variables clínicas de seguimiento

	EDSS post (r); p	Nº Brotes post (r); p	TAB post (r); p	Tiempo hasta brote (r); p	Tiempo hasta progresión (r); p
Grosor CFNR – OD	-0,215; NS	-0,079; NS	-0,097; NS	-0,011; NS	-0,020; NS
Grosor CFNR – OI	0,024; NS	0,003; NS	-0,022; NS	0,025; NS	0,012; NS
Grosor CCG - OD (media)	-0,503; <0,001	-0,081; NS	-0,114; NS	-0,008; NS	0,105; NS
Grosor CCG – OD (mínimo)	-0,399; 0,004	-0,150; NS	-0,171; NS	-0,102; NS	-0,027; NS
Grosor CCG – OI (media)	-0,105; NS	-0,002; NS	-0,025; NS	0,139; NS	0,105; NS
Grosor CCG – OI (mínimo)	-0,068; NS	-0,030; NS	-0,048; NS	0,060; NS	0,044; NS

○ **Análisis entre el seguimiento evolutivo y los resultados de RM**

No se encontraron diferencias significativas en los datos de RM (número de lesiones en T1, T2 y T1GD) cuando comparamos grupos según la presencia o la ausencia de brotes en el seguimiento de brotes. Tampoco se encontraron diferencias entre grupos cuando comparamos entre la presencia o ausencia de progresión mantenida.

No hubo diferencias para los datos volumétricos medidos por RM (volumen cerebral, sustancia blanca, sustancia gris, sustancia gris periférica y LCR ventricular) cuando comparamos entre grupos separados por presencia o ausencia de brotes [Tabla 25].

Tabla 25. Estudio comparativo entre la presencia o no de brotes. Datos RM

	Brotes Sí			Brotes No			p
	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	
Nº LESIONES T1	10 (0; 17)	4,60 (5,99)	0,32 – 8,88	52 (0; 32)	6,44 (8,58)	4,05 – 8,83	NS
Nº LESIONES T2	10 (6; 40)	18,30 (12,69)	9,22 – 27,38	52 (0; 60)	22,79 (18,68)	17,59 – 27,99	NS
Nº LESIONES T1GD	10 (0; 2)	0,20 (0,63)	-0,25 – 0,65	52 (0; 9)	0,60 (1,56)	0,16 – 1,03	NS
VOLUMEN CEREBRAL	10 (1423,00; 1637,20)	1544,53 (78,36)	1488,48 – 1600,59	50 (1293,90; 1784,00)	1536,43 (99,12)	1508,26 – 1564,60	NS
SUSTANCIA BLANCA	10 (476,18; 925,65)	793,84 (120,58)	707,57 – 880,10	50 (499,48; 996,42)	828,40 (77,21)	806,46 – 850,34	NS
SUSTANCIA GRIS	10 (610,46; 1100,90)	750,70 (1371,98)	652,55 – 848,84	50 (477,79; 1128,10)	708,03 (125,03)	672,44 – 743,62	NS
SUSTANCIA GRIS PERIFÉRICA	10 (501,95; 754,66)	592,99 (76,83)	538,04 – 647,96	50 (95,90; 792,17)	548,09 (110,63)	516,65 – 579,53	NS
LCR VENTRICULAR	10 (9,09; 59,50)	31,52 (14,62)	21,06 – 41,97	50 (7,77; 68,99)	34,30 (13,54)	30,45 – 38,14	NS

Tampoco se hallaron diferencias cuando los grupos eran separados por presencia o ausencia de progresión mantenida [Tabla 26].

Tabla 26. Estudio comparativo entre la presencia o no de progresión. Datos RM

	Progresión Sí			Progresión No			p
	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	N(mín, máx)	Media (DE)	IC 95%	
N° LESIONES T1	17 (0; 30)	5,18 (7,92)	1,10 – 9,25	45 (0; 32)	6,51 (8,37)	4,00 – 9,03	NS
N° LESIONES T2	17 (7; 60)	21,65 (16,66)	13,08 – 30,21	45 (0; 60)	22,22 (18,44)	16,68 – 27,76	NS
N° LESIONES T1GD	17 (0; 9)	0,82 (2,43)	0,43 – 2,07	45 (0; 3)	0,42 (0,87)	0,16 – 0,68	NS
VOLUMEN CEREBRAL	17 (1293,90; 1767,00)	1539,74 (111,37)	1482,48 – 1596,99	43 (1358,80; 1784,00)	1537,01 (89,80)	1509,37 – 1564,64	NS
SUSTANCIA BLANCA	17 (476,18; 925,65)	799,55 (96,82)	749,77 – 849,33	43 (499,48; 996,42)	831,76 (80,22)	807,08 – 856,45	NS
SUSTANCIA GRIS	17 (573,26; 1100,90)	740,18 (122,18)	677,33 – 803,99	43 (477,79; 1228,30)	705,24 (129,04)	665,53 – 744,96	NS
SUSTANCIA GRIS PERIFÉRICA	17(438,25; 754,67)	575,80 (773,52)	536,03 – 615,57	43 (95,90; 792,17)	547,57 (115,90)	511,90 – 583,24	NS
LCR VENTRICULAR	17 (9,09; 56,50)	33,04 (14,59)	25,54 – 40,54	43 (7,77; 68,99)	34,14 (13,41)	30,02 – 38,27	NS

Al estudiar las correlaciones entre las variables clínicas de seguimiento y los datos de resonancia, no encontramos relaciones estadísticamente significativas entre el número de lesiones T1, T2 y T1GD y la EDSS al final del estudio, el número de brotes en el seguimiento o el tiempo hasta progresión. En cuanto al tiempo hasta el primer brote en es seguimiento, hubo una correlación negativa débil para el número de lesiones en T1 (r -0,251; p 0.049). No hubo significación estadística para el número de lesiones en T2 ni para el número de lesiones T1GD.

En cuanto a los datos volumétricos, encontramos una relación negativa entre el volumen cerebral (r -0,342; p 0,007), sustancia gris (r -0,287; p 0,026) y sustancia gris periférica (r -0,316; p 0,014) con la EDSS al final del periodo de seguimiento. No se encontraron correlaciones significativas para el resto de volúmenes con la EDSS al final del estudio.

Tampoco se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el número de brotes en el seguimiento, el tiempo hasta el primer brote y el tiempo transcurrido hasta la progresión mantenida y las medidas volumétricas (volumen cerebral, sustancia blanca, sustancia gris, sustancia gris periférica y LCR ventricular) [Tabla 27].

Tabla 27. Rho de Spearman (r) entre los datos de RM y las variables clínicas de seguimiento

	EDSS post (r); p	Nº Brotes post (r); p	TAB post (r); p	Tiempo hasta brote (r); p	Tiempo hasta progresión (r); p
Nº Lesiones T1	0,117; NS	-0,153; NS	-0,144; NS	-0,251; 0,049	-0,155; NS
Nº Lesiones T2	0,117; NS	-0,201; NS	-0,196; NS	0,112; NS	0,066; NS
Nº Lesiones TIGD	0,022; NS	0,053; NS	0,039; NS	0,240; NS	0,116; NS
Volumen Cerebral	-0,342; 0,007	0,055; NS	0,040; NS	0,112; NS	0,167; NS
Sustancia Blanca	-0,225; NS	0,033; NS	0,066; NS	0,037; NS	0,003; NS
Sustancia Gris	-0,287; 0,026	0,047; NS	0,035; NS	0,087; NS	0,193; NS
Sustancia Gris Periférica	-0,316; 0,014	0,080; NS	0,030; NS	0,070; NS	0,155; NS
LCR Ventricular	0,088; NS	-0,142; NS	-0,135; NS	0,069; NS	0,132; NS

DISCUSIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta al sistema nervioso central [14]. Se ha convertido en una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes, pues la edad habitual de aparición es entre los 20 y los 40 años.

Las lesiones del SNC detectadas en la enfermedad se caracterizan por la disrupción de la barrera hematoencefálica, inflamación, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y degeneración neuronal/axonal [21,22]. La pérdida neuronal/axonal progresiva se considera la causa más importante de discapacidad neurológica en la EM. A pesar de que la neurodegeneración es detectable desde los estadios iniciales e la enfermedad, la acción de mecanismos compensatorios del SNC evita la aparición de síntomas neurológicos permanentes en esta etapa. Sin embargo, la neurodegeneración acumulada a lo largo del curso de la enfermedad finalmente sobrepasa la capacidad de compensación, resultando en la acumulación progresiva de discapacidad [106].

En la evaluación de esta neurodegeneración se han propuesto diferentes marcadores, entre ellos los radiológicos, como las medidas de atrofia por RM o la tomografía de coherencia óptica, que aporta una medida fiable de daño axonal en la vías visuales anteriores [104]. Recientemente, aparece la ecografía orbitaria como un potencial método para evaluar la degeneración axonal del nervio óptico. Es un método sencillo e inocuo usado habitualmente por neurólogos en la consulta y que podría servir como método de valoración rápida de neurodegeneración en la EM.

Con el objetivo de valorar esta técnica en pacientes afectados de EM, recogimos los datos de 63 pacientes de nuestra unidad en los que se realizó una ecografía orbitaria entre Diciembre de 2013 y Mayo de 2015. Asimismo, recogimos datos ecográficos de 11 personas sin patología a los que se había realizado la misma técnica en la consulta de ecografía, que servirán de controles. Nuestro estudio pone de manifiesto que la técnica

es un modelo válido que diferencia entre sanos y enfermos de EM, encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. Posteriormente realizamos una comparación entre las principales técnicas de valoración de neurodegeneración usadas hasta la actualidad: tomografía de coherencia óptica, medidas de RM (lesiones en T1, T2 y realzadas con gadolinio) y volumetrías cerebrales mediante software SIENAX. También realizamos un estudio con variables clínicas de forma retrospectiva y prospectiva, buscando asociación entre los datos ecográficos y las variables clínicas, atendiendo principalmente a medidas de discapacidad y progresión, reflejo clínico de la neurodegeneración en EM.

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

- **Características Demográficas y Basales**

La EM aparece típicamente en edades comprendidas entre los 20 y 40 años con una edad media de 30 años [107]. En nuestra muestra los pacientes debutaron con los primeros síntomas a una edad media de 32,57 años y fueron diagnosticados a la edad de 35,37 años, sin diferencias entre formas remitentes y progresivas y en concordancia con la historia natural de la enfermedad.

Se ha estudiado una mayor incidencia de la EM en mujeres que hombres con una relación que varía entre 1,4:1 y 2,2:1 [108], aunque en los últimos estudios esta relación ha aumentado incluso hasta 3:1 [109]. Nuestra muestra con 43 mujeres (68,3%) y 20 varones (31,7%) y con una razón de 2,15:1, se encuentra dentro de los valores publicados en la literatura.

Respecto a las formas de EM, se ha encontrado un inicio de forma primaria progresiva entre el 10 y el 15% de los pacientes que inician una EM. En nuestra serie, las formas primarias progresivas representan un 3,2% (n=2) del total y por tanto, por debajo de lo esperado para esta forma de inicio en las series publicadas. Existe un 11,1% (n=7) de formas secundarias progresivas, debido probablemente al poco tiempo de evolución de

la enfermedad de los pacientes de la muestra, que fue de 63,52 meses (5,2 años) de media desde el diagnóstico. Más del 85% de los pacientes inician la enfermedad en una forma por brotes, como ocurre en nuestra muestra, incluso encontrándose en un porcentaje más elevado (96,8%). Clásicamente se ha aceptado que aproximadamente la mitad de los enfermos que inician con brotes alcanza la fase progresiva alrededor de los 10 años de evolución, con una gran dependencia de la edad de inicio, siendo mayor en pacientes que inician tempranamente [110,111,112]. En estudios más recientes, se ha publicado que el 75% de los pacientes convierte a una forma progresiva en 19 años aproximadamente, independientemente de la presencia de brotes interpuestos [107]. Atendiendo a la historia natural de la enfermedad, en nuestra estudio es esperable una escasa representación de la forma secundaria progresiva, debido a una edad de aparición intermedia y un tiempo de evolución corto.

En relación con el tratamiento modificador de la enfermedad, hemos encontrado que 13 pacientes se encontraban sin tratamiento (20,6%) y el resto bajo tratamiento específico (n=50; 79,4%) el cual puede estar englobado dentro de la primera (n=29; 46%) o segunda línea (n=21; 33,3%). Teniendo en cuenta que no existe actualmente tratamiento inmunomodulador aprobado para las formas primarias progresivas o secundarias progresivas sin brotes [58], es aceptable este porcentaje de pacientes sin tratamiento. Sin embargo, en nuestra muestra, nos encontramos que los pacientes sin tratamiento son 9 con formas remitentes, 2 con síndrome neurológico aislado y 2 pacientes con un inicio primario progresivo. La razón de que estos pacientes con inicio por brotes no tengan prescrito tratamiento, es que en el momento del estudio eran de diagnóstico reciente y todavía no habían iniciado la terapia.

La neuritis óptica como forma de presentación inicial aparece en hasta el 20% de los pacientes [107,66] y en nuestro estudio la encontramos en un 17,5% (n=11) siendo los síntomas sensitivos los más frecuentes como forma de inicio, esperable hasta en el 45% de los pacientes según otras series [28].

Recogimos datos de neuritis óptica previa acontecida en el transcurso de la enfermedad en un 39,7% (n=25), lo que pone de manifiesto lo frecuente de este tipo de alteración en la EM. De hecho, se ha descrito su aparición hasta en la mitad de los pacientes a lo

largo de la evolución de la enfermedad [66]. Encontramos mayor número de neuritis óptica en el ojo derecho (20,6%) frente al ojo izquierdo (15,9%).

- **Características clínicas de la enfermedad**

La EDSS es la escala más ampliamente usada en la valoración de los enfermos de EM. Es una escala ordinal diseñada para categorizar el grado de discapacidad debido a EM, puntuando de 0 (examen neurológico normal) a 10 (fallecimiento por EM). En nuestra muestra la media obtenida en esta escala es de 2,71, que refleja una discapacidad leve y dentro de lo esperable para una muestra con poco tiempo de evolución. Se ha encontrado en algunas series, una mediana de tiempo entre 6 y 9 años para alcanzar grados de discapacidad superiores a 3 [113]. En nuestra serie consideramos una EDSS ≥ 4 como discapacidad moderada y encontramos que el 28,6% de nuestros pacientes presentaba un valor superior. El tiempo medio en alcanzar esta discapacidad fue de 53,05 meses (4,4 años), que resulta poco tiempo en relación con otras series publicadas. Este dato podría estar afectado por la presencia de formas progresivas dentro de la muestra que precisan un tiempo más corto para alcanzar esta discapacidad.

Dentro de esta escala de discapacidad, se valora la agudeza visual con optotipo de ambos ojos, en la que encontramos una media de 0,79 para ambos ojos. Teniendo en cuenta que la unidad es la máxima agudeza visual, los pacientes conservan de forma aceptable esta capacidad.

La escala de puntuación de gravedad de la EM (MSSS) muestra un patrón de progresión de la enfermedad en función de su duración. En nuestra serie la media fue de 4,06, lo que supone una puntuación baja y representa una evolución menos agresiva que la media [105].

El número de brotes y la tasa anualizada de brotes (TAB) tienden a disminuir conforme avanza la enfermedad. El promedio de brotes anuales es de 0,4 a 1, con gran variabilidad entre los estudios publicados [113,114]. Nuestra serie se comporta dentro de este rango con una TAB media de 0,78 y un número de brotes medio de 4,35. Dada la tendencia a disminuir la frecuencia de brotes con el tiempo de evolución, registramos

estas variables solo referidas a los últimos dos años, encontrando una TAB de 0,65 y un número medio de brotes de 1,30, con lo que puede observarse esa tendencia decreciente con los años de enfermedad.

2. DATOS PARACLÍNICOS. ESTUDIO DESCRIPTIVO Y DE CORRELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES TÉCNICAS

- **Análisis descriptivo de los datos paraclínicos. Ecografía orbitaria. Tomografía de Coherencia óptica. Resonancia Magnética.**

- **Ecografía orbitaria. Datos descriptivos**

La medición del nervio óptico por ecografía orbitaria es una técnica de reciente aparición en el campo de la EM. Anteriormente ha sido usada para valorar el nervio óptico en condiciones de hipertensión intracraneal [115] y también se ha utilizado para valorar la neuritis óptica aguda, tanto isquémica como inflamatoria con gran utilidad en la distinción de ambas [116]. La medición puede hacerse junto a las cubiertas meníngeas o sin ellas. En nuestro caso se ha usado la medición junto a las cubiertas, por la difícil diferenciación entre axón y cubiertas en la mayoría de los pacientes.

Los grosores medios que arroja la ecografía son de 4,54 +/- 0,95 mm para ojo derecho y 4,63 +/- 0,79 mm para ojo izquierdo, siendo ambas medidas concordantes aunque algo menores con otros estudios publicados, que muestran un diámetro medio de 5,19 +/- 0,58 mm en individuos afectados [117]. Estas medidas ecográficas han sido comparadas con el diámetro medido por resonancia magnética de 3 teslas, encontrando una buena precisión en la medida, con reproducibilidad y buena relación inter-observador e intra-observador [118].

También se ha valorado la asimetría de las medidas entre ambos ojos, pues se ha postulado que asimetrías superiores a 0,5 – 0,75 mm son patológicas [87]. La asimetría

media que encontramos en nuestra serie fue de 0,69 mm, que puede resultar dentro de lo patológico en función de la series.

○ **Ecografía Orbitaria. Determinación de punto de corte**

La experiencia adquirida con ecografía orbitaria en la medición del grosor de nervio óptico en enfermedades desmielinizantes es aún escasa. Por ello, se decidió realizar un curva ROC para determinar qué punto de corte podría ser útil para diferenciar entre sanos y enfermos. Este análisis también nos permite evaluar si en nuestra muestra, esta técnica es útil para diferenciar entre sanos y enfermos.

Estudios previos han determinado un punto de corte de 3,05 mm, por debajo del cual hay mayor probabilidad de ser enfermo con una sensibilidad del 71% y una especificidad cercana al 100% [88]. Nuestro estudio no es comparable dado que realizamos mediciones incluyendo las cubiertas del nervio, por ello nuestro punto de corte resultó en 5,2 mm, por debajo del cual, hay más probabilidad de ser enfermo. Para este punto se obtuvo un sensibilidad del 73% y una especificidad del 95%, lo que nos dice que el modelo usado diferencia bien entre enfermos y sanos.

○ **Tomografía de Coherencia Óptica**

La tomografía por coherencia óptica es una técnica de imagen no invasiva que permite una medida anatómica precisa de la capa de las fibras nerviosas de la retina, estructura que contiene los axones de las células ganglionares que forma el nervio óptico, quiasma y cintillas ópticas [70]. El estar formada por axones desmielinizados dentro de la retina, la hace una estructura ideal para evaluar el daño axonal y la neurodegeneración y el posible efecto protector de fármacos. La OCT permite que la retina sea un modelo elocuente de neurodegeneración en EM y neuritis óptica. Permite una evaluación rápida, reproducible y no invasiva de la composición estructural de la retina y nos puede permitir mejorar en el conocimiento de los mecanismos lesionales en EM. Sin embargo,

estas posibles utilidades están aún por consolidar y es en los últimos años cuando se está introduciendo en ensayos clínicos.

Múltiples estudios han publicado las aplicaciones de esta técnica en la esclerosis múltiple, aportando datos acerca del grosor de esta capa en individuos afectados con historia de neuritis óptica (85 μm , DE 17 μm), sin neuritis óptica (96 μm , DE 14 μm) y controles sanos (105 μm), encontrando diferencias significativas entre todos los grupos [119].

En nuestra muestra no se realizó un estudio casos y controles ni tampoco se evaluó la diferencia entre ojos que previamente habían presentado una neuritis óptica y aquellos que no. La media del grosor de la CFNR fue de 85,24 μm (DE 14,08) para ojo derecho y 83,88 μm (DE 14,93) para ojo izquierdo, medidas concordantes con lo publicado para individuos afectados. En nuestro caso no se ha diferenciado la existencia previa de neuritis óptica, pero en ambos ojos la media es similar, lo que podría indicar escasa influencia de este aspecto en las medidas. Sin embargo, también podría haberse reducido el valor de forma global al incluirse dentro del estudio este tipo de pacientes.

En estudios previos se ha encontrado que el grosor de la capa granulosa medido por OCT tiene mejor correlación con la función visual y la discapacidad en EM de tipo remitentes recurrentes que la medición de la CFNR. Esto puede deberse en parte, a la mayor reproducibilidad de las medidas de esta capa [120]. A pesar de encontrarse una fuerte asociación entre los grosores de ambas capas, las medidas de la capa granulosa (media y mínimo) muestran mayor sensibilidad y especificidad. Además, estas medidas se han comparado según el aparato de OCT usado, encontrando que particularmente con Cirrus el valor medio de la CCG es el más sensible para la detección de cambios en EM RR, no así para el aparato Spectralis, cuyo valor más sensible es el grosor mínimo de la CCG [121]. Las medidas medias de la capa de células ganglionares encontradas en nuestro estudio son 75,74 μm (DE 11,05) para ojo derecho y 75,58 μm (DE 10,69) para ojo izquierdo. La medida mínima del grosor de la CCG tuvo un valor promedio de 70,14 μm (DE 13,78) para ojo derecho y de 71,48 μm (DE 13,88) para ojo izquierdo. En la literatura pueden encontrarse valores medios similares en pacientes afectados (72,2

μm (DE 11,3) para el grosor medio y 68,1 μm (DE 12,9) para el grosor mínimo) [121]. Como ocurre en otras medidas de OCT, los pacientes presentan diferencias en función de la presencia de neuritis óptica previa con valores menores para aquellos que la habían presentado. Como se ha comentado anteriormente, nuestro estudio no ha diferenciado en este aspecto, pero los datos en ambos ojos son similares, por lo que no parece condicionado el resultado por dicho motivo.

○ **Resonancia Magnética. SIENAX.**

La medición de la atrofia cerebral se ha convertido en parte del repertorio habitual de técnicas de resonancia magnética en ensayos clínicos de esclerosis múltiple, aunque también es usada cada vez más en la práctica clínica. La destrucción de tejido comienza tempranamente en el curso de la enfermedad, observándose ya este fenómeno en pacientes con síndrome neurológico aislado [122] y estando presente en todas las formas de esclerosis múltiple [123,124,125].

Las lesiones hipointensas en T1 que persisten a lo largo del tiempo son los llamados “agujeros negros” y obedecen a la destrucción de tejido con pérdida de mielina y axones. Estas lesiones aumentan en número y tamaño con la evolución de la enfermedad y en mayor medida en la fase secundaria progresiva que en la fase remitente. Aún así, aumentan en todas las fases y formas de la enfermedad. En nuestra muestra aparece un contaje medio de 6,15 lesiones (DE 8,20), no muy alto, pero acorde con el tiempo de evolución de la EM en nuestros pacientes.

La carga lesional en T2 (lesiones hiperintensas) es usada como una medida de inflamación y de actividad de la enfermedad en el tiempo (nuevas lesiones o aumento del tamaño de las previas). Es una medida complementaria a las lesiones captantes de gadolinio [126]. Sin embargo, es una medida útil en intervalos de tiempo, no así en un contaje puntual, ya que es poco específica. Este aspecto no ha podido relacionarse en estudios previos con la discapacidad, principalmente por la escasa especificidad patológica de estas lesiones y porque la discapacidad es multifactorial en la EM. Estas

lesiones, tanto agudas como crónicas, obedecen a un amplio rango de anomalías neuropatológicas, pudiendo ser el resultado de edema, desmielinización, pérdida axonal o astrogliosis. Esta carga lesional es muy variable, por lo que su interés principal es la evolución temporal [127]. Nuestro estudio arroja un contaje medio de lesiones en T2 de la muestra de 22,06 (DE 17,84).

Las lesiones captantes de gadolinio son el reflejo de la actividad de la enfermedad, que puede ser clínica o subclínica. De hecho las lesiones de este tipo exceden al número de brotes clínicos. En las etapas remitentes, la frecuencia de aparición de estas lesiones en pacientes no tratados varía entre el 50 y el 65%, con un contaje medio de lesiones que varían entre 1 y 5 [128]. Nuestra muestra presenta un número medio de lesiones captantes de 0,53 (DE 1,46) lo que es esperable, dado que el 87,3% de los pacientes están tratados. Estas lesiones suelen disminuir a lo largo del tiempo, siendo menores tanto en etapas más avanzadas [129] como en la forma primaria progresiva [130].

El lastre principal de las medidas de atrofia por resonancia es la falta de un método estandarizado para su evaluación. La interpretación de resultados es difícil debido a que los valores numéricos no pueden ser comparados directamente entre los estudios. El programa SIENAX realiza una estimación de los volúmenes cerebrales desde las imágenes adquiridas y sus medidas son normalizadas con un error de un 1% [101]. Dadas estas dificultades, es complejo comparar nuestros resultados con el resto de estudios, pero aún con estas limitaciones, si comparamos el volumen cerebral normalizado que aporta SIENAX de nuestra muestra ($1537,78 \text{ cm}^3$, DE $95,42 \text{ cm}^3$) con otros estudios, nos encontramos unos valores similares en los pacientes con EM (1474 cm^3 , DE 75 cm^3) [96].

- **Estudio de correlación entre ecografía orbitaria y OCT**

La OCT es la técnica actualmente usada para evaluar la retina y el nervio óptico. Se ha enfocado su uso como modelo de neurodegeneración en EM debido a la presencia de axones no mielinizados en ella. En estos momentos, la técnica está siendo usada como medida exploratoria en los diferentes estudios, para valorar su posible uso en este sentido así como para evaluar estrategias terapéuticas. Aunque es una tecnología con un uso relativamente sencillo, en la mayoría de los centros se encuentra en manos de oftalmólogos. A la espera de consolidar esta técnica como patrón oro en la neurodegeneración y siendo la ecografía una técnica de uso habitual por los neurólogos, se ha intentado buscar una aproximación entre ambas técnicas, para que la ecografía orbitaria pueda servir de apoyo en la consulta, de forma rápida e inocua, para la evaluación global del paciente.

Hasta la actualidad no se ha estudiado la relación entre los grosores del nervio óptico medido por ecografía y la OCT en pacientes con EM, debido principalmente a la reciente incorporación de esta técnica a este campo y a que aún se encuentra en fase de estudio. Previamente, en estudios de pacientes con glaucoma se encontró un relación débil entre ambas técnicas a la hora de comparar la porción anterior del nervio óptico o incluso la excavación del disco [131]. Por otro lado, más atención ha recibido la hemodinámica en las arterias orbitarias mediante estudio sonográfico, encontrándose resultados dispares en cuanto a sus alteraciones en la EM. Algunos autores observaron una alteración hemodinámica retrobulbar persistente en pacientes con EM e historia previa de neuritis óptica [132,133] y temporal en la fase aguda de las neuritis ópticas [134]. Sin embargo otros autores, concluyen que los parámetros de flujo sanguíneo en la órbita no se relacionan con las neuritis óptica [135]. Se ha realizado también un estudio comparativo entre estos parámetros hemodinámicos y la CFNR medida por OCT en pacientes con EM sin que se hay encontrado ninguna relación entre ambos [136].

En nuestra muestra encontramos una relación positiva estadísticamente significativa entre el grosor del diámetro de nervio óptico medido por ecografía, la CFNR (r 0,281; p 0,048) y el grosor medio de la capa granulosa (r 0,313; p 0,027) en el ojo derecho. Esta

relación positiva (a mayor grosor de nervio por ecografía, mayores grosores en las capas medidas por OCT) apunta a que la ecografía es capaz de medir el nervio óptico de forma simple aunque menos precisa, al no poder diferenciar entre capas. Esta medida, sencilla de adquirir, puede darnos una idea aproximada de la integridad del nervio óptico en estos enfermos. Como ya se había mencionado, el grosor medio de la capa de células ganglionares es más sensible con Cirrus [121], lo que explicaría que hayamos encontrado una relación con mayor significación. Sin embargo, en el ojo izquierdo no se han encontrado relaciones estadísticamente significativas, excepto para el grosor medio ecográfico de ojo izquierdo con el grosor mínimo de la CCG de ojo derecho (r 0,307; p 0,030). Esta disparidad entre ambos ojos puede deberse a que hay mayor presencia de neuritis ópticas previas en el ojo derecho que en el izquierdo (20,6% vs 15,9%), lo que lleva a unas medidas menores. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los grosores ecográficos en función de la presencia o no de neuritis óptica previa. Podría deberse también esta disparidad a que el tamaño muestral no es suficiente para alcanzar valores significativos en todas las correlaciones. Es probable que aumentado la muestra, estas relaciones sean más fuertes.

- **Estudio de correlación entre ecografía orbitaria y RM**

La atrofia cerebral se ha convertido en una parte importante en la evaluación del paciente con EM en los últimos tiempos. La atrofia cerebral es considerada como el primer reflejo del daño axonal y de la neurodegeneración, resultado de los procesos patológicos ocurrentes en la EM. Se han introducido las técnicas de medida por RM dentro de los protocolos realizados para los enfermos de EM. Sin embargo, está aún lejos de ser usada en la práctica clínica habitual. Los estudios que han intentado relacionar estas medidas con los datos clínicos de la enfermedad en cuanto a progresión y discapacidad han tenido resultados dispares hasta el momento. Este hecho puede estar relacionado con la existencia de diversos métodos de medida y con la complejidad de una interpretación correcta de la imagen. Estos aspectos, añadidos al elevado coste de la realización de RM y a la dificultad de acceso a la misma, que puede encontrarse en

algunos centros, hace que nos hayamos planteado la técnica ecográfica como una aproximación más a estas medidas, siendo ésta realizada fácilmente por neurólogos y de forma rápida e inocua en una consulta.

Nuestro estudio no ha conseguido poner de manifiesto ninguna correlación entre los grosores de nervio óptico y los datos arrojados por la RM, tanto en lo referente a carga lesional como al estudio volumétrico.

En un estudio realizado previamente con 20 pacientes afectados de neuritis óptica aguda, encontraron una relación significativa entre las lesiones en T2 y el grosor del nervio óptico en la fase aguda [137], pero estos datos no son superponibles, debido a que en fase aguda predomina la inflamación y el edema del nervio.

No hay estudios que relacionen grosores ecográficos y número de lesiones en secuencias de resonancia en pacientes con EM establecida y fuera de la fase aguda de una neuritis óptica. Esta falta de relación viene dada probablemente por la poca especificidad del contaje lesional en T1 y T2 en un punto concreto. Como ya se ha mencionado anteriormente, este contaje, sobre todo si nos referimos a la secuencia T2, tiene su utilidad cuando se compara en el tiempo, para detectar cambios y actividad de la enfermedad. Por otro lado, la medición puntual de las lesiones captantes de gadolinio, sí presenta interés, pues refleja la actividad de la enfermedad clínica o subclínica. El sustrato patológico de la lesión captante se explica por el componente inflamatorio y la rotura de barrera hematoencefálica [138]. No cabe esperar, por ello, una relación entre grosor y captación, dado que informarían sobre dos aspectos de la enfermedad. Por un lado, la medida de la ecografía correspondería a daño axonal y neurodegeneración y por el otro, las lesiones realzadas con gadolinio traducirían inflamación principalmente. Aunque estas últimas presentan cierto componente de daño axonal, éste se encontraría en etapas muy iniciales y sin repercusión en otras áreas.

Respecto al estudio volumétrico realizado con SIENAX, tampoco se encontraron correlaciones. Hasta la actualidad los estudios transversales realizados con volúmenes cerebrales no han conseguido demostrar relación con otras medidas de daño axonal en el nervio óptico medidas por OCT [139,140,141]. Por ello, si asemejamos las medidas ecográficas a los resultados de OCT, podemos esperar un comportamiento similar ente

ambos. No obstante con los estudios longitudinales no ha ocurrido de igual manera, ya que sí han demostrado una relación entre el grosor de la CFNR y la CCG con la atrofia cerebral en el tiempo. Se ha encontrado que la medida de la capa granulosa tiene mayor utilidad debido a su mayor reproducibilidad y a la escasa influencia del edema durante fases inflamatorias. Se ha descrito que mayores tasas de atrofia en esta capa se asocian a una mayor velocidad de progresión de la atrofia en el volumen cerebral, tálamo y sustancia gris. Esta asociación sugiere un proceso patológico similar en ojo y cerebro [73,121,142] y podría esperarse un comportamiento similar en la relación entre los datos ecográficos y la atrofia cerebral en estudios longitudinales.

Como hemos visto en nuestro estudio, no hemos conseguido poner de manifiesto relación entre datos ecográficos y datos de RM. El análisis de las imágenes de RM, así como las medidas ecográficas, son realizadas con una sola RM y una sola ecografía, sin posibilidad de observar el cambio evolutivo. Por ello, las medidas de RM son volumétricas y no reflejan tasas de atrofia. Este tipo de medidas, aunque son normalizadas mediante el software, presentan gran variabilidad individual lo que hace que los resultados no sean concluyentes. Es posible que pueda encontrarse una relación entre ambas técnicas usando datos de estudios longitudinales (mediantes tasas de pérdida de volumen cerebral (SIENA) e incluso datos de tasa de adelgazamiento de nervio óptico). Cabría esperar un comportamiento patológico similar en ambas estructuras a la vista de estudios realizados previamente.

3. ESTUDIO RETROSPECTIVO

○ **Estudio Comparativo entre Formas Progresivas y Remitentes**

Se realizó un estudio comparativo buscando diferencias en la forma de comportarse las formas progresivas y remitentes. Encontramos diferencias estadísticamente significativas para la escala de EDSS y para el tiempo transcurrido hasta alcanzar una puntuación por encima de 4, siendo la EDSS mayor en los pacientes con formas

progresivas y el tiempo menor. Si atendemos a la EDSS, es esperable esta diferencia debido a que las formas secundarias progresivas son diagnosticadas tras una progresión de la discapacidad mantenida independientemente de la existencia o no de brotes. También se debe tener en cuenta que las formas primarias progresivas alcanzan una discapacidad mayor en menor tiempo respecto a las demás formas [107] y por tanto, el tiempo transcurrido hasta la EDSS mayor o igual a 4 es también menor.

En concordancia con estos datos, la escala de gravedad MSSS es mayor en formas progresivas en nuestra muestra (3,71 vs 8,15, $p < 0,02$), reflejando una progresión más agresiva que la media en esta forma evolutiva [105].

También encontramos diferencias respecto a la TAB de los últimos dos años, siendo menor en las formas progresivas (0,33 vs 0,7; $p < 0,04$), en las que no se esperan brotes y en caso de presentarlos son muy escasos.

Atendiendo a la técnica ecográfica, no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para los diámetros de ambos nervios ni para la asimetría. A pesar de que en las formas progresivas, tanto secundarias como primarias, se espera un mayor componente de degeneración axonal, no se reflejó en esta medida. La razón podría ser el bajo tamaño muestral, presentando solo 9 pacientes formas progresivas en comparación con 54 pacientes con formas remitentes.

Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a los resultados de la OCT. Estudios previos (la mayoría con un número de pacientes muy bajo, principalmente en el grupo de progresivas) han mostrado resultados dispares en cuanto a este hecho. El estudio con mayor número de pacientes en todos los brazos encontró diferencias entre grupos, tanto para las medidas de la CFNR como para el volumen macular, siendo mayor el adelgazamiento en las formas progresivas que en las remitentes. También se ha observado una mayor reducción en formas secundarias progresivas que en primarias progresivas, probablemente por la existencia de neuritis ópticas previas [143]. En nuestro estudio podría explicarse por el mismo motivo el hecho de no haber encontrado diferencias entre grupos.

Respecto a los datos de resonancia magnética, no se encontraron diferencias entre ambos grupos para el número de lesiones en T1 ni en T2. Se encontraron diferencias

estadísticamente significativas para el número de lesiones realzadas con gadolinio. Estas últimas son indicativas de actividad inflamatoria de la enfermedad, y como es esperable es mayor en las formas remitentes, al ser más activas. El número de lesiones disminuye con la evolución de la enfermedad [130] y se han encontrado en menor número en las formas primarias [131]. En relación con los volúmenes cerebrales proporcionados por SIENAX no se encontraron diferencias entre grupos. Estudios previos han demostrado que la atrofia cerebral se da por igual a lo largo de la enfermedad independientemente del subtipos [125], por lo que no cabría encontrar diferencias en este sentido en nuestra muestra. Además, como se ha mencionado anteriormente, el grupo de progresivas contiene pocos pacientes.

○ **Estudio comparativo en función de la presencia previa de Neuritis óptica**

La neuritis óptica producida por la inflamación del nervio óptico en la esclerosis múltiple lleva consigo una alteración en la vía visual anterior que clínicamente se manifiesta como dolor y alteraciones visuales. Tras un episodio de neuritis óptica, se producirá un daño axonal agudo sobre el nervio, y posteriormente, una pérdida de células ganglionares debido a una degeneración retrógrada [69]. Esta afectación en la vía visual puede aparecer también de forma subclínica, sin embargo, se ha observado que pacientes con neuritis óptica manifestadas previamente, presentan mayor degeneración axonal medida por OCT [69,144]. Un estudio previo realizado con datos de ecografía no mostró diferencias en cuanto a los diámetros entre grupos con neuritis óptica y aquellos que no [88]. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas respecto a la presencia previa o no de neuritis óptica, aunque las medias en todas las medidas ecográficas fueron menores para el grupo de neuritis óptica previa como cabría esperar. La falta de significación estadística podría ser debida a un bajo tamaño muestral.

○ **Estudio comparativo en función de tratamiento previo**

Actualmente se están evaluando la OCT y las medidas de atrofia cerebral como marcador de daño axonal en relación con los diferentes tratamientos. Estas dos técnicas están siendo incluidas en los diferentes ensayos clínicos y estudios observacionales como técnicas exploratorias de resultados. Los inmunomoduladores existentes no han presentado grandes resultados en cuanto a los cambios en volumen cerebral y atrofia hasta el momento. Sin embargo, con la inclusión de estas nuevas técnicas, algunos fármacos como fingolimod han mostrado una menor reducción del volumen cerebral [145]. Sin embargo, estudiar su efecto implica una elevada dificultad de interpretación y comparación entre las técnicas de medida [91].

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre pacientes tratados y no tratados en cuanto a las medidas ecográficas, ni tampoco se encontraron diferencias en función del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de tratamiento. Esta correlación entre tiempo y diámetros de nervio óptico, aunque no es significativa, es negativa, lo que quiere decir que a mayor tiempo transcurrido para el inicio de tratamiento menor diámetro de nervio óptico, hallazgo que podría indicar cierto efecto protector de los tratamientos, aunque serían necesarios mayor número de pacientes para corroborarlo. Cabe mencionar también, respecto a estos datos, que en nuestra muestra hay un número muy bajo de pacientes no tratados que pueden estar interfiriendo en este resultado.

Respecto al papel que pueda tener cada tipo de tratamiento en la degeneración axonal del nervio óptico, cabe mencionar que su estudio se está actualmente incorporando en el arsenal de medidas exploratorias en los ensayos clínicos sobre nuevas terapias (tanto en los datos de OCT como de atrofia cerebral). En este sentido, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos cuando dividimos la muestra en función del tipo de tratamiento: sin tratamiento, primera línea o segunda línea. En este caso, también el escaso número de pacientes en cada grupo juega un papel importante.

- **Estudio de correlación entre los datos de la ecografía orbitaria y las variables clínicas de la enfermedad**

La escala EDSS ha sido usada ampliamente como marcador de progresión neurológica en la esclerosis múltiple, y consecuentemente como marcador clínico de neurodegeneración. En estudios realizados hasta ahora se encontró una relación negativa débil entre esta escala y las medidas ecográficas [88]. Sin embargo, en nuestro estudio, esta relación, también de carácter negativo, no presenta significación estadística. En cuanto a la agudeza visual, medida también dentro de esta escala, sí que encontramos una relación positiva entre el diámetro del ojo derecho y la agudeza visual de dicho ojo. Lo que supone que a menor agudeza visual, menor grosor del nervio, indicando el resultado clínico de degeneración axonal producida en el nervio. No encontramos significación para ojo izquierdo ni para asimetría en estas variables.

Respecto a otras variables clínicas de la enfermedad como la escala MSSS o la tasa anualizada de brotes, no se encontraron relaciones con significación. La escala MSSS, que es una puntuación de gravedad de la enfermedad, mostró una relación negativa (pero sin significación estadística) con los diámetros, lo que indica que a mayor gravedad, menor diámetro. Podría deberse al bajo tamaño muestral del estudio. Respecto a la tasa anualizada de brotes no sería esperable encontrar una asociación, ya que los brotes son indicativos de inflamación y no de degeneración axonal, como ya ha sido comentado.

4. ESTUDIO PROSPECTIVO

- **Datos evolutivos del seguimiento**

Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes durante una media de tiempo de 9,16 meses tras la realización de la ecografía. En este seguimiento, encontramos una puntuación EDSS media al final del estudio de 2,86 (DE 2,07), ligeramente mayor que

al inicio del estudio que fue de 2,71 (DE 1,96), cambio esperable por la evolución de la enfermedad. Estudios de series basadas en la población han detectado que la progresión de la discapacidad es muy lenta, alrededor de un punto por cada decenio, con pequeñas variaciones en función de la forma clínica [146]. Así, por ejemplo, las formas primarias progresivas tardan menos tiempo que las remitentes en alcanzar puntuaciones altas (alrededor de 6-8 años en llegar a una puntuación mayor de 6) [147].

En cuanto a los brotes registrados, el 15,9% (n=10) presentaron alguna recaída durante el seguimiento, con una media de brotes de 0,24 (DE 0,56) y una tasa anualizada de brotes de 0,26 (DE 0,61), estos últimos datos por debajo de lo registrado al inicio del estudio. El tiempo transcurrido hasta el primer brote fue de 7,80 (DE 4,46) meses. A pesar de que estos datos disminuyen con la evolución de la enfermedad [113,114], están claramente influenciados por un corto periodo de seguimiento.

Respecto a la progresión de la discapacidad analizada, encontramos que un 27% de los pacientes (n=17) presentó en el seguimiento un aumento mayor de 0,5 puntos en la EDSS persistente durante al menos 3 meses. El tiempo en alcanzar esta progresión fue de 7,90 (4,17) meses. No se ha analizado si este aumento de la discapacidad está en relación con la presencia de brotes, aunque son más pacientes los que presentaron progresión que los que sufrieron algún brote.

- **Análisis entre el seguimiento evolutivo y los resultados ecográficos**

Hasta la actualidad no se han realizado estudios que relacionen los diámetros de nervio óptico medidos por ecografía con el seguimiento de los pacientes. En nuestro caso, realizamos un comparación entre la presencia o no de brotes y la presencia o no de progresión, en función de las medidas ecográficas. No encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a los brotes. Como ya se ha mencionado, dado que los brotes son la manifestación predominantemente de un evento inflamatorio y las medidas ecográficas arrojan datos de degeneración axonal, es esperable esta falta de relación.

En cuanto a la progresión, que es un reflejo clínico de daño axonal y neurodegeneración [104], encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, los que habían presentado un empeoramiento neurológico en el seguimiento y los que no, siendo menores los diámetros en el grupo con progresión. Estas diferencias se encontraron tanto para el diámetro de ojo derecho como para el de ojo izquierdo, no así para la asimetría.

También se analizaron los datos ecográficos con otras variables clínicas, como la EDSS al final del estudio, el número de brotes, la TAB y el tiempo transcurrido hasta el primer brote o la progresión en el seguimiento realizado. No se encontraron diferencias en estas últimas medidas, pero sí hubo una relación negativa estadísticamente significativa entre los diámetros de nervios ópticos (tanto de ojo derecho como izquierdo) y la EDSS al final del estudio, de tal manera que a menor diámetro de nervio óptico, mayor puntuación en la escala al final del estudio.

Estudios realizados han demostrado previamente que medidas como el grosor de la CFNR o el volumen cerebral se asocian a mayor discapacidad en los años siguientes [148]. Ambas son medidas subrogadas de daño axonal y a ellas podrían asimilarse los datos ecográficos.

○ **Análisis entre el seguimiento evolutivo y los resultados de OCT**

Las medidas de OCT han sido propuestas como medidas subrogadas de degeneración axonal. Anteriormente se ha relacionado en estudios longitudinales la atrofia de las capas retinianas (CFNR y CG) con la actividad de la enfermedad y la progresión [73,149]. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en estas medidas en función de la presencia de brotes o progresión. No se encontró tampoco relación entre el número de brotes y la TAB en el seguimiento ni en el tiempo hasta el primer brote o hasta progresión. Esta falta de significación podría deberse a que las medidas de OCT son en un punto sin evaluación longitudinal. También puede ser explicado por el número bajo de pacientes que presentaron tales acontecimientos clínicos en los grupos y el escaso tiempo de seguimiento.

También han sido dispares los resultados de los estudios buscando una relación entre estas medidas con la puntuación en la EDSS [69]. En nuestra serie encontramos también disparidad en esta relación, que sólo es estadísticamente significativa para las medidas media y mínima de la capa granulosa del ojo derecho, no así en el ojo izquierdo, ni en la CFNR.

○ **Análisis entre el seguimiento evolutivo y los resultados de RM**

La resonancia magnética en la esclerosis múltiple es útil como ayuda en la evaluación pronóstica. Ha sido aceptada como una medida primaria de resultados exploratorios en ensayos clínicos y es de incalculable valor en la evaluación individual del paciente [127]. Los valores basales de la resonancia han sido relacionados con la evolución de la enfermedad después de 20 años [150].

Un corte transversal del número de lesiones en T1 es de escaso valor y es difícil predecir su comportamiento [137]. Sin embargo, su evolución en el tiempo ha sido usada como medida de neurodegeneración y daño axonal en la enfermedad [150,151]. Su relación con la discapacidad en estudios transversales y longitudinales ha sido muy débil en la literatura [152]. En nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias entre la carga lesional en T1 y la presencia de brotes o progresión. El seguimiento de los pacientes ha sido corto y el número de pacientes bajo, lo que puede explicar esta falta de significación. Tampoco encontramos una relación entre la EDSS al final del estudio, el número de brotes y la TAB en el seguimiento. Sin embargo, se encontró una relación negativa entre el conteo lesional en T1 y el tiempo que transcurre hasta el primer brote, lo que significa que a mayor número de lesiones, menor es el tiempo transcurrido hasta que el paciente sufre una nueva recaída. No encontramos relación significativa entre el conteo de lesiones en T1 y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

El conteo de lesiones en T2 es muy variable y está influenciado por la duración de la enfermedad, la actividad previa o la técnica de medida. Estudios realizados no han encontrado relación (o de encontrarla, es escasa) entre estas lesiones y las medidas de

discapacidad [153]. Esta discrepancia entre ambas medidas es multifactorial y se debe en gran parte a la escasa especificidad patogénica de estas lesiones. Esta medida junto a las lesiones realizadas con gadolinio han sido usadas como marcador de inflamación y desmielinización [154]. Estudios previos tampoco mostraron relación entre las lesiones realizadas con gadolinio y las medidas de discapacidad, tanto en un momento concreto como a lo largo de los años. Tampoco puede determinarse este contaje lesional puntual como una medida predictiva a corto plazo, ya que solo un pequeño porcentaje de brotes se han relacionado con las lesiones realizadas con gadolinio [155]. En nuestro estudio, en concordancia con estudios previos, tampoco encontramos ninguna diferencia entre el contaje lesional en T2 o lesiones realizadas con gadolinio y la presencia de brotes o progresión. Tampoco se encontró ninguna relación con la EDSS al final del estudio, ni con el número de brotes, ni con la TAB en el seguimiento, ni con el tiempo transcurrido hasta la primera recaída o progresión.

En la actualidad las técnicas de medida de atrofia cerebral están siendo introducidas en ensayos clínicos para evaluar su uso como medida predictiva. La atrofia de sustancia blanca y sustancia gris se ha relacionado con la progresión de la discapacidad en el tiempo [150]. Los estudios transversales, sin embargo, han arrojado relaciones más modestas entre el volumen cerebral y la EDSS. En nuestro caso, con medidas volumétricas en un punto y sin tasa de atrofia a lo largo del tiempo, no encontramos diferencias entre aquellos que presentaron brotes o progresión en el seguimiento. Sin embargo, obtuvimos una relación negativa estadísticamente significativa entre el volumen cerebral global, la sustancia gris total y la sustancia gris periférica y la EDSS al final del estudio, lo que supone que a menor volumen, la EDSS es mayor. No encontramos esta relación para el volumen de sustancia blanca o para el LCR ventricular. Estudios previos realizados con SIENAX, ya demostraron que las medidas de sustancia gris son un marcador predictivo más fuerte sobre la discapacidad, en concreto a la EDSS y también a estudios cognitivos, que las medidas de sustancia blanca [156]. No encontramos otras relaciones estadísticamente significativas entre los diferentes volúmenes y el número de brotes, la TAB en el seguimiento o en tiempo transcurrido hasta la primera recaída o hasta la progresión.

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta limitaciones que deben ser consideradas para la correcta interpretación de los resultados y las conclusiones.

- Tamaño muestral. El estudio presenta un número de pacientes bajo que le otorga poca potencia estadística.
- Estudio observacional. Como otros estudios de este tipo, puede existir siempre el sesgo de falta de datos registrados o la pérdida de pacientes en el seguimiento. En nuestro caso no sufrimos pérdidas pero no es posible asegurar que en la recogida de datos retrospectiva se encuentren toda la información completa.
- Basado en práctica clínica habitual. En este sentido, debe tenerse en cuenta que no todos los pacientes pueden tener recogidas los mismo datos ni en todos se dispondrá de todas las pruebas. En nuestro caso, todos tenían hecha la ecografía orbitaria, pues es la técnica pivotal del estudio pero no disponíamos de RM y OCT en la totalidad.
- No existe grupo control con el que comparar todos los resultados del estudio. Únicamente se contó con un grupo de sujetos sanos para la determinación del punto de corte en la ecografía. El motivo por el que no existe grupo control es el alto coste que supone realizar las prueba a sujetos sanos y enfermos fuera de la práctica clínica habitual.
- Periodo de seguimiento corto. A la vista de los resultados, un periodo más largo, hubiera dados unos datos más concluyentes.
- El estudio longitudinal se ha realizado únicamente con variables clínicas sin valorar los posible cambios que pudieran haberse producido en las pruebas realizadas. En este campo cabe mencionar la utilidad de una segunda resonancia en el estudio a la hora de poder obtener datos de atrofia cerebral y no sólo volumétricos.

CONCLUSIONES

1. La medición del diámetro de nervio óptico por ecografía orbitaria discrimina entre individuos sanos y enfermos de esclerosis múltiple con una gran sensibilidad y especificidad, siendo una prueba accesible e inocua.
2. Estas medidas ecográficas de diámetro de nervio óptico podrían usarse como marcador de neurodegeneración y daño axonal. Presentan una relación positiva con la capa de fibras nerviosas de la retina y la capa de células ganglionares medidas por tomografía de coherencia óptica. Es probable que aumentando la muestra esta relación sea más fuerte.
3. No se ha encontrado ninguna relación entre las medidas ecográficas y el contaje lesional medido por resonancia magnética.
4. No se ha encontrado ninguna relación entre las medidas ecográficas de nervio óptico y los volúmenes cerebrales medidos por resonancia magnética con el software SIENAX para estudios transversales.
5. La medición del diámetro del nervio óptico por ecografía podría utilizarse como medida predictiva en la evolución de la enfermedad ya que la disminución del mismo se asocia con progresión clínica y mayor discapacidad medida por EDSS en el seguimiento.
6. A falta de un “patrón oro” para la evaluación de la neurodegeneración y el daño axonal, la ecografía orbitaria con medición de nervio óptico puede servir como una herramienta útil, realizada por el propio neurólogo de forma rápida, sencilla e inocua, en la evaluación de los pacientes de EM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rio J, Montalban X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)* 2014; 143: 3 – 6.
2. O. Fernández. Introducción. En: *Esclerosis Múltiple*. 2011. Tercera edición. ISBN 978-84-937307-7-2. Pág. 1.
3. Villoslada P. Patología de la esclerosis Múltiple. En: *Esclerosis Múltiple*. Barcelona 2010. Primera edición. ISBN 978-84-92442-93-5. Pág. 19 – 30.
4. O. Fernández. Anatomía Patológica. En: *Esclerosis Múltiple*. 2011. Tercera edición. ISBN 978-84-937307-7-2. Pág. 2 – 11.
5. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942 – 955
6. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapps BD, Mork SJ. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 2003; 9: 323 – 331.
7. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 247 – 269.
8. Belbasis L, Bellou V, Engelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14: 263 – 273.
9. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand*. 2015; 132: 111 – 117.
10. Fernández O. Epidemiología. En: *Esclerosis Múltiple*. 2011. Tercera edición. ISBN 978-84-937307-7-2. Pág. 13 – 33.
11. Fernández O, Montalban X. Epidemiología de la EM. En: *Epidemiología de la Esclerosis Múltiple*. Barcelona 2011. ISSN 1885-5520. Pág. 29 – 44.

12. Ascherio, A., K.L. Munger, and J.D. Lunemann, The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 602 – 12.
13. García del Carrizo F. Epidemiología analítica. En: *Epidemiología de la Esclerosis Múltiple*. Barcelona 2011. ISSN 1885-5520. Pág. 45 – 76.
14. Hauser, S.L., J.R. Chan, and J.R. Oksenberg, Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol* 2013; 74: 317 – 27.
15. McFarland, H.F. and R. Martin, Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007; 8: 913 – 9.
16. Nylander, A. and D.A. Hafler, Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012; 122: 1180 – 8.
17. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 206 – 219.
18. Quintana FJ, Pérez-Sánchez S, Farez M. Inmunopatología de la Esclerosis Múltiple. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 404 – 410.
19. Sospedra, M. and R. Martin, Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683 – 747.
20. Lassmann, H., J. van Horssen, and D. Mahad, Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 647 – 656.
21. Popescu, B.F.G. and C.F. Lucchinetti, Pathology of demyelinating diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2012; 7: 185 – 217.
22. Trapp, B.D. and P.K. Stys, Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 280 – 291.
23. Ascherio, A. and K. Munger, Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol* 2008; 28: 17 – 28.
24. Ascherio, A. and K.L. Munger, Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61: 504 – 13.
25. Ascherio, A. and K.L. Munger, Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288 – 99.

26. Ascherio, A., K.L. Munger, and J.D. Lunemann, The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 602 – 12.
27. Franklin RJN, Gallo V. The translational biology of remyelination. Past, present and future. *Glia* 2014; 62: 1905 – 1915.
28. Fernández O. Fisiopatología. En: *Esclerosis Múltiple*. 2011. Tercera edición. ISBN 978-84-937307-7-2. Pág. 60 – 79.
29. Martínez-Yelamos S, Romero-Pinel L. Historia natural de la enfermedad. En: *Tratamiento a largo plazo de la esclerosis múltiple*. Madrid 2008. ISSN: 1885 – 5520. Pág. 7 – 40.
30. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 271 – 278.
31. Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, Galetta SL, Balcer LJ. Vision in multiple sclerosis (MS): the story, structure-function, correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol* 2011; 31: 362 – 373.
32. Pula JH, Reder AT. Multiple sclerosis. Part I: Neuro-ophthalmic manifestations. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 467 – 475.
33. Kalincik T. Multiple sclerosis relapses: epidemiology, outcomes and management. A systematic review. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 199 – 214.
34. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, Wheeler-Kingshott CA, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* 2009; 256: 305 – 319.
35. Pula JH, Reder AT. Multiple sclerosis. Part II: Ophthalmic issues in MS therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 476 – 481.
36. Del Pino M, Olascoaga J, Arias M. Clínica de la esclerosis múltiple. En: *Esclerosis Múltiple*. Barcelona 2010. Primera edición. ISBN 978-84-92442-93-5. Pág. 203 – 218.
37. Gubieras Lillo L. Consencuencias clínicas de la espasticidad. En: *Espasticidad en la esclerosis múltiple*. Madrid 2011. ISBN: 978-84-15198-27-7. Pág. 25 – 36.

38. Prieto – Gonzalez JM. Tratamiento sintomático y del brote de esclerosis múltiple. *Med Clin* 2014; 143 (Supp 3): 39 – 43.
39. McDonald et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121 – 7.
40. Tintoré et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNER Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702 – 6.
41. Montalban et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 427 – 434.
42. Polman et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840 – 6.
43. Rudick RA. Diagnostic criteria in multiple sclerosis: headed in the right direction but still a ways to go. *Ann Neurol* 2011; 69: 234 – 6.
44. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292 – 302.
45. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 193 – 205.
46. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006; 67: 968 – 72.
47. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998;121: 495-503.
48. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278 – 286.

49. Fernández O. Retos futuros de la esclerosis múltiple. *Med Clin* 2014; 143 (Supl 3): 44 – 47.
50. Fernández O. Opciones y estrategias terapéuticas en la esclerosis múltiple. En: *Decisiones terapéuticas en la esclerosis múltiple*. Madrid 2009. ISSN: 1885-5520. Pág. 31 – 64.
51. Blasco Quílez MR. Bases patogénicas del tratamiento de la esclerosis múltiple. En: *Decisiones terapéuticas en la esclerosis múltiple*. Madrid 2009. ISSN: 1885-5520. Pág. 7 – 30.
52. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899 – 910.
53. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple Sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 225 – 240.
54. English C, Aloji JJ. New FDA-approved disease-modifying therapies form multiple sclerosis. *Clin Ther* 2015; 37: 691 – 715.
55. Sartori A, Carle D, Freedman MS. Teriflunomide: a novel oral treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1019 – 1027.
56. Dubey D, Kieseier BC, Hartung HP, Hemmer B, Wamke C, Menge T, Miller-Little WA, Stuve O. Dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: rationale, mechanisms of action, pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 339 – 346.
57. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and consideration for use. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 31 – 45.
58. García Merino JA, Saiz Hinarejos A. Tratamiento para modificar la historia natural de la enfermedad. En: *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología* 2014. Guía Oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple. Madrid 2014. ISBN: 978-84-7989-825-0. Pág. 77 – 86

59. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998; 352: 1491-7.
60. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001; 56: 1496-504.
61. Nos C, Sastre-Garriga J, Borràs C, Ríó J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004; 10: 413-6.
62. Olascoaga Urtaza J. Tratamiento de los brotes y recaídas. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2014. Guía Oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple. Madrid 2014. ISBN: 978-84-7989-825-0. Pág. 77 – 86.
63. Oreja-Guevara C. Tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple. En: Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Madrid 2013. ISBN: 978-84-7989-774-1. Pág. 9 – 24.
64. De las Heras Revilla. Fatiga. En: Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Madrid 2013. ISBN: 978-84-7989-774-1. Pág. 24 – 40.
65. Muñoz Sanjosé A, Cebolla Lorenzao S, Rodríguez Vega B, Bayón Pérez C. Depresión y ansiedad. En: Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Madrid 2013. ISBN: 978-84-7989-774-1. Pág. 41 – 56.
66. Qureshi SS, Beh SC, Frohman TC, Frohman EM. An update on neuro-ophthalmology of multiple sclerosis: the visual system as a model to study multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 300 – 308.
67. Galetta KM, Balcer LJ. Optical coherence tomography to monitor axonal and neuronal integrity in multiple sclerosis. En: *Multiple Sclerosis Therapeutics*. Fourth edition. New York 2011. Cambridge University Press 2011. ISBN: 978-0-521-76627-2. Pág. 213 – 224.

68. Keeler CR. The ophthalmoscope in the lifetime of Hermann von Helmholtz. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 194 – 201.
69. Petzold A, De Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 921 – 932.
70. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, et al. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 664 – 75.
71. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA Jr, Galetta KM, Ratchford JN, Lile DJ, Farrell SK, Loguidice MJ, Remington G, Conger A, Frohman TC, Jacobs DA, Markowitz CE, Cutter GR, Ying GS, Dai Y, Maguire MG, Galetta SL, Frohman EM, Calabresi PA, Balcer LJ. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010; 67: 749 – 60.
72. Ratchford JN, Saidha S, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 2013; 80: 47 – 54.
73. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in MS. A four year study. *Ann Neurol* 2015. Epub ahead of print.
74. Hickman SJ. Optic nerve imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17: 42S – 45S.
75. Miller DH, Newton MR, van der Poel JC, du Boulay EP, Halliday AM, Kendall BE, Johnson G, MacManus DG, Moseley IF, McDonald WI. Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis. *Neurology.* 1988; 38: 175 – 9.
76. Hickman SJ, Brex PA, Brierley CM, Silver NC, Barker GJ, Scolding NJ, Compston DA, Moseley IF, Plant GT, Miller DH. Detection of optic nerve atrophy following a single episode of unilateral optic neuritis by MRI using a fat-saturated short-echo fast FLAIR sequence. *Neuroradiology.* 2001; 43: 123 – 8.

77. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Li WY, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. 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 – 93.
78. Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M. Imaging the optic nerve in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005; 11: 537 – 41.
79. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 83 – 99.
80. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40: 2520 – 7.
81. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*. 2005; 58: 383 – 91.
82. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, Cross AH. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*. 2009; 73: 46 – 52.
83. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandrock AW, Nano-Schiavi ML, Pfohl DC, Mills M, Bowen J, Ford C, Heidenreich FR, Jacobs DA, Markowitz CE, Stuart WH, Ying GS, Galetta SL, Maguire MG, Cutter GR. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology*. 2003; 61: 1367 – 73.
84. Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Mass M, Balcer LJ. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 64: 992-5.
85. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Pruebas paraclínicas. En: *Esclerosis Múltiple*. 2011. Tercera edición. ISBN 978-84-937307-7-2. Pag. 81 – 94.
86. Prieto JM, Calles C. Diagnóstico de la esclerosis múltiple. En: *Esclerosis Múltiple*. Barcelona 2010. Primera edición. ISBN 978-84-92442-93-5. Pag. 247 – 262.

87. Rojo Aladro JA. Estudio ultrasonográfico de la orbita. En: Neurosonología: aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica. Madrid 2011. ISBN: 978-84-9835-398-3. Pág. 347 – 362.
88. Fernández-Domínguez J, García-Rodríguez R, Mateos V. Utilidad del dúplex orbitario para la valoración de atrofia del nervio óptico en enfermedades desmielinizantes: estudio piloto. Rev Neurol 2012; 54: 587 – 592.
89. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. Nat Rev Neurol. 2009; 5: 256 – 66.
90. Zivadinov R1, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stüve O, Lassmann H, Racke MK, Dwyer MG, Frohman EM, Khan O. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. Neurology. 2008; 71: 136 – 44.
91. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O'Riordan J, Oreja-Guevara C, Sellebjerg F, Stankoff B, Walczak A, Wiendl H, Kieseier BC. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2014; 28: 147 – 56.
92. Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, Hussein S, Seidl Z, Dwyer MG, Vaneckova M, Krasensky J, Potts JA, Kalincik T, Havrdová E, Horáková D. Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34: 1931 – 9.
93. Fisher E. Measurement of CNS atrophy. En: Multiple Sclerosis Therapeutics. Fourth edition. New York 2011. Cambridge University Press 2011. ISBN: 978-0-521-76627-2. Pág. 128 – 149.
94. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. J Comput Assist Tomogr. 2001; 25: 466 – 75.

95. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, De Stefano N. Accurate , robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*. 2002; 17: 479 – 89.
96. Neacsu V, Jasperse B, Korteweg T, Knol DL, Valsasina P, Filippi M, Barkhof F, Rovaris M, Vrenken H; MAGNIMS study group. Agreement between different input image types in brain atrophy measurement in multiple sclerosis using SIENAX and SIENA. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 28: 559 – 65.
97. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012; 62: 774 – 81.
98. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CB, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy R, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004; 23: 208 – 219.
99. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* 2002; 17: 143 – 155.
100. Jenkinson M, Smith SM. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 2001; 5: 143 – 156.
101. Jenkinson M, Bannister PR, Brady JM, and Smith SM. Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 2002; 17: 825 – 841.
102. Zhang Y, Brady JM, Smith SM. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 2001; 20: 45 – 57.
103. Kurzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444 – 1452.
104. Comabella López M. Marcadores de neurodegeneración. En: *Neurodegeneración en la esclerosis múltiple*. Barcelona 2015. ISSN: 1885-5520. Pág. 25- 46.
105. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, Achiti I, Confavreux C, Coustans M, le Page E, Edan G, McDonnell

- GV, Hawkins S, Trojano M, Liguori M, Cocco E, Marrosu MG, Tesser F, Leone MA, Weber A, Zipp F, Milterski B, Epplen JT, Oturai A, Sørensen PS, Celius EG, Lara NT, Montalban X, Villoslada P, Silva AM, Marta M, Leite I, Dubois B, Rubio J, Butzkueven H, Kilpatrick T, Mycko MP, Selmaj KW, Rio ME, Sá M, Salemi G, Savettieri G, Hillert J, Compston D. The multiple sclerosis severity score: using disability and disease duration to rate disability. *Score Neurology* 2005; 64: 1144 – 1151.
106. Quintana FJ, Yeste A, Mascanfroni ID. Inmunopatología de la esclerosis múltiple. En: *Neurodegeneración en la esclerosis múltiple*. Barcelona 2015. ISSN: 1885-5520. Pág. 7 – 25.
107. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future Outlook. *Eur Neurol* 2014; 72: 132 – 141.
108. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures. *Neuroimaging Clin N Am*. 2000; 10: 611 – 24.
109. Koch-Henriksen N, Soelberg Sorensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 520 – 532.
110. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by computed data processing of 349 patients. *Brain* 1980; 103: 281 – 300.
111. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically base study I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133 – 146.
112. Minderhoud Jm, Van der Hoeven JH, Prange AJA. Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an edpidemiological study. *Acta Neurol SCan* 1988; 78: 10 – 5.
113. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a

- geographically based study. II. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 117: 1419 – 1428.
114. Kremenchutzky M. La historia natural de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 967 – 072.
115. Geeraerts T. Noninvasive surrogates of intracranial pressure: another piece added with magnetic resonance imaging of the cerebrospinal fluid thickness surrounding the optic nerve. *Critical Care* 2013; 17: 187.
116. Dehgani A, Giti M, Akhlagi MR, Karmai M, Salehi F. Ultrasonography in distinguishing optic neuritis from nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 3.
117. Carraro N, Servillo G, Sarra VM, Bignamini A, Pizzolato G, Zorzon M. Optic nerve and its arterial-venous vascularization: an ultrasonologic study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *J Neuroimaging* 2014; 24: 273 – 277.
118. Bäuerle J, Schuchardt F, Schroeder L, Egger K, Weigel M, Harloff A. Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. *BMC Neurology* 2013; 13: 187.
119. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual functions to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324 – 332.
120. Saidha S, Syc BC, Durbin MK et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Multiple Sclerosis* 2011, 17: 1449 – 1463.
121. González-López JJ, Rebolledo G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, Álvarez-Cermeño JC. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by cirrus and spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: ID 128517.

122. Brex PA, Jenkins r, Fox NC, et al. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000; 54: 1689 – 91.
123. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000; 214: 665 – 670.
124. Filippi M, Rovaris M, Iannucci G, Mennea s, Sormani MP, Comi G. Whole brain volume changes in patients with progressive MS treated with cladribine. *Neurology* 2000; 55: 1714 – 1718.
125. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, Korteweg T, Enzinger C, Fazekas F, Calabrese M, Dinacci D, Tedeschi G, Gass A, Montalban X, Rovira A, Thompson A, Comi G, Miller DH, Filippi M. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010; 74: 1868 – 76.
126. Simon JH, Li D, Traboulsee A, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 455 – 461.
127. Simons JH, Wolinsky JS. Measures of acute and chronic lesions visualized by conventional magnetic resonance imaging. En: *Multiple Sclerosis Therapeutics*. Fourth edition. New York 2011. Cambridge University Press 2011. ISBN: 978-0-521-76627-2. Pág. 91 – 111.
128. Wolinsky JS, Narayana PA, Noseworthy JH, et al. Linomide in relapsing and secondary progressive MS: Part II: MRI results. Analysis Center of the Universtiy of Texas-Houston, Health Scence Center, and the North american Linomide Investigatos. *Neurology* 2000; 54: 1734 – 1741.
129. Filippi M, Wolinsky JS, sormani MP, Comi G. Enhancement frequency decreases with increasing age in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 422 – 3.
130. Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 261 – 266.

131. Queiroz WS, Lucena Dda R, Ferreira Jde L, Rodrigues Mde L, Paula JS. Correlation between cup-to-disc ratio and cup/retrobulbar optic nerve diameter proportion assessed by high-resolution ultrasound in glaucomatous eyes. *Arq Bras Oftalmol.* 2013; 76: 274 – 7.
132. Akarsu C, Tan FU, Kendi T. Color Doppler imaging in optic neuritis with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 990 – 994.
133. Modrzejewska M, Karczewicz D, Wilk G. Assessment of blood flow velocity in eyeball arteries in multiple sclerosis patients with past retrobulbar optic neuritis in color Doppler ultrasonography. *Klin Oczna* 2007; 109: 183 – 186.
134. Hradílek P, Stourac P, Bar M, Zapletalová O, SKoloudik D. Colour Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phases of optic neuritis in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 65 – 70.
135. Karami M, Janghorbani M, Dehghani A, Riahinejad M. Orbital doppler evaluation of blood flow velocities in optic neuritis. *Korean J Ophthalmol* 2012; 26: 116 – 122.
136. Akcam HT, Capraz IY, Aktas Z, Batur Caglayan HZ, Ozhan Oktar S, Hasanreisoglu M, Irkec C. Multiple Sclerosis and optic nerve: an analysis of retinal nerve fiber layer thickness and color doppler imaging parameters. *Eye (London)* 2014; 28: 1206 – 1211.
137. Titlić M, Erceg I, Kovacević T, Gabrić N, Karaman K, Zuljan I, Orsolčić K, Kalajzić J. The correlation of changes of the optic nerve diameter in the acute retrobulbar neuritis with the brain changes in multiple sclerosis. *Coll Antropol.* 2005; 29: 633 – 6.
138. Rovira A, Auger C, Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013; 6: 298 – 310.

139. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, 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.
140. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, et al. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult Scler* 2013; 19: 443 – 450.
141. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, et al. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013; 70: 34 – 43.
142. Maghzi AH, Graves J, Revirajan N, et al. Retinal axonal loss in very early stages of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1138 – 1141.
143. Oberwahrenbrock T1, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung HP, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt AU. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int.* 2012; 2012: 530305.
144. Vidal-Jordana Á, Sastre-Garriga J, Montalban X. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2012; 54: 556 – 63.
145. Cruz VT, Fonseca J. Efectos del fingolimod en el sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2014; 59: 121 – 128.
146. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, Rodriguez M. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology.* 2004; 62: 601-6.
147. Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calò A, De Robertis F, Serio G, Livrea P. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 58: 300-6.
148. Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Gabilondo I, Martínez-Heras E, Torres-Torres R, Ortiz-Pérez S, Llufríu S, Tercero A, Andorra M, Roca MF, Lampert E, Zubizarreta I, Saiz A, Sanchez-Dalmau B, Villoslada P.

- The multiple sclerosis visual pathway cohort: understanding neurodegeneration in MS. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 910
149. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*. 2007; 68: 1488-94.
150. Fernández O. Integrating the tools for an individualized prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013; 331: 10-3.
151. Filippi M. MRI measures of neurodegeneration in multiple sclerosis: implications for disability, disease monitoring, and treatment. *J Neurol*. 2015; 262: 1 – 6.
152. Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Sheeder J, Miller D, McCabe K, Serra A, Campion MK, Fischer JS, Goodkin DE, Simonian N, Lajaunie M, Wende K, Martens-Davidson A, Kinkel RP, Munschauer FE. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 2000; 55: 185-92.
153. Van Walderveen MAA, Barkhof f, Hommes OR, Polman CH, Tobi H, Frequin STFM, Valk J. Correlating MRi and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995; 45: 1684 – 1690.
154. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Magnetic resonance outcome measures in multiple sclerosis trials: time to rethink? *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 290 – 299.
155. Petkau J, Reingold SC, Held U, et al. Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome for multiple sclerosis relapses. *Mult Scl* 2008; 14: 770 – 778.
156. RoSENDAL SD, Bendfeldt K, Vrenken H, Polman CH, Borgwardt S, Raude EW, Kappos L, Pelletier D, Hauser SL, Matthews PM, Barckhof F, Geurts JJG. Grey matter volumen in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scl* 2011; 17: 1098 – 1106.