



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y
ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**VALOR DEL GROSOR DE LA CAPA
DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA
RETINA MEDIDO MEDIANTE
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA
ÓPTICA COMO MARCADOR DE
DAÑO NEUROAXONAL EN LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Rut M^a López Lizcano

DIRECTOR: Dr. Enrique España Gregori
CO-DIRECTOR: Dr. Bonaventura Casanova Estruch

Valencia, 2012.

ENRIQUE ESPAÑA GREGORI, Doctor en Medicina y Cirugía, médico adjunto del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, profesor asociado del departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH, Doctor en Medicina y Cirugía, médico adjunto del servicio de Neurología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, profesor asociado de Medicina de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que RUT M^a LÓPEZ LIZCANO, Licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Oftalmología, ha trabajado bajo nuestra dirección, habiendo obtenido y estudiado personalmente el material de la tesis doctoral titulada:

“VALOR DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MEDIDO MEDIANTE TOMOGRAFIA DE COHERENCIA ÓPTICA COMO MARCADOR DE DAÑO NEUROAXONAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE”

Y para que conste a todos los efectos, firmamos la presente en

Valencia, Julio de 2012

Dr. Enrique España Gregori

Dr. Bonaventura Casanova Estruch

AGRADECIMIENTOS

Agradecer de todo corazón a todos aquellos (catedráticos, oftalmólogos, residentes, personal de enfermería y auxiliar) que han contribuido en mi formación tanto profesional como personal durante esos maravillosos cuatro años de residencia que viví en el Hospital La Fe y que nunca olvidaré. En especial al Dr. Enrique España por su constante e incansable apoyo, consejo y colaboración en la orientación y realización de esta tesis.

A los neurólogos del Hospital La Fe, Dr. Bonaventura Casanova y muy especialmente a la Dra. Isabel Boscá por su inestimable ayuda en el apasionante mundo de la neurología y en el arduo trabajo de la estadística.

A todos los que forman el departamento de Oftalmología del Hospital de Manises por sus ánimos y apoyo en la finalización y lectura de esta tesis, y por su cariñosa y gran acogida en esta nueva etapa de mi vida.

A mis amigos y a mi familia, en especial mis padres y hermano, por estar siempre ahí dándome su apoyo y haberles robado algo de tiempo para poder continuar con esta gran iniciativa.

A mi nueva familia que he formado junto con mi marido Nacho y a la que se acaba de incorporar un pequeño tesoro, nuestra hija Alicia.

A todos aquellos que hayan colaborado en este proyecto y que de manera involuntaria no aparezcan sus nombres en estas líneas.

Muchas gracias a todos.

1. ABREVIATURAS	3
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. OBJETIVOS	8
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	8
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	8
4. INTRODUCCIÓN	9
4.1. SÍNDROME CLÍNICO AISLADO	9
4.1.1. CONCEPTO	9
4.1.2. NEURITIS ÓPTICA	10
4.2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	13
4.2.1. CONCEPTO	13
4.2.2. EPIDEMIOLOGÍA	13
4.2.3. ETIOLOGÍA	15
4.2.4. PATOGENIA	17
4.2.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA	18
4.2.6. FORMAS CLÍNICAS	19
4.2.7. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	22
4.2.8. PRONÓSTICO	37
4.2.9. TRATAMIENTO	37
4.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	38
4.3.1. INTRODUCCIÓN	38
4.3.2. FUNDAMENTO FÍSICO	38
4.3.3. APLICACIÓN CLÍNICA	48
4.3.4. TOMÓGRAFOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN: LIMITACIONES DE LOS MODELOS ACTUALES	53
4.4. OTROS APARATOS DE ANÁLISIS DE LA CFNR Y DEL NO	56
4.4.1. GDX-VCC (POLARIMETRÍA LÁSER DE BARRIDO CON COMPENSADOR CORNEAL VARIABLE)	56
4.4.2. TOMOGRAFÍA LÁSER CONFOCAL HRT (HEIDELBERG RETINA TOMOGRAPH)	57
5. MATERIAL Y MÉTODOS	62
5.1. MATERIAL	62
5.1.1. PACIENTES CON SÍNDROME CLÍNICO AISLADO	62
5.1.2. PACIENTES CONTROLES SANOS	62
5.1.3. PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE	63
5.1.4. CRITERIOS GENERALES:	64
5.2. MÉTODO	64
5.2.1. MÉTODO DE ANAMNESIS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	64
5.2.2. VARIABLES A ESTUDIO	69
5.2.3. MÉTODO ESTADÍSTICO	70
6. RESULTADOS	71
6.1. PACIENTES CIS Y CONTROLES SANOS	71
6.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	71
6.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CORRELACIONES	72
6.2. PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE	87

6.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	87
6.2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CORRELACIONES	90
6.3. PACIENTES SANOS+CIS+EM	94
6.3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	94
6.3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CORRELACIONES	95
<u>7. GRÁFICOS</u>	<u>108</u>
<u>8. DISCUSIÓN</u>	<u>113</u>
8.1. PACIENTES CIS Y CONTROLES SANOS	113
8.2. PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE	120
8.3. PACIENTES CIS+ EM+ CONTROLES SANOS	121
<u>9. CONCLUSIONES</u>	<u>124</u>
<u>10. BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>126</u>
<u>ANEXOS</u>	<u>140</u>
CONSENTIMIENTO INFORMADO	140

1. ABREVIATURAS

AGF: angiografía fluoresceínica
Asb: apostilbios
AV: agudeza visual
BHE: Barrera hemato-encefálica
BOC: Bandas oligoclonales
Cho: Colina
CIS: síndrome clínico aislado (Clinically Isolated Syndrome)
CFNR o RNFL: capa de fibras nerviosas de la retina (retinal nerve fiber layer)
CGR: células ganglionares de la retina
CMH: complejo mayor de histocompatibilidad
CPA: Células presentadoras de antígenos
Cr: Creatinina
CV: campo visual
dB: decibelios
DEE: diseminación en espacio
DET: diseminación en tiempo
DM: desviación media
EDA: escala de discapacidad ampliada o EDSS (Expanded Disability Status Scale)
EM: Esclerosis múltiple
EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida
EMEA: agencia europea del medicamento (*european medicines agency*)
EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva
EMPR: esclerosis múltiple progresiva recurrente
EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente
EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva
Gd: gadolinio
GDx-VCC: polarimetría laser con compensador corneal variable
HRT: Heidelberg Retina Tomograph
Ig: Inmunoglobulinas
IFN- β : Interferon- beta
LCR: líquido cefalorraquídeo
NAA: N-Acetil Aspartato
NO: nervio óptico
NOR: neuritis óptica
OCT: Tomografía de Coherencia Óptica
PE: potenciales evocados

PEV: potenciales evocados visuales

PFC: panfotocoagulación retiniana

PL: punción lumbar

PMB: proteína mielínica básica

RM: resonancia magnética

SD-OCT: "spectral-domain" tomografía de coherencia óptica dominio espectral

SF: sistema funcional

SNC: sistema nervioso central

SS: signal strenght (fuerza de la señal)

TC. Tomografía computarizada

TCR: receptor células T o linfocitos T

TD-OCT: "time-domain" tomografía de coherencia óptica dominio temporal

VM: volumen macular

2. JUSTIFICACIÓN

Sin duda alguna el desarrollo de las técnicas de exploración mediante imágenes ha constituido uno de los elementos de mayor desarrollo en el diagnóstico médico en los últimos años. El año 1972 supuso un punto de inflexión en este campo con el desarrollo de la tomografía computarizada (TC), y aproximadamente seis años después siguió mejorando y progresando con la aparición de la resonancia magnética (RM), etc. Ambas han constituido herramientas revolucionarias al permitir la visualización *in vivo*, y de forma no invasiva ni cruenta, de estructuras que escapan a los medios diagnósticos tradicionales. Casi todas las especialidades se han beneficiado de estos avances y la Oftalmología no ha estado al margen de tan vertiginoso desarrollo. Este avance, íntimamente relacionado al experimentado por la informática, ha permitido revolucionar campos tales como las imágenes del fondo del ojo, las técnicas de angiografía fluoresceínica retiniana, el estudio del campo visual, la planificación y ejecución de nuevas técnicas de cirugía refractiva, etc. Este proceso ha posibilitado además el surgimiento de nuevas herramientas diagnósticas como son las técnicas de tomografía computarizada para el estudio de la retina, el nervio óptico y el resto de estructuras oculares. La adaptación de técnicas de diagnóstico digital de la imagen al campo de la oftalmología, nos permite superar las limitaciones de otros métodos como la exploración funduscópica mediante oftalmoscopia o como el examen de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante fotografías monocromáticas, ya que ambas son técnicas cualitativas y altamente dependientes de la experiencia del observador. Principalmente son tres los métodos disponibles y comercializados basados en esta tecnología de diagnóstico digitalizado: la tomografía confocal retiniana con los equipos HRT I y II (*Heidelberg*, Alemania), la tomografía por polarimetría láser GDx (*Laser Diagnostic Technologies, LDT*) y la tomografía de coherencia óptica (OCT, *Carl Zeiss Meditec Inc*, Dublin, California, USA). Todos ellos realizan estudios tomográficos bi y tri-dimensionales de estructuras *in vivo* de la retina y el nervio óptico, lo que ha permitido profundizar significativamente en el diagnóstico de las enfermedades que afectan a estos tejidos. La OCT fue la última de estas técnicas en aparecer, pero su desarrollo, crecimiento y perfeccionamiento en los últimos 10 años la han convertido en la técnica tomográfica de elección para el estudio de la retina y del nervio óptico. Es tal su popularidad, desarrollo y distribución que actualmente se está trabajando en nuevos modelos para el estudio del segmento anterior obteniendo imágenes del espesor corneal, el ángulo irido-corneal o la cara anterior del cristalino.

La Tomografía de Coherencia Óptica se desarrolla en la década de los 80 de manera experimental en el Massachusetts Institute of Technology de Boston, y se perfecciona técnicamente en los años 90. Hasta su aparición, una de las pruebas más usadas para el diagnóstico y seguimiento de determinadas patologías retinianas era la angiografía fluoresceínica. Esta técnica presenta el inconveniente de que hay que administrar un colorante endovenoso que no está exento de efectos secundarios, y al que un porcentaje de la población es alérgico, por lo que no siempre se puede realizar esta prueba. Además con esta prueba, y con las existentes hasta el momento en oftalmología, era muy poca la información anatómica y estructural que obteníamos del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina.

Existe una demanda creciente en el uso de la OCT derivada de su capacidad de obtener imágenes fieles a la morfología tisular de la retina y del nervio óptico, similares a un corte histológico de alta resolución de una manera no invasiva, inocua, sencilla, rápida, objetiva y reproducible; y aunque inicialmente sus aplicaciones se ciñeran a la patología ocular, fundamentalmente retiniana, pronto se propuso la idea de utilizar la información obtenida sobre el daño axonal en el nervio óptico para otras enfermedades neurológicas.

Centrándonos en el campo de la patología neuro-oftalmológica, son múltiples los estudios en los que se ha empleado la tomografía de coherencia óptica para detectar la pérdida axonal y así realizar controles evolutivos y pronósticos de la afectación de la vía visual anterior en diferentes enfermedades neuro-oftalmológicas como el glaucoma, lesiones quiasmáticas, neuritis ópticas,... El conjunto de axones no mielinizados de las células ganglionares forman la capa de fibras nerviosas de la retina, proporcionando una oportunidad única de medir de forma directa una estructura del sistema nervioso central y realizar un estudio específico del daño axonal aislado. Un adelgazamiento en esta capa medido mediante OCT se correlaciona con la muerte neuronal de las mismas, resultando en una disminución de la sensibilidad al contraste y de la amplitud de los potenciales visuales evocados.

En el caso de la Esclerosis Múltiple, tradicionalmente se ha usado la Resonancia Magnética para objetivar la inflamación y la desmielinización, pero es una técnica muy costosa y precisa de casi una hora de exploración para poder obtener datos sobre la atrofia cerebral y pérdida axonal. Esto hace que no sea la técnica ideal para realizar el seguimiento de la degeneración neuronal y axonal en los pacientes con EM. La OCT, en cambio, nos permite obtener una biopsia "in vivo" y de gran resolución de una manera más inocua, menos molesta y menos dependiente de la colaboración del paciente. Sin embargo, no hay que olvidar, que el empeoramiento y la degeneración axonal en la EM no están limitados exclusivamente a la vía visual anterior, por lo que antes de poder afirmar que los valores que obtenemos con la OCT son demostrativos del daño neuroaxonal global que padecen los pacientes con EM, tenemos que demostrar la correlación de estos valores con diversos parámetros utilizados en la actualidad: grado de discapacidad, atrofia cerebral, tipo y duración de la enfermedad.

Es ya una realidad, por todo lo dicho anteriormente, que se trata de una prueba indispensable, disponible en la mayoría de hospitales, que debería incluirse en la elaboración de diferentes protocolos clínicos de enfermedades tanto oftalmológicas como neurológicas. La posibilidad de utilizar las células ganglionares de la retina como un marcador biológico de daño axonal cerebral señala múltiples aplicaciones en el futuro. Por ejemplo, podría incrementar los conocimientos actuales sobre la patogenia de enfermedades del SNC y el daño neuronal secundario. Una vez validadas las observaciones de la retina como muestra de lo que ocurre en otras localizaciones del SNC, se convertiría en un marcador biológico óptimo por su accesibilidad y sencillez de análisis cuantitativo que nos serviría para evaluar el papel neuroprotector, neurodegenerativo o neuroregenerativo de diversos fármacos o intervenciones terapéuticas.

A modo de conclusión de la idea principal que estamos debatiendo, en caso de confirmarse la utilidad del estudio de la CFNR como marcador biológico de daño axonal en diferentes enfermedades neurológicas (como por ejemplo la esclerosis múltiple), sería de gran utilidad fundamentalmente en dos ámbitos. En primer lugar, podrían utilizarse para realizar un control evolutivo de la enfermedad, ya que el daño axonal suele estar relacionado con la discapacidad funcional. En segundo lugar, podría ser un buen marcador de las terapias modificantes de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante con un componente de degeneración neuro-axonal que es el responsable del acúmulo de discapacidad a largo plazo. El grosor de la CFNR puede ser un marcador de integridad neuro-axonal de mucho valor en el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple.

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudio del valor del grosor de la CFNR como marcador de daño neuroaxonal en la esclerosis múltiple.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Para estudiar el valor del grosor de la CFNR como marcador de daño neuroaxonal en la esclerosis múltiple, se han seleccionado pacientes con una forma muy precoz de la enfermedad (primer brote o síndrome clínico aislado - CIS), pacientes con EMRR y pacientes con EMPP. Los estudios más exhaustivos se han realizado con los pacientes más precoces. Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Evolución del grosor de la CFNR a lo largo de un año en pacientes con enfermedad desmielinizante precoz (tras un primer brote desmielinizante) y en controles sanos.
- Caracterización de la evolución de la CFNR en función de la presencia de neuritis óptica (NOR) en los pacientes CIS y controles sanos, para estudiar el efecto de un evento inflamatorio-desmielinizante cercano a la retina (NOR) sobre la CFNR y caracterizar un posible patrón de pérdida axonal.
- Comparación del grosor de la CFNR como marcador de daño neuroaxonal con otros parámetros: latencia de potenciales evocados visuales (PEV) como marcador de desmielinización, volumen de sustancia gris y de sustancia blanca como marcadores de daño neuroaxonal y grado de discapacidad como marcador clínico.
- Estudio y caracterización de la CFNR en pacientes con EM, en función del subtipo de EM (EMRR y EMPP); y su comparación con pacientes CIS.
- Correlación entre el grosor de CFNR con el grado de discapacidad medido mediante EDSS en pacientes con CIS, EMRR y EMPP.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. SÍNDROME CLÍNICO AISLADO

4.1.1. *Concepto*

Un síndrome clínico aislado, conocido por sus siglas en inglés como CIS (Clinically Isolated Syndrome), hace referencia a un primer episodio de síntomas sugestivos de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, y que podría tratarse del primer brote de una Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

Los distintos tipos de síndromes clínicos aislados según la localización de la lesión inflamatoria son:

- *Neuritis óptica*
- *Mielitis transversa*
- *Síndrome de tronco de encéfalo*
- *Síndromes poliregionales*
- *Síndromes hemisféricos*

Una esclerosis múltiple se presenta en el 85% de los casos como un síndrome clínico aislado subagudo afectando al nervio óptico, a la médula espinal o al tronco cerebral¹. Por otro lado, entre un 30-70% de los pacientes CIS desarrollarán una EM¹. Confavreux y colaboradores informaron que un 46% de sus pacientes se presentaban con síntomas que envolvían a los tractos largos (médula espinal), 23% con síntomas multifocales, 21% con neuritis ópticas y un 10% con síndrome del tronco cerebral². El riesgo de desarrollar una esclerosis múltiple (EM) tras un CIS es mayor si la médula espinal está afectada que si lo está el nervio óptico³.

Las características asociadas a un buen pronóstico de un paciente con un CIS son¹:

- *Neuritis óptica*
- *Solo síntomas sensoriales*
- *Un intervalo de tiempo largo antes de una recaída*
- *Sin discapacidad después de 5 años*
- *Una resonancia magnética (RM) normal*

Los factores de riesgo para un mal pronóstico son¹:

- *Un inicio multifocal*
- *Síntomas debidos a lesiones en diferentes vías eferentes*
- *RM patológica*

Un estudio prospectivo realizado en Londres⁴ mostró que un 82% de los pacientes con CIS desarrollaban una EM en una media de dos años si la RMN mostraba lesiones en la sustancia blanca al inicio. En estos pacientes la media en la escala de discapacidad EDSS era de 4.25 a los 20 años. Solo un 21% de los pacientes con un CIS que tenían una RMN normal al inicio desarrollaron EM en una media de 6 años, alcanzando una puntuación en la escala de discapacidad de Kurtzke⁵(EDSS) de 3.5. Otros estudios⁶⁻⁸ han estratificado el riesgo de desarrollar EM en pacientes con síndrome clínico aislado (incluyendo no solo neuritis ópticas, sino también otros síntomas neurológicos del tronco cerebral, motores o déficits sensoriales). El tiempo medio de seguimiento fue entre 5 y 14 años, siendo el riesgo de desarrollar EM del 8% al 24% en pacientes sin hallazgos en la RM cerebral en comparación con el 56% a 88% en aquellos con hallazgos anormales en la RM.

4.1.2. *Neuritis Óptica*

Si nos centramos en el tipo de síndrome clínico aislado que nosotros como oftalmólogos más nos vamos a encontrar en nuestra práctica clínica, es decir, la neuritis óptica desmielinizante aguda veremos que afecta más frecuentemente a mujeres en la 2ª-3ª décadas de la vida y que diversos estudios realizados en Estados Unidos⁹⁻¹¹ han estimado una incidencia anual de 5.1-6.4 por 100.000 habitantes. La incidencia es mayor en poblaciones que viven en latitudes más altas que en poblaciones cercanas al ecuador. Además es menos común en sujetos de raza negra que en blancos. La neuritis óptica es una neuropatía inflamatoria óptica y es el primer síntoma de esclerosis múltiple en el 20% de los pacientes afectados de esta enfermedad¹. En los niños, la neuritis óptica no está tan fuertemente asociada a la Esclerosis Múltiple, especialmente cuando hay un borramiento de bordes o una afectación bilateral. Los síntomas más comunes de presentación de una neuritis óptica son la pérdida visual, el dolor ocular que se incrementa con los movimientos oculares y la pérdida o alteración en la percepción de los colores sobre todo del rojo (protanopia) y del verde (deuteranopia). Los hallazgos que podemos encontrar según el estudio ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial) es que dos tercios de los pacientes se presentaron en su forma retrobulbar, mientras que el tercio restante lo hará en forma de papilitis. Si la inflamación del nervio óptico está presente, será en grado leve. Las hemorragias peripapilares eran muy poco frecuentes en los casos de papilitis (sólo el 6%) y se asociaron con un riesgo muy bajo, casi cero, de desarrollar una EM, por lo que se deberían considerar otros diagnósticos como el de neuritis ópticas isquémicas¹². Sin embargo, los focos de periflebitis (difusa o local) encontrados en un porcentaje variable de casos (10-26%) incrementa el riesgo de nuevos brotes y de conversión a esclerosis múltiple¹³.

El diagnóstico de neuritis óptica (NOR) es clínico, basado en la historia clínica y los hallazgos físicos. Sin embargo, la RM cerebral y orbitaria con contraste gadolinio se ha convertido en la piedra angular de la evaluación de estos pacientes con neuritis óptica. La RM no sólo ayuda a confirmar el diagnóstico clínico, sino que ofrece información muy importante en cuanto al pronóstico y el riesgo de futuros eventos desmielinizantes y/o esclerosis múltiple. La RM cerebral es la exploración con mayor valor predictivo en estos pacientes con NOR de cara al riesgo de conversión a EM. Entre el 40-60% de los pacientes puede presentar lesiones desmielinizantes en el primer brote de neuritis óptica. EL riesgo acumulado al cabo de 15 años es del 50%; siendo mayor en presencia de lesiones sugestivas de desmielinización, acentuándose con el número de éstas. Una RM normal no protege al 100%, pero reduce el riesgo de conversión a EM al 25%. Del mismo modo, una RM con lesiones desmielinizantes no condena al desarrollo de EM¹⁴. Los pacientes con neuritis óptica que en la RM cerebral presenten lesiones atípicas en la sustancia blanca se beneficiarían de una punción lumbar (PL) para determinar las bandas oligoclonales (BOC), medir la tasa de síntesis y el índice de inmunoglobulina G (IgG), y detectar la proteína mielínica básica (PMB) del líquido cerebroespinal. En un estudio publicado por Söderström¹⁵ en 1998, se hallaron bandas oligoclonales en un 72% de los casos. Este dato es mayor que el señalado por estudios previos¹⁶⁻²¹, cuya frecuencia de positividad para BOC en pacientes con NOR era de entre 34 a un 61%, pero similar al 69% encontrado en un estudio que utilizaba los mismos parámetros estrictos de análisis del líquido cerebroespinal y la detección de bandas oligoclonales²². Para estos pacientes, la probabilidad de desarrollar una EM en 5 años está estimada en un 65%, comparada con el 10% de aquellos pacientes sin bandas. Si el paciente no tiene bandas oligoclonales y los hallazgos en la RM son normales, ese paciente no desarrollará una EM en los próximos 5 años^{22,23}.

Por otra parte, el desarrollo de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha significado un cambio importante en la evaluación de estos pacientes, permitiéndonos medir de un modo no invasivo la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) desprovista de mielina y el daño axonal asociado. Las células ganglionares de la retina son la primera neurona de la vía visual y sus axones constituyen aproximadamente el 82% del espesor de la CFNR; mientras que al menos el 18% restante está formado por glía²⁴. Se ha demostrado que un brote de neuritis óptica produce daño en estos axones y se manifiesta por la palidez de la papila y la pérdida de espesor de la CFNR. Además, los axones de las células ganglionares no se mielinizan hasta atravesar la lámina cribosa, lo que convierte al nervio óptico en un lugar accesible para estudiar en el sistema nervioso central el daño axonal independientemente del estado de la mielina²⁵.

La OCT nos permite cuantificar el edema papilar y valorar su evolución. En la fase aguda se observa un engrosamiento más o menos acentuado de la CFNR en función de la intensidad del edema del disco óptico. Es a partir del mes y medio cuando se puede detectar ya si se ha producido pérdida de fibras nerviosas, que suele estabilizarse entre el 3^o-6^o mes salvo en el caso de pacientes con EM o con nuevas recurrencias. Ni la presencia o ausencia de edema, ni el grado, tienen valor pronóstico visual, de modo que su intensidad no se correlaciona ni con el grado de pérdida de visión, ni con valores de perimetría en fase aguda; ni con el grado de adelgazamiento de la CFNR ni con la función visual una vez resuelto el cuadro. Los parámetros que sí influyen en el grado de adelgazamiento de la CFNR son la pérdida de visión en fase aguda y el número de recurrencias, no viéndose afectado por el tratamiento intravenoso con esteroides²⁶. Existe una correlación significativa entre el grado de adelgazamiento de la CFNR, la agudeza visual (AV), la desviación media (DM) de la perimetría y la sensibilidad al contraste. Se estima que se produce una pérdida de una línea de AV en la escala de Snellen y sensibilidad al contraste por cada 5 micras de adelgazamiento del valor promedio de la CFNR en la OCT²⁷. El adelgazamiento de la CFNR condiciona un aumento adquirido de la excavación que será más acusado cuanto mayor sea la pérdida visual y el grado de adelgazamiento²⁸.

En cuanto al tratamiento, los objetivos terapéuticos incluyen la recuperación de la función visual y la prevención de evolución a una EM. Respecto a la recuperación visual, según los resultados del estudio ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial)¹² ninguna fórmula de tratamiento es mejor que la propia historia natural de la enfermedad, recuperando de forma espontánea una buena agudeza visual la mayoría de pacientes. En el seguimiento de estos pacientes, a los 15 años el 90% tiene una AV >0.5 mientras que sólo un 3% tendrán una AV <0.1. La terapia intravenosa con megadosis de esteroides acelera la recuperación visual pero no mejora la AV final; mientras que los corticoides orales (mg/kg) están contraindicados ya que aumentan el riesgo de recurrencias. En lo referente a reducir la tasa de conversión a EM los datos de varios estudios²⁹⁻³² indican que el tratamiento precoz con interferón beta en administración intramuscular (CHAMPS: Controlled High-risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study) o subcutánea (ETOMS: Early Treatment of Multiple Sclerosis) en pacientes con un brote monosintomático (síndrome clínico aislado), como la neuritis óptica, y alto riesgo de conversión a EM (evidencias de desmielinización subclínica en la RM) reduce la tasa de desarrollo a EM al 35% (siendo del 50% para los pacientes sin tratamiento) tras dos años de seguimiento y reduce el número de nuevas lesiones activas en la RMN en aproximadamente un 50%²⁹⁻³². Del mismo modo, el estudio BENEFIT (Betaferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis For Initial Treatment)³³ demostró que a los 3 años la tasa o el índice de discapacidad era un 40% menor en pacientes que habían comenzado de manera precoz (antes de los 60 días de comenzar con el síndrome clínico aislado) con la terapia inmunomoduladora en comparación con aquellos que comenzaban el tratamiento de manera tardía (a los dos años del inicio del cuadro). Este estudio sugiere que el tratamiento precoz puede reducir el grado futuro de discapacidad, aunque serían necesarios más estudios prospectivos para confirmarlos.

De manera práctica, una vez diagnosticado el cuadro de neuritis óptica, el paciente debería ser valorado por un neurólogo con experiencia en EM, para dependiendo el caso, comenzar con el tratamiento inmunomodulador de primera línea (acetato de glatiramer, interferón-β1a o interferón-β1b). Los pacientes con una RM normal deberían diferir el comienzo de la terapia, ya que tienen un bajo riesgo de desarrollar EM. A estos pacientes se les debería realizar una RM anual para detectar la aparición de lesiones en la sustancia blanca, ya que aunque el riesgo es bajo, éste existe (22%)¹².

4.2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

4.2.1. *Concepto*

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar a la sustancia blanca de cualquier parte del sistema nervioso central (SNC). La lesión característica consiste en la desmielinización segmentaria de esa sustancia blanca del SNC, asociando un infiltrado inflamatorio perivascular. Se trata, por tanto, de una enfermedad desmielinizante adquirida, en la que la mielina del SNC es el órgano diana de un proceso autoinmune. Recientemente se está resaltando el daño axonal ya en las fases iniciales de la enfermedad, sin relación con episodios inflamatorios o autoinmunes contra la mielina³⁴. En 1968³⁵, Charcot acuña el término de “esclerosis en placas”, por presentar placas glióticas diseminadas por el SNC, y define las características clínicas y patológicas, aunque a día de hoy sigue sin saberse su etiología.

El término *desmielinización* se emplea para definir el daño adquirido de la mielina, cualquiera que sea la causa de éste; mientras que *dismielinización* hace referencia a alteraciones que afectan a los genes de los oligodendrocitos y posiblemente otras células, los cuales codifican proteínas mielínicas, enzimas y otros importantes factores para la mielinogénesis.

Existen dos características fundamentales de la enfermedad; la primera es la existencia en el 85% de los pacientes de un perfil temporal de los síntomas que consiste en la aparición de uno o varios déficits neurológicos que ocurren en episodios (brotes) seguidos de periodos libres de síntomas (fase de remisión), por lo tanto, la primera característica es la *diseminación temporal*(DET=*diseminación en tiempo*). La segunda característica es la *diseminación espacial*(DEE=*diseminación en espacio*), es decir, la presencia o diseminación de las lesiones anatómicas por todo el SNC, predominantemente en la sustancia blanca periventricular, el cuerpo caloso, la sustancia blanca yuxtacortical, el parénquima infratentorial y áreas subpiales de la médula espinal.

4.2.2. *Epidemiología*

Clásicamente se ha considerado una enfermedad de climas fríos y latitud alta, ya que la prevalencia es mayor en países del norte de Europa y EE.UU, donde se superan los 100casos/100.000habitantes. En cambio, esta prevalencia es mucho más baja en los países árabes, Hispano-América y Asia.

La prevalencia en nuestro país, según diferentes estudios³⁶ (Tabla 1), se sitúa en torno a 60 casos/100.000 habitantes, siendo éstas cifras similares a la de otros países mediterráneos como Italia, Grecia o Yugoslavia, y similares también a los datos de otras áreas geográficas de climas templados y latitudes intermedias.

La EM es la enfermedad neurológica crónica más frecuente y una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes, superada únicamente por los traumatismos³⁷. Presenta una incidencia máxima alrededor de los 30 años^{38,39}, permaneciendo elevada esa incidencia en la cuarta década, cayendo posteriormente, siendo muy poco frecuente su inicio después de los 60 años.

Es una enfermedad más frecuente en el sexo femenino, situándose la ratio entre 1.4 y 3.1⁴⁰. Esta mayor susceptibilidad por parte de las mujeres, podría estar relacionado con factores hormonales³⁹.

Numerosos estudios epidemiológicos⁴¹⁻⁴³ han demostrado que existe una agregación familiar en esta enfermedad, describiéndose como una “enfermedad hereditaria transmisible”.

TABLA 1: Estudios epidemiológicos sobre Esclerosis Múltiple en España (adaptado de Fernández O, 2000³⁶)

AÑO	AUTOR	LUGAR	LATITUD	POBLACIÓN	PREVALENCIA
1983	Sosa	Las Palmas	29°N	715.177	6
1983	Miró	Cantabria	43°N	522.000	5
1986	Fernández	Málaga	37°N	1.036.961	11
1987	Barduzal	Aragón	42°N	1.230.000	9
1988	Martín	Alicante	38°N	133.915	17
1988	Ruíz	Salamanca	40°N	368.055	11
1991	Uría	Gijón	43°N	81.462	23
1991	Antón	Navarra	42°N	516.000	16
1994	Bufill	Vic	41°50'N	71.985	57(32-82)
1995	Sempere	Segovia	40°55'N	53.774	56(36-76)
1996	Uría	Gijón	43°35'N	33.520	65(38-92)
1997	Modrego	Teruel	40°25'N	143.680	32(23-41)
1998	Pina	Calatayud	41°20'N	58.591	58(39-78)
1998	Benito	Móstoles	40°20'N	195.979	43(35-54)
1999	Tola	Valladolid	41°39'N	92.632	58(44-76)
2000	Mallada	Alcoy	38°42'N	130.786	41(31-54)

4.2.3. *Etiología*

Se sospecha que las placas de la EM son consecuencia de un ataque inmunológico mediado y dirigido contra uno o más antígenos del SNC. Existen evidencias sobre la implicación de factores genéticos y ambientales en la etiología de esta enfermedad, sin embargo, no se han podido aislar todavía los agentes causales específicos.

Los diversos estudios realizados, sugieren que la EM estaría desencadenada por un agente infeccioso, probablemente un virus, que actuaría sobre un individuo genéticamente susceptible y en un ambiente apropiado que desencadenaría una respuesta autoinmune que causaría las lesiones en el SNC.

- **FACTORES AMBIENTALES**

Como se ha comentado en el apartado de epidemiología, diversos estudios relatan una mayor incidencia de la enfermedad en zonas con climas más fríos y latitudes más altas⁴⁴. Dentro de un mismo país, se han observado grandes diferencias en la prevalencia según diferentes regiones, en poblaciones con similitud genética, por eso se ha recurrido además del clima, a la dieta y a tóxicos industriales para explicar esta diferencia. Con respecto a la dieta, se ha asociado con la ingesta de grasa de origen animal, carne y productos de granja. La asociación con la industrialización es más débil⁴⁵.

Por otro lado, los estudios de migración^{46,47} demuestran que si la migración se produce en edades tempranas, el riesgo de desarrollar la enfermedad será equivalente al del país de destino, mientras que si la migración se produce tras la adolescencia, el riesgo será el del país de origen.

- **FACTORES INFECCIOSOS**

Se ha postulado que la EM puede tener a un microorganismo infeccioso como agente causal, ya que algunos virus pueden producir desmielinización en el SNC. Se han sugerido diversos mecanismos por los que los virus desencadenarían la enfermedad:

- 1) infecciones virales recurrentes que inducirían destrucción de la mielina de forma inespecífica
- 2) persistencia del virus en el sistema nervioso central
- 3) infección aguda durante los primeros años de la vida, que se continuaría con una inflamación crónica responsable de la afectación neurológica posterior

Los estudios realizados para detectar los microorganismos causantes determinan los títulos de anticuerpos frente a múltiples y potenciales agentes infecciosos, y usando técnicas de biología molecular, se analizan las posibles secuencias víricas presentes en células del SNC, células de sangre periférica y de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con esta enfermedad.

En un estudio realizado por Sibley y colaboradores determinaron que ciertas infecciones víricas de las vías aéreas superiores se seguían de brotes de EM⁴⁸. También se ha analizado la relación con virus de la familia *herpesviridae*⁴⁹ y *Chlamydia pneumoniae*, obteniendo una relación positiva para los virus de la familia *herpesviridae* (HHV-6 y VEB), pero no con la *Chlamydia*. En estudios más recientes basados en datos epidemiológicos y patológicos muestran al *virus de Epstein-Barr* (VEB) como uno de los principales candidatos como agente causal de la enfermedad⁵⁰. Esta relación con los virus de la familia *herpesviridae*⁵¹ tiene como argumentos a favor de que sean los agentes causales, por una parte, su capacidad de permanecer latentes, y en segundo lugar, su capacidad de causar patología desmielinizante.

Por lo tanto, la homología existente en las secuencias de aminoácidos de determinados virus, bacterias y mielina del SNC sugiere que los antígenos peptídicos procedentes de microorganismos infecciosos podrían desencadenar un ataque y una respuesta inmunomediada contra la mielina del SNC. Basándonos en esta teoría, los antígenos de los microorganismos infecciosos serían presentados por las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, o células B) en el contexto de las moléculas de clase II del complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) a las células T fuera del SNC. A continuación, las células T activadas identificarían e iniciarían un ataque inmunomediado contra los antígenos de mielina durante la vigilancia rutinaria del SNC. Como alternativa, los “superantígenos exógenos” liberados durante las infecciones podrían activar de forma indiscriminada las células T específicas para la mielina. Sin embargo, no olvidemos, que todo está basado en un modelo hipotético, ya que el mecanismo de activación de las células T es todavía desconocido.

- **FACTORES GENÉTICOS**

Al realizar estudios comparativos con la población general, los parientes más cercanos de pacientes con EM tienen un aumento de riesgo de desarrollar la enfermedad de entre 20-40 veces. Analizando la concordancia de la EM con el grado decreciente de relación familiar y el índice de concordancia en gemelos, es posible concluir que, los genes, son al menos en parte, responsables de la enfermedad⁵². Puesto que la concordancia de la enfermedad en gemelos monocigotos solo es del 25-30%, no se puede explicar fácilmente la vulnerabilidad en función de la herencia de un solo gen, sino más bien una herencia poligénica⁵³.

Diversos estudios han evidenciado la asociación existente entre la EM y diferentes *loci*; incluyendo la región variable de la cadena pesada de las Ig, los loci de las cadenas α y β del receptor de la célula T, y el gen de la proteína mielínica básica (PMB). Aunque hay que destacar, que la única asociación inequívoca es con los genes del HLA de clase II.

Diferentes estudios⁵⁴ en pacientes caucásicos de descendencia europea septentrional muestran una fuerte asociación entre la EM y genes del CMH, en especial con el haplotipo DR2 más común en las personas de raza caucásica (DRB1*1501-DQB1*0602 en el cromosoma 6p21). No se conoce con certeza el mecanismo subyacente de esta asociación; sin embargo, la susceptibilidad puede guardar relación con la capacidad de estas moléculas para presentar antígenos a las células T reactivas.

En nuestro país, se analizó la asociación de distintos alelos que confieren susceptibilidad para la enfermedad en familias españolas con EM, encontrando una asociación significativa con el HLA-DR2 pero no con otros alelos DR o DQ⁵⁵. Sin embargo, no se observó correlación entre la presencia del haplotipo HLA-DR2 y la edad de inicio, el síntoma inicial o el curso de la enfermedad.

4.2.4. ***Patogenia***

Como sabemos la EM es una enfermedad inflamatoria crónica predominantemente de la sustancia blanca del SNC, que se caracteriza por la presencia de infiltrados focales de linfocitos T y macrófagos que conducen a la desmielinización, a la lesión axonal de grado variable y a la pérdida de función neurológica.

La patogenia de la EM es desconocida, aunque la más aceptada es la teoría de un origen inmunológico. Como hemos visto en el apartado de etiología, el modelo patogénico más extendido sería aquel que determina que la EM es el resultado de la conjunción de una predisposición genética y un factor ambiental, probablemente un microorganismo infeccioso de origen viral, que provocarían una alteración en la respuesta inmune, de tipo autoinmune, que causaría la inflamación y desmielinización características de esta enfermedad^{56,57}.

Se piensa que en pacientes con EM, las células T de reconocimiento, que “inspeccionan” habitualmente el SNC en busca de antígenos extraños, podrían encontrar antígenos propios del SNC pero que comparten epítomos con los antígenos víricos o bacterianos identificados de manera sistémica. Estas células T iniciarían una reacción en cascada que incluiría la liberación de citoquinas pro-inflamatorias que intervendrían en la formación de las clásicas placas de la EM.

Un hecho fundamental y precoz es el paso de los linfocitos T al SNC. La localización cercana de las placas de desmielinización a los vasos sanguíneos es un hecho constatado⁵⁸. El endotelio de los vasos cerebrales difiere del de los vasos sanguíneos de otras localizaciones, por presentar unas uniones continuas muy herméticas y moléculas transportadoras especializadas. El endotelio y los pies de los astrocitos asociados forman una importante barrera que restringe el paso de moléculas de gran tamaño a su interior. Esto tiene como consecuencia el hecho de que los niveles de inmunoglobulinas (Ig) sean inferiores al 1% del nivel alcanzado en plasma, así como también los niveles de componentes del complemento. Este endotelio está encargado también del tráfico de linfocitos al interior del SNC, siendo su nivel más bajo que en otros tejidos; sin embargo, los linfocitos activados sí poseen capacidad de penetración. Esta capacidad de penetración precisa la interacción de las moléculas de adhesión expresadas en la superficie del linfocito con las del endotelio vascular. Las selectinas imprimen un movimiento rotatorio a los linfocitos sobre la pared vascular, mientras que las integrinas los fijan y permiten que atraviesen la pared. Los linfocitos T activados, una vez que han atravesado la barrera hematoencefálica (BHE), producen la interacción de su receptor (TCR) con los antígenos presentados por las células presentadoras de antígenos (CPA) a través de las moléculas del CMH de clase II (en humanos HLA-II). Esta unión induce la activación, producción y secreción de citoquinas, que a su vez, activa a otros macrófagos y linfocitos B. Como consecuencia de esta reacción inmunológica se produce la destrucción de la mielina, aunque el mecanismo preciso por el que se produce el daño no es bien conocido. También puede existir remielinización aunque de forma incompleta.

Una vez desencadenada la respuesta autoinmune, la cadena de reacciones y los elementos que intervienen en ellas son básicamente los mismos que en cualquier tipo de respuesta inmunitaria inflamatoria, aunque con las peculiaridades propias del órgano diana, el sistema nervioso central, y la existencia de la barrera hemato-encefálica. A este respecto, uno de los factores limitantes en la inflamación del SNC es el anatómico por esta BHE que restringe el acceso hacia el SNC de células y macromoléculas. La rotura o disrupción de la BHE es un punto importantísimo en la patogenia de la EM, aunque no está claro si se trata de un hecho primario o secundario al proceso inflamatorio. En este sentido, como hemos comentado anteriormente, las células T activadas son capaces de atravesar la BHE intacta. Además, se cree que estas células T activadas sólo permanecen en el SNC si reconocen antígenos del SNC⁵⁹.

4.2.5. Anatomía Patológica

La EM se caracteriza, desde un punto de vista neuropatológico, por la presencia de múltiples placas de desmielinización en distintos estadios evolutivos, frecuentemente subependimarias, junto a un grado variable de lesión axonal y un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perivascula⁶⁰.

Las placas suelen medir entre 2mm y 6 cm. Existe una clara relación entre las placas de desmielinización y las estructuras vasculares: casi todas las de pequeño o mediano tamaño están centradas por una vena, y en las mayores, esta relación es evidente en sus márgenes, que se extienden a lo largo de venas que atraviesan y salen de la placa.

Las placas tienen cierta predilección por determinadas localizaciones, aunque realmente pueden encontrarse en cualquier punto del SNC. Son casi constantes en la sustancia blanca subependimaria o periventricular (ventrículos laterales y IV ventrículo), en el límite entre la sustancia gris cortical y la blanca subcortical, en los nervios, quiasma y cintillas ópticas, en el tronco cerebral, pedúnculos y laminillas cerebelosas, y en la médula espinal.

Las placas de desmielinización se encuentran en diferentes estadios evolutivos⁶¹. Las placas *crónicas activas* son aquellas en las que está ocurriendo el proceso de destrucción de la mielina, y se caracterizan por la presencia de macrófagos en los márgenes de la placa. Es constante la presencia de un infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular en el entorno de la placa activa y, menos frecuentemente, en el seno de la misma. Las placas *crónicas inactivas* son lesiones hipocelulares totalmente carentes de mielina y con una marcada gliosis fibrilar. Los oligodendrocitos están ausentes o son muy escasos. Solo hay escasa celularidad inflamatoria alrededor de los vasos próximos a la placa. Las placas *en remielinización o placas "en sombra"* son áreas de remielinización defectuosa. Aunque los oligodendrocitos pueden hallarse preservados en la fase aguda de la desmielinización, existen dudas de que sean estas células las responsables de la remielinización, existiendo gran controversia en este aspecto.

4.2.6. **Formas Clínicas**

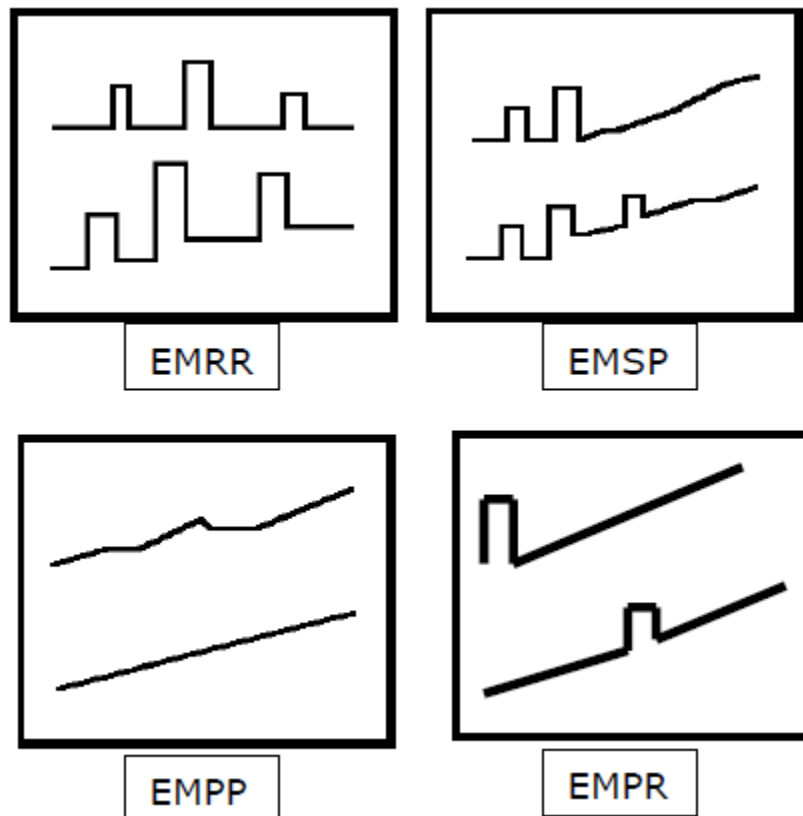
La EM típicamente se caracteriza por episodios de actividad y/o empeoramiento (brotos= inflamación y desmielinización) separados por periodos de remisión, sin actividad. Esta forma se denomina esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), y al cabo de los años en más de la mitad de los pacientes aparece un lento empeoramiento de la función neurológica en ausencia de brotes, lo que se conoce como esclerosis múltiple secundaria-progresiva (EMSP). Una pequeña parte de los pacientes no sufren una enfermedad a brotes, sino que presentan una aparición gradual de déficits neurológicos, definidos como progresión, independiente de brotes. Esta forma se denomina esclerosis múltiple primaria-progresiva (EMPP).

Existe una marcada heterogeneidad clínica entre los individuos, sin embargo, la categorización de los casos de EM dentro de diferentes fenotipos clínicos conlleva implicaciones terapéuticas, pronósticas, y tal vez patogénicas. Existe una clasificación internacional (Figura 1) para las manifestaciones clínicas^{62,63}.

Un brote viene definido por la aparición de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración. Para aceptar la existencia de dos brotes, éstos deben afectar a diferentes partes del SNC y estar separados por un periodo de tiempo de un mes⁶³.

Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen neuritis óptica, debilidad muscular, trastornos sensoriales, alteraciones esfinterianas, ataxia cerebelosa, disfunción del tronco cerebral, temblor y fatiga. Una de las principales causas de discapacidad en la EM es el déficit visual, que aparece en el 80% de los pacientes y suele presentarse como pérdida de agudeza visual (AV) o como alteración en la motilidad ocular⁶³.

Figura 1: Representación gráfica de las diferentes formas de evolución de la EM.



- **EM REMITENTE RECURRENTE (RR):**

Presencia de brotes de la enfermedad claramente definidos con recuperación parcial con secuelas o total y completa. No existe progresión de la enfermedad entre los brotes. El 85% de los pacientes con EM presentan esta forma clínica. Los pacientes desarrollarán problemas de la marcha (EDSS 4) en una media de 8,4 años, perderán su capacidad de andar independientes (EDSS 6) en 20,1 años e irán en silla de ruedas (EDSS 7) en 29,9 años. El pronóstico es ligeramente peor en varones⁶³.

- **EM PRIMARIA PROGRESIVA (PP):**

Los pacientes con esta forma clínica presentan progresión de la enfermedad desde el inicio, con estabilizaciones ocasionales y mejorías temporalmente menores. Estos pacientes no presentan brotes. Entre un 10-15% de los pacientes sufren este tipo de manifestación clínica. (Tabla 2).

En el año 2000, Thompson y cols.⁶⁴ publicaron los criterios diagnósticos para la forma clínica EMPP, ya que hasta entonces los criterios de Poser⁶⁵ no contemplaban directamente el diagnóstico de esta forma clínica.

Un estudio multicéntrico de 10 años de seguimiento mostró que el 57% de los pacientes con EMPP progresaban en la escala de EDSS en una media de entre 5,25 a 7,5. Los factores de riesgo para una mayor discapacidad son el sexo masculino, una alta puntuación en la escala de discapacidad de EDSS al inicio, una rápida progresión en los dos primeros años y un alto grado de atrofia cerebral⁶⁶.

Tabla 2: Criterios diagnósticos de la EMPP

Formas	Criterios
EMPP Definida	- Progresión clínica de al menos un año Y: - LCR positivo Y: - RM positiva O; RM equívoca Y retraso de los PEV
EMPP Probable	Si: - Progresión clínica de al menos un año Y: - LCR positivo Y: - RM equívoca O; retraso de los PEV o: - Progresión clínica de al menos un año Y: - RM positiva O; RM equívoca Y retraso de los PEV
EMPP Posible	- Progresión clínica de al menos un año Y: - RM equívoca O; retraso de los PEV
Criterios de RMN positiva	- Nueve lesiones cerebrales - Dos lesiones en la médula espinal, o - De 4 a 8 lesiones cerebrales y una lesión en la médula espinal

- **EM SECUNDARIA PROGRESIVA (SP):**

El curso inicial es de una forma remitente-recurrente, seguido de un incremento de la discapacidad neurológica de forma progresiva con o sin brotes sobreañadidos. Hasta un 50% de los pacientes con EMRR pueden evolucionar hacia esta forma de progresión, observándose un deterioro continuado aún en ausencia de brotes claramente definidos. El tiempo medio de conversión de una EM remitente-recurrente a una secundaria progresiva es de 10-15 años en un estudio Canadiense⁶⁷ y de 19.1 años en uno Francés⁶⁸. Los factores de riesgo para desarrollar una forma progresiva son mayor edad al inicio, sexo masculino, síntomas de médula espinal e incompleta recuperación entre recaídas.

- **EM PROGRESIVA RECURRENTE (PR):**

Estos enfermos presentan progresión desde el inicio con brotes evidentes, con o sin recuperación completa y con progresión continua en el periodo entre brotes.

4.2.7. *Criterios Diagnósticos*

El diagnóstico de la EM es esencialmente clínico, y se fundamenta en la demostración de episodios inflamatorio-desmielinizantes diseminados en tiempo y espacio, siempre y cuando se excluyan de forma razonable otros procesos que pudieran simular episodios neurológicos recurrentes. Sin embargo, la confirmación definitiva de la EM se basaría en la demostración de múltiples áreas de lesiones inflamatorias con desmielinización (“placas”) en el SNC. No existe ningún hallazgo clínico o prueba diagnóstica que por sí misma sea suficiente para establecer el diagnóstico definitivo de la EM, sino que se establece mediante una combinación de las mismas (Tabla 3).

Los criterios diagnósticos más utilizados en los últimos 20 años eran los establecidos por Poser et al en 1983, que combinan los hallazgos clínicos con pruebas paraclínicas, como el análisis del LCR y estudios neurofisiológicos⁶⁵ (tabla 4). Estos criterios diagnósticos exigen que los signos o síntomas clínicos estén separados en el tiempo por uno o más meses, y que se distribuyan en más de una localización en la sustancia blanca del SNC. Si todos los signos o síntomas pueden asociarse a una lesión única, pueden utilizarse pruebas paraclínicas para demostrar la presencia de lesiones en el SNC que sean clínicamente silentes y que no causen los síntomas. La RM no se incluyó en dichos criterios ya que en el año de su edición, 1983, esta técnica no estaba suficientemente desarrollada en el campo clínico. Con su progresiva implantación como técnica diagnóstica en múltiples procesos neurológicos, se constató la elevada sensibilidad de esta técnica en la detección de lesiones desmielinizantes.

Tabla 3: Datos basales de positividad clínica y pruebas complementarias para el diagnóstico de EM

¿A qué se considera brote?	<ul style="list-style-type: none">- Trastorno neurológico típicamente visto en pacientes con EM- Informado subjetivamente u observado de manera objetiva- 24horas de duración mínima- Se excluyen: pseudoataques, episodios paroxísticos simples
¿Tiempo transcurrido entre brotes?	30 días entre el inicio de un evento y el inicio de otro evento
¿Qué significa LCR positivo?	Presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR (y no en suero) ó índice de IgG elevado
¿Qué significa PEV positivos?	Onda retrasada, enlentecida pero que conserva su forma
¿Qué significa una RM positiva?	Ver tabla 6: Criterios de diseminación temporal y espacial de RM

Tabla 4: Criterios diagnósticos de Poser⁶⁵

CATEGORÍA	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
EMCD (Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida)	2 brotes y evidencia clínica de dos lesiones separadas
Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida con apoyo de laboratorio	2 brotes, evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra lesión separada (potenciales evocados, ...)
Esclerosis Múltiple Clínicamente probable	2 brotes y evidencia clínica de una lesión

En 2001 McDonald y cols.⁶⁹ propusieron unos nuevos criterios diagnósticos para la EM en los que por primera vez se integra de forma directa la RM en el proceso diagnóstico. Estos nuevos criterios se fundamentan en los conceptos esenciales de los criterios diagnósticos de Poser, en los que el diagnóstico de la enfermedad se puede establecer cuando existe evidencia objetiva de diseminación en tiempo y espacio de las lesiones desmielinizantes en el SNC. En estos criterios la RM adquiere un papel principal y su uso permite establecer diseminación de la enfermedad en tiempo y espacio. Y en 2005 Polman y cols.⁷⁰ realiza una nueva revisión de los criterios de McDonald (tablas 5 y 6), en el que se clarifica el uso de las lesiones en la medula espinal y se simplifica el diagnóstico de la forma primaria progresiva. Con esta revisión se pretende simplificar y acelerar el diagnóstico, mientras a su vez se mantiene una adecuada sensibilidad y especificidad, siendo los criterios más utilizados en la actualidad.

Tabla 5: Criterios diagnósticos de McDonald Modificados (revisión de 2005 por Polman y cols.⁷⁰)

PRESENTACIÓN CLÍNICA	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
2 ó más brotes y 1 evidencia clínica objetiva de 2 ó más lesiones	Ninguno
2 ó más brotes y evidencia clínica objetiva de 1 lesión	<ul style="list-style-type: none"> - Diseminación en espacio demostrado por RM - Ó 2 ó más lesiones sugestivas de EM en RM y LCR positivo - Ó esperar otro brote que implique una topografía diferente
1 brote y evidencia clínica objetiva de 2 ó más lesiones	<ul style="list-style-type: none"> - Diseminación en el tiempo demostrada: - Por RM - Ó un segundo brote
1 brote y 1 lesión clínicamente objetiva (presentación monosintomática o síndrome clínico aislado)	<ul style="list-style-type: none"> - Diseminación en el espacio en RM - Ó 2 ó más lesiones sugestivas de EM en RM y LCR positivo - Y diseminación en el tiempo, demostrada: <ul style="list-style-type: none"> · Por RM · Ó un segundo brote
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	<ul style="list-style-type: none"> - Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva y prospectivamente) - Y 2 ó más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> · RM cerebral positiva (9 lesiones en T2 ó 4 ó más lesiones en T2) con PEV positivos · RM medular positiva (dos o más lesiones focales en T2) · LCR positivo

Tabla 6: Criterios de RM (para establecer diseminación espacial y temporal) de McDonald Modificados (revisión de 2005 por Polman y cols.⁷⁰)

Criterios de Resonancia Magnética	
Criterios para la demostración de diseminación temporal de las lesiones	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de una lesión que realce con gadolinio por lo menos tres meses después del inicio del cuadro, si no está en el mismo lugar que en el evento inicial - Presencia de una nueva lesión en T2 si aparece en cualquier momento comparada con una RM hecha por lo menos treinta días después del evento inicial
Criterios para la demostración de diseminación espacial de las lesiones	<p>Presencia de tres de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos una lesión que realce con gadolinio o nueve lesiones hiperintensas en T2 si no hay realce con gadolinio - Al menos una lesión infratentorial - Al menos una lesión yuxtacortical (en sustancia blanca subcortical) - Al menos tres lesiones periventriculares <p>NOTA: una lesión en la medula espinal puede ser considerada equivalente a una lesión cerebral infratentorial; una lesión medular puede ser considerada equivalente a una lesión cerebral que realza con gadolinio, y una lesión medular aislada puede contribuir junto con las lesiones cerebrales a alcanzar el número de lesiones en T2 requeridas.</p>

- **ACTIVIDAD CLÍNICA**

En la práctica clínica habitual, la valoración de la actividad clínica de la enfermedad se fundamenta en el criterio del médico basado en la historia clínica y en el examen neurológico. En los ensayos clínicos controlados, se realizan evaluaciones estándares de deterioro o discapacidad neurológica y/o de tasas anuales de brotes.

En los últimos 20 años se han realizado múltiples esfuerzos para hallar una escala óptima que exprese la variabilidad en las alteraciones y discapacidades que presentan los pacientes con EM, y que sea capaz de medir adecuadamente la evolución de la EM a corto y largo plazo. La escala de Kurtzke o escala de Estado de la Discapacidad Ampliada (EDSS por sus siglas en inglés, Expanded Disability Status Scale) y la puntuación de los Sistemas Funcionales (SF) desarrollados por Kurtzke son las medidas más ampliamente utilizadas y reconocidas en la EM⁷¹. La puntuación de dicha escala se determina por el examen clínico, a excepción de la función de la vejiga urinaria y del intestino que se basa en la anamnesis del paciente. Los Sistemas Funcionales incluyen a los sistemas piramidal, visual, cerebeloso, sensorial, del tronco cerebral, la vejiga y el intestino. Sin embargo, no todos están afectados con la misma frecuencia, por tanto, a los sistemas piramidal, cerebeloso, sensorial y del tronco cerebral se les llamó sistemas funcionales principales por su mayor frecuencia de afectación, y a los otros sistemas funcionales menores.

Tabla 7: Escala de valoración y puntuación de los Sistemas Funcionales

FUNCIÓN PIRAMIDAL	
0-	Normal
1-	Signos anormales sin discapacidad
2-	Discapacidad mínima
3-	Paraparesia o hemiparesia leve o moderada, monoparesia grave
4-	Paraparesia o hemiparesia marcada, tetraparesia moderada o monoplejía
5-	Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia severa
6-	Tetraplejía

FUNCIÓN CEREBELOS	
0-	Normal
1-	Signos anormales sin discapacidad
2-	Ataxia leve
3-	Ataxia moderada del tronco o las extremidades
4-	Ataxia grave de todas las extremidades
5-	Discapacidad para realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.
V-	Desconocida
X-	Se añade a cada cifra cuando la presencia de debilidad dificulta el examen

FUNCIÓN DEL TRONCO CEREBRAL	
0-	Normal
1-	Presencia de signos
2-	Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
3-	Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada relacionada con otros pares craneales
4-	Disartria marcada u otra discapacidad significativa
5-	Discapacidad para deglutir o hablar
V-	Desconocida

FUNCIÓN SENSITIVA	
0-	Normal
1-	Disminución leve de la sensibilidad vibratoria y del reconocimiento táctil de figuras sobre la piel en 1 ó 2 extremidades
2-	Ligera disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o disminución moderada de la sensibilidad vibratoria exclusivamente en 3 ó 4 extremidades
3-	Disminución moderada de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o pérdida de la sensibilidad vibratoria principalmente en 1 ó 2 extremidades o ligera disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada de todas las pruebas propioceptivas en 3 ó 4 extremidades
4-	Disminución marcada de la sensibilidad táctil ó dolorosa ó pérdida de la propiocepción, sola o asociadas, en 1 ó 2 extremidades o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución importante de la sensibilidad propioceptiva en más de 2 extremidades
5-	Pérdida de la sensibilidad en 1 ó 2 extremidades como característica predominante o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o pérdida de lapropiocepción en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza
6-	Pérdida de la sensibilidad por debajo de la cabeza como característica predominante
V-	Desconocida

FUNCIÓN INTESTINAL / VESICAL
0- Normal
1- Goteo al inicio de la micción, urgencia miccional o retención urinaria de grado leve
2- Goteo inicial, urgencia y retención intestinal o urinaria de grado moderado o incontinencia urinaria infrecuente
3- Incontinencia urinaria frecuente
4- Necesidad de sondaje prácticamente constante
5- Pérdida de función vesical
6- Pérdida de función vesical e intestinal
V- Desconocida

FUNCIÓN VISUAL
0- Normal
1- Escotoma con agudeza visual corregida mejor que 20/30
2- Escotoma con agudeza visual máxima corregida de 20/30-20/59 en el ojo peor
3- Escotoma de gran tamaño en el ojo peor ó disminución moderada en los campos, pero con una agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99.
4- Disminución significativa del campo visual con una agudeza visual máxima corregida de 20/100-20/200 en el ojo peor; grado 3 más agudeza visual de 20/60 o menos en el ojo mejor
5- Agudeza visual máxima corregida menor de 20/200 en el ojo peor; grado 4 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor
6- Grado 5 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor
V- Desconocida
X- Se añade a los grados 0-6 cuando existe palidez papilar temporal

FUNCIÓN CEREBRAL (o COGNITIVA)
0- Normal
1- Alteración del estado de ánimo (sin afectar a la puntuación de la EDA)
2- Deterioro leve de la actividad mental
3- Deterioro moderado de la actividad mental
4- Deterioro marcado de la actividad mental (síndrome cerebral crónico moderado)
5- Demencia o síndrome cerebral crónico grave o incompetente
V- Desconocida

OTRAS FUNCIONES
0- Ninguna
1- Cualquier otro signo neurológico atribuible a la EM (especifíquese)
V- Desconocida

La EDSS es una escala con incrementos de 0.5 puntos, con valores que oscilan desde el 0 (examen normal) hasta 10 (muerte por EM). En el intervalo 1.0-4.0, las puntuaciones de la EDSS quedan determinadas por los SF. Los valores comprendidos entre 4.0-8.0, reflejan la deambulaci3n, evaluando tanto la distancia que puede ser recorrida como la ayuda necesaria para recorrerla. En EDSS 8.0-9.0, la funci3n de las extremidades inferiores se ha perdido esencialmente, siendo la funci3n de las extremidades superiores el principal factor a considerar, mientras que en el valor 9.0 la funci3n bulbar es el principal determinante.

Existen ciertas limitaciones de la EDSS como son:

- Datos poco fidedignos debido a la imprecisión de los términos descriptivos
- Sensibilidad limitada para ser utilizada en ensayos clínicos
- Naturaleza “no lineal” y diferencias en tiempo de permanencia observado
- Énfasis en la deambulaci3n
- Inadecuada cuantificaci3n de la funci3n mental

La EDSS presenta determinadas característic3s que hay que tener en cuenta para realizar su análisis estadístico. Existe una distribuci3n bimodal m3s que normal en los análisis transversales de la discapacidad^{72,73}, agrupándose los pacientes alrededor de los niveles 1-3 y 6-7. Adem3s, el tiempo que cada paciente permanece en cada nivel de discapacidad no es igual^{74,75}, de tal forma que suelen permanecer m3s tiempo en grados 1,2,6 3 7 que en grados 3,4 3 5. As3 pues, dado que se trata de una escala ordinal que no sigue una distribuci3n normal, el c3lculo de la media no resulta adecuado como medida de tendencia central.

Tabla 8: Escala de Discapacidad Ampliada (EDSS)

ESCALA DE ESTADO DE DISCAPACIDAD AMPLIADA (EDSS)	
0	Exploración neurológica normal (grado 0 en todos los SF. Se acepta función cerebral grado 1).
1.0	Sin discapacidad, signos mínimos en un SF (es decir, grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
1.5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
2.0	Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos y 0 ó 1 en el resto).
2.5	Discapacidad mínima en 2 SF (grado 2 en 2 SF y 0 ó 1 en el resto).
3.0	Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 ó 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 ó 4 SF (grado 2 en 3/4 SF y 0 ó 1 en el resto), aunque con plena capacidad de deambulación.
3.5	Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un SF (un grado 3) y grado 2 en 1 ó 2 SF, o grado 3 en dos SF o grado 2 en 5 SF (0 ó 1 en el resto).
4.0	Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presenta ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesita ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores.
4.5	Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presenta ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesita ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores. Capaz de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.
5.0	Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para afectar a la actividad diaria habitual (por ejemplo: trabajar la jornada completa sin medidas especiales). (Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelensuperar las especificaciones del punto 4.0).
5.5	Capacidad de andar unos 100 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelensuperar a los del punto 4.0).
6.0	Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral (bastón, muleta o corsé) para andar unos 100 metros con o sin descanso. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).
6.5	Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).
7.0	Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4+ en los SF y, muy raramente a un grado 5 de la función piramidal únicamente).
7.5	Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla; capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4+ de los SF).
8.0	Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).
8.5	Limitado a permanecer en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).
9.0	Paciente encamado e inválido; puede comunicarse y comer. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en la mayoría de los sistemas).
9.5	Paciente encamado e inválido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o de deglutir. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en casi todos los sistemas).
10	Muerte por EM.

SF: sistemas funcionales

- **ACTIVIDAD EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

La resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible ya que detecta lesiones de características desmielinizantes en al menos el 95% de los pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD). Como consecuencia de esta alta sensibilidad, la RM se ha convertido en una técnica esencial no sólo en el diagnóstico de la EM, sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad, así como en la evaluación de la eficacia de nuevos tratamientos.

Todas las placas de EM aparecen, con independencia de su sustrato patológico o fase evolutiva, hiperintensas en las secuencias potenciadas en densidad protónica y T2, de la misma forma que lo hacen gran parte de los procesos patológicos que afectan al parénquima cerebral.

Las secuencias de RM potenciadas en T1 detectan nuevas lesiones focales ponderadas en T1 (T1W) contrastadas con gadolinio (Gd+) con una frecuencia diez veces mayor que los nuevos síntomas. El contraste con gadolinio parece ser un marcador específico de la permeabilidad vascular anormal en el SNC, evento que ocurre de manera temprana en la formación de nuevas lesiones de EM y/o en la reactivación de lesiones previas ya existentes⁷⁶.

Típicamente las lesiones visibles en las secuencias potenciadas en T2 son múltiples y de pequeño tamaño, aunque en ocasiones alcanzan gran tamaño debido a la confluencia lesional o a la existencia de lesiones pseudotumorales. Las lesiones tienen predisposición por ciertas áreas anatómicas como la sustancia blanca periventricular, cuerpo calloso, sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial. A continuación se muestran algunas imágenes de RMN de pacientes con EM (Imágenes 1-5).

Imagen 1: Secuencia transversal potenciada en T2 en paciente EMCD. Lesiones características en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea configurando un margen externo en sierra.

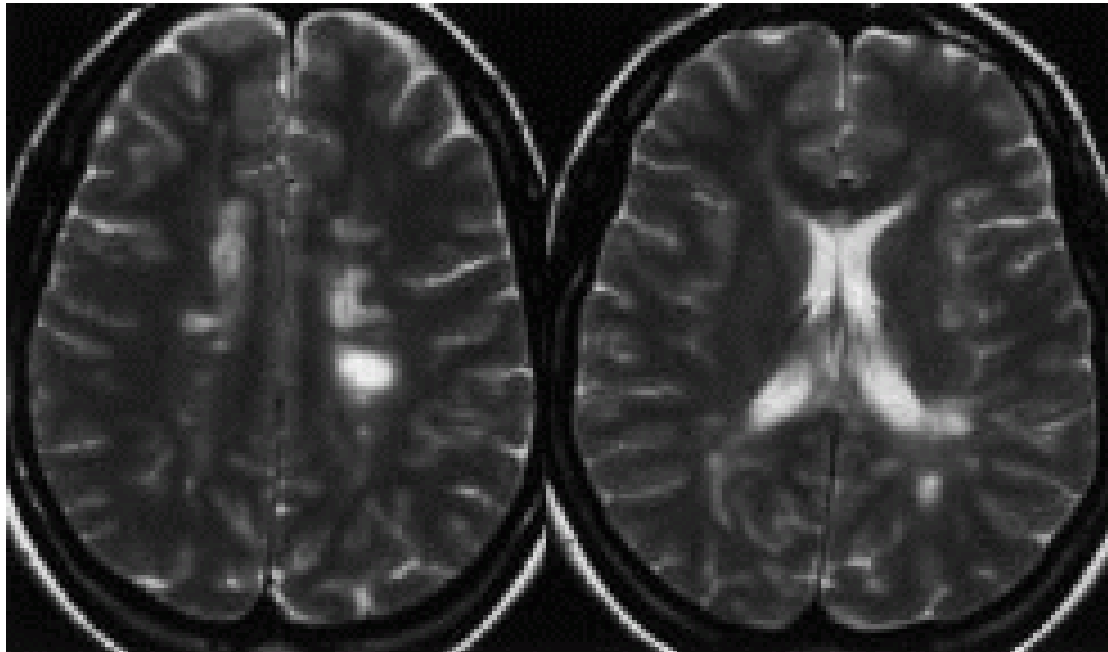


Imagen 2: Secuencias transversales potenciadas en T2 y en T1 tras la administración de contraste en paciente con EMCD. Se observa una típica lesión adyacente al asta temporal ventricular que muestra un realce nodular en el estudio contrastado.

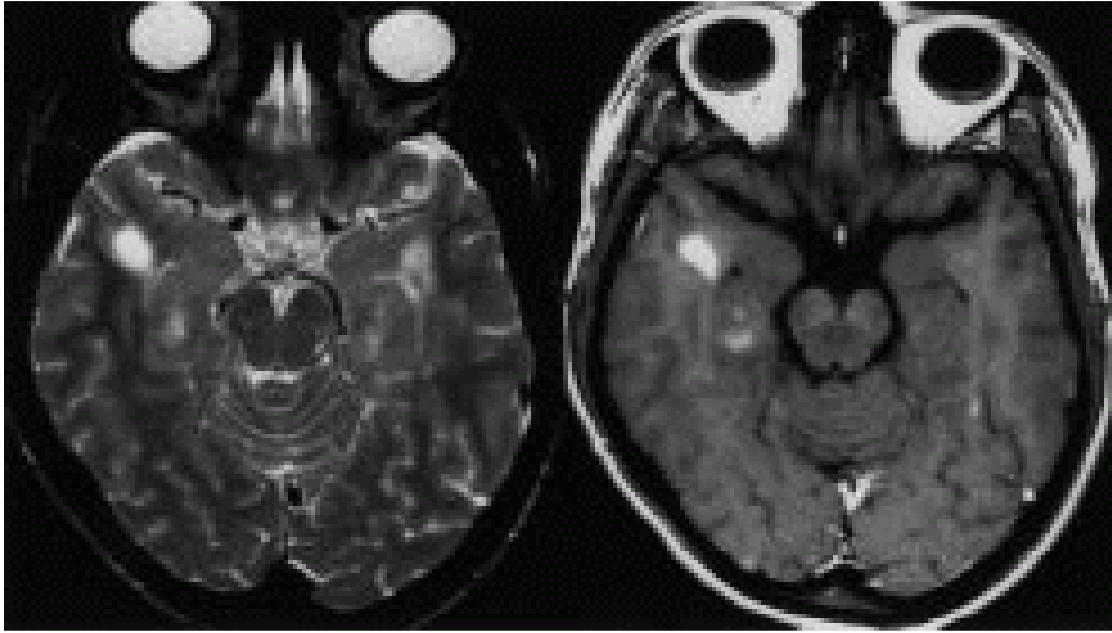


Imagen 3: Secuencia potenciada en T2 (FLAIR) en el plano sagital en paciente con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante. Se observan lesiones focales hiperintensas periventriculares y en la superficie subependimaria del cuerpo calloso.

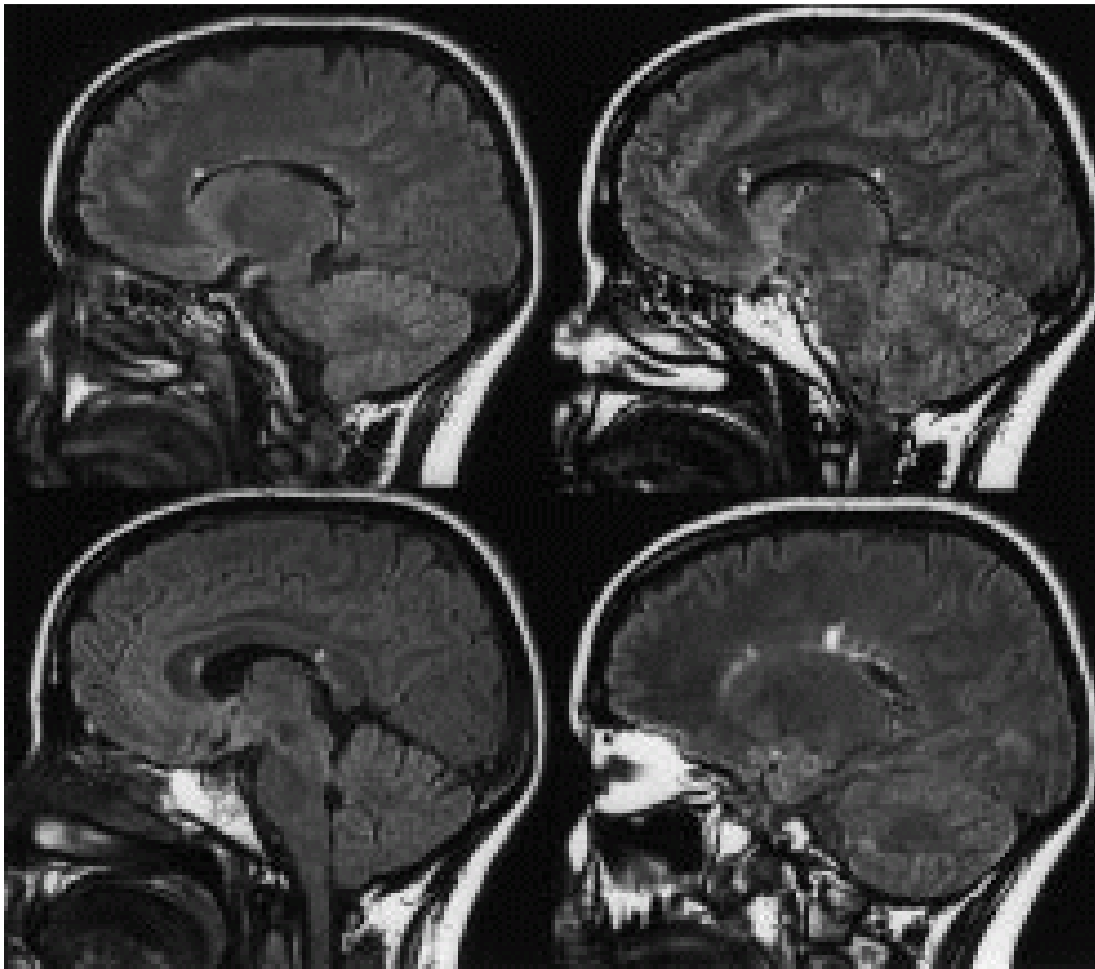


Imagen 4: Paciente CIS con oftalmoplejía internuclear. Secuencia transversal potenciada en T2 muestra una típica lesión desmielinizante en el suelo del IV ventrículo afectando el fascículo longitudinal medial.

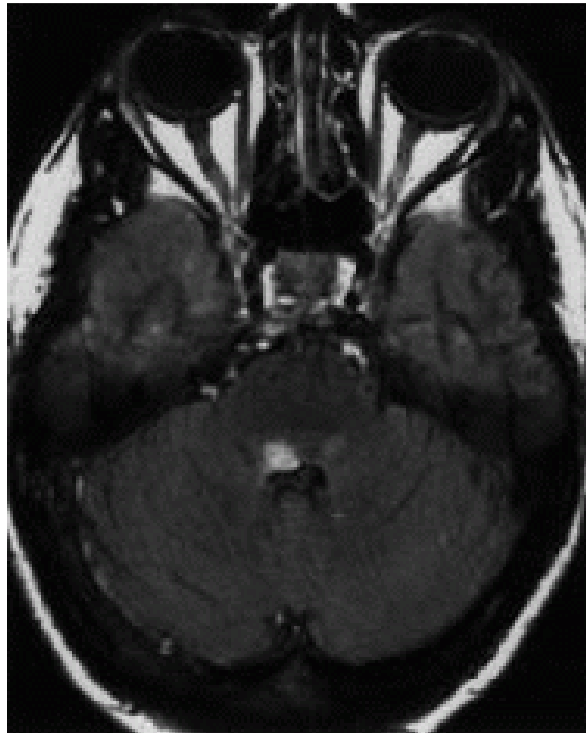
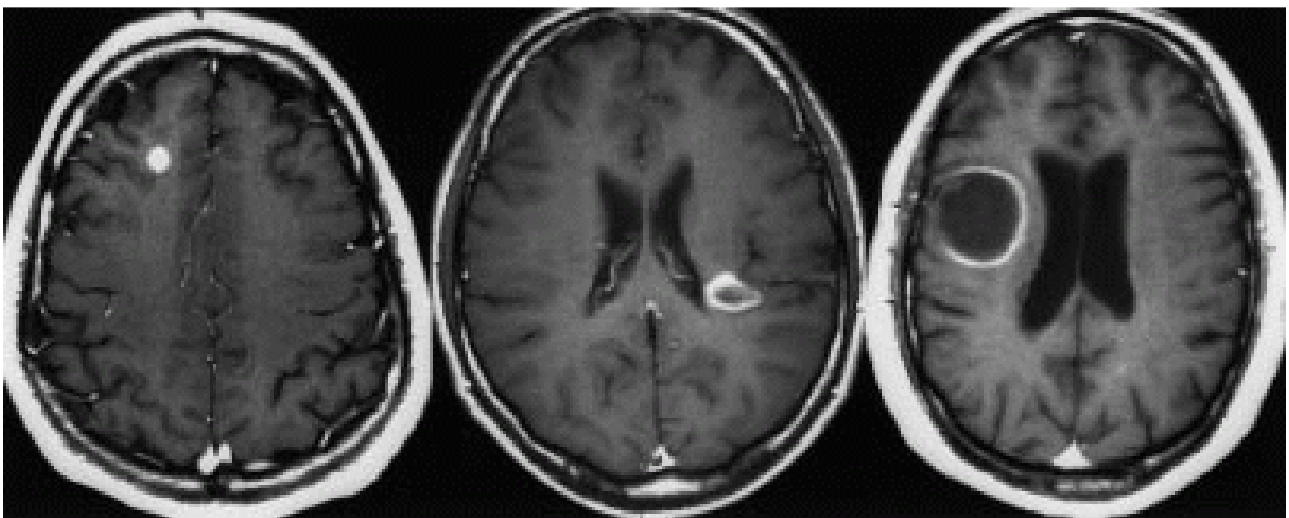


Imagen 5: RM craneal (secuencias potenciadas en T1 tras la administración de contraste) en tres pacientes diferentes con lesiones con actividad inflamatoria. Nótese los diferentes tipos de realce: nodular (izquierda); en anillo (centro); y en anillo incompleto (derecha).



Las lesiones en la médula espinal frecuentemente adoptan una morfología ovoidea con su eje mayor orientado cráneo-caudalmente. Normalmente tienden a situarse periféricamente y afectando a los cordones posteriores. Las lesiones no suelen sobrepasar dos cuerpos vertebrales en su extensión cráneo-caudal, ni más del 50% del área transversal, localizándose fundamentalmente en los segmentos cervical o dorsal superior⁷⁷. En aproximadamente el 50% de los pacientes con EMCD y con una resonancia magnética cerebral normal, se identifican lesiones medulares compatibles con placas desmielinizantes, por lo que un estudio medular completo estaría indicado en estos casos⁷⁸.

La actividad en la RM también puede determinarse contando el número de nuevas lesiones o lesiones que aumentan de tamaño en las secuencias ponderadas en T2 (T2W). Casi todas las nuevas lesiones en T1WGd+ tienen una anomalía en T2W; sin embargo, las lesiones en T2W no son tan específicas para el cambio histopatológico como las lesiones T1WGd+; ya que las lesiones en T2W pueden estar producidas por edema focal, inflamación, desmielinización, pérdida axonal, gliosis o remielinización, sin reflejar la contribución de cada proceso en la placa⁷⁹.

- Criterios de Resonancia Magnética para la EM

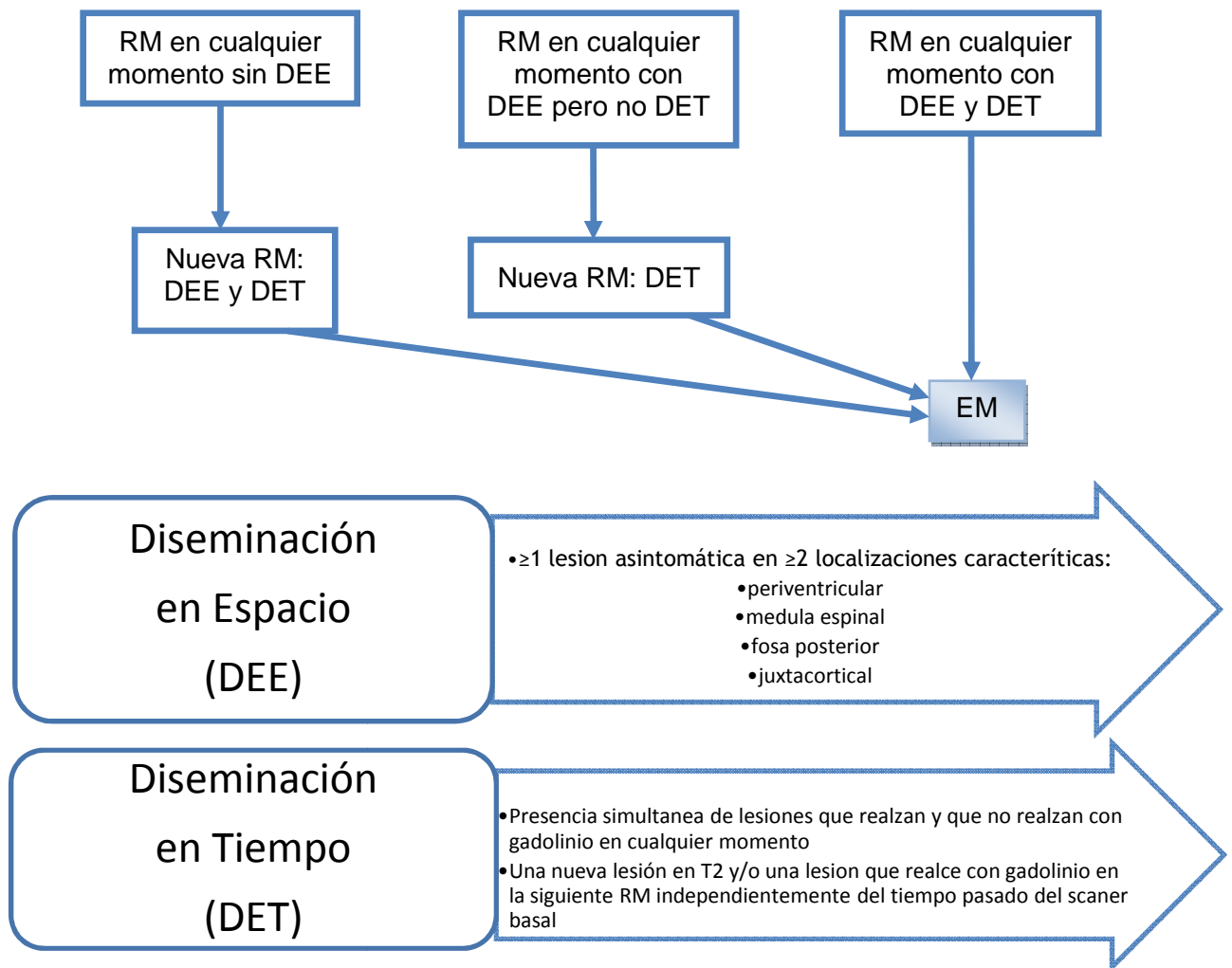
Se han propuesto tres diferentes criterios de RMN para el diagnóstico de EM. Por una parte los criterios de Fazekas et al⁸⁰ se obtuvieron de manera retrospectiva analizando a pacientes con enfermedad establecida, siendo su objetivo inicial separar las alteraciones propias de la EM de las que se identifican de forma accidental en la población adulta, alcanzando una elevada especificidad que se pierde al aplicarse en el momento del diagnóstico inicial. Por otra parte, Paty et al⁸¹ definieron sus criterios con el propósito de predecir la conversión a EMCD en pacientes que únicamente habían presentado un síntoma inicial compatible con un primer brote de EM, mostrando una elevada sensibilidad pero una moderada especificidad. Por último, Barkhof et al⁸² definió sus criterios para predecir la conversión a EMCD en pacientes con un síndrome neurológico aislado sugestivo de proceso desmielinizante basado en un modelo dicotomizado de cuatro parámetros basado en un análisis de regresión logística. Los criterios de Barkhof modificados por Tintoré et al⁸³ son los utilizados en la actualidad como criterios diagnósticos positivos para RM en EM. (Tabla 9)

Tabla 9: Criterios diagnósticos de RM en la EM

Autores	Criterios
Fazekas et al⁸⁰	Presencia de 3 lesiones o más lesiones hiperintensas de la sustancia blanca en T2, con dos de las siguientes propiedades: - Localización infratentorial - Localización periventricular - Tamaño superior a 6mm
Paty et al⁸¹	Presencia de 4 o más lesiones hiperintensas de la sustancia blanca en T2 ó de 3 lesiones si una es periventricular
Barkhof et al⁸² modificados por Tintoré et al⁸³, utilizados en los criterios diagnósticos de McDonald modificados⁷⁰	Modelo de probabilidad acumulativa de conversión a EM en función de la presencia de las siguientes características. Deben cumplirse al menos 3 de las 4 condiciones: - Al menos una lesión supratentorial que se realce con gadolinio (o 9 lesiones visibles en T2) - Al menos una lesión infratentorial - Al menos una lesión yuxtacortical - Al menos 3 lesiones periventriculares - Una lesión medular es equivalente a una lesión infratentorial, puede contribuir para alcanzar el número de 9 lesiones en T2 y si capta contraste es equivalente a una lesión supratentorial captante.

Más recientemente se han propuesto unos criterios de resonancia magnética para Esclerosis Múltiple en pacientes con síndromes clínicos aislados más sencillos de aplicar que son los Criterios de Montalban-Swanton⁸⁴ (fig.2). Este algoritmo diagnóstico se aplica únicamente a los pacientes con síndrome clínico aislado típico, con edades comprendidas entre los 14 y los 50 años, después de haberseles realizado un estudio diagnóstico completo.

Figura 2: Nuevo algoritmo diagnóstico para pacientes con un típico síndrome clínico aislado. Criterios de Montalban-Swanton



- Técnicas de Resonancia Magnética

Las técnicas clásicas de RM son las secuencias potenciadas en T2 y las secuencias potenciadas en T1 con gadolinio.

En las secuencias potenciadas en T2 la hiperseñal que producen las lesiones desmielinizantes es un reflejo del aumento de su concentración de agua, variando el sustrato patológico en función de su fase evolutiva. A pesar de su limitada especificidad en la determinación del sustrato lesional, las secuencias potenciadas en T2 son de utilidad en el estudio de la historia natural de la EM, siendo las más utilizadas en el estudio de la EM por su elevada sensibilidad y simplicidad técnica⁸⁵. El número y el volumen de las lesiones visibles en T2 se relacionan con la duración y la fase clínica de la enfermedad, y con el grado de discapacidad clínica permanente. Así la carga lesional suele ser mínima al inicio de la fase remitente recurrente y máxima en fases avanzadas de las formas secundarias progresivas.

La utilización de secuencias ponderadas en T1 en combinación con la inyección de un contraste paramagnético (gadolinio-DTPA) permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria. Este contraste, el gadolinio, en condiciones de normalidad, no es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica, sin embargo, cuando existe una alteración de la permeabilidad de la barrera, la atraviesa y produce un acortamiento del T1 (hiperintensidad) en el tejido adyacente⁸⁶.

Existen nuevas técnicas de RM para la caracterización del sustrato histopatológico lesional: lesiones hipointensas en secuencias potenciadas en T1, espectroscopia por resonancia magnética de protón, transferencia de magnetización y cuantificación del volumen cerebral y del área medular cervical.

Aproximadamente, entre un 10-20% de las lesiones visibles en densidad protónica/T2 se identifican en las secuencias potenciadas en T1 en forma de hiposeñal con relación a la sustancia blanca normal, reflejando probablemente un sustrato patológico diferente en función de la actividad de la lesión. En las activas, refleja la presencia de edema y grados variables de destrucción tisular, y su hiposeñal puede desaparecer o al menos reducirse en intensidad y tamaño al resolverse el proceso inflamatorio. En las placas crónicas, la hiposeñal es persistente y refleja la presencia de destrucción tisular de carácter irreversible.

La espectroscopía por resonancia magnética de protón es una técnica que permite determinar *in vivo* la concentración de diferentes metabolitos en regiones determinadas de un tejido. En el tejido cerebral normal, esta técnica pone de manifiesto resonancias atribuidas a la detección de N-acetilaspártato (NAA), creatina y fosfocreatina (Cr) y a compuestos que contienen colina (Cho). Por tanto, es capaz de detectar las alteraciones bioquímicas que caracterizan la inflamación, desmielinización, gliosis y el daño axonal⁸⁷. Se ha visto que está presente en fases precoces de la enfermedad⁸⁸.

La cuantificación del volumen cerebral y, por tanto, del grado de atrofia cerebral tiene una estrecha correlación con el grado de disfunción clínica. La valoración de la atrofia medular parece ser especialmente útil en el establecimiento de correlaciones clínicas significativas en las formas primariamente progresivas, sobre todo si han presentado al inicio clínica medular, ya que en estos pacientes la carga lesional cerebral medida en T2 es cuantitativamente menor que en otras formas clínicas de la enfermedad⁸⁹.

- **ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO**

El líquido cefalorraquídeo (LCR) en la EM macroscópicamente es de aspecto normal. El número de células que presenta es inferior a 50 en la mayoría de los pacientes. El nivel de proteínas totales es normal o ligeramente elevado. Un hallazgo característico es la elevación relativa de las inmunoglobulinas (Ig), especialmente la IgG, implicando una síntesis intratecal. También es característica la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR.

La técnica más sensible es el isoelectroenfoque en gel de poliacrilamida, que permite detectar BOC en más del 95% de los casos⁹⁰. De todas formas, existen falsos positivos en enfermedades como la panencefalitis esclerosante subaguda, infecciones virales, infecciones crónicas del SNC, síndrome de Guillain-Barré o ictus⁹¹.

En los nuevos criterios diagnósticos revisados de McDonald⁷⁰ recomiendan que el estudio del LCR deba considerarse cuando los criterios de RM no sean claros, es decir, cuando no existan al menos tres de cuatro criterios de Barkhof. También se recomienda su estudio cuando la presentación clínica sea atípica, y es recomendable en el diagnóstico de la forma EMPP. En el LCR se podrán considerar tanto la presencia de BOC como el aumento de la IgG. La determinación de BOC se hará de forma simultánea en suero y en LCR por isoelectroenfoque en gel de agarosa más *immunoblotting*. La positividad de BOC se establecerá cuando existan dos o más bandas de IgG en LCR que no estén presentes en suero.

Más recientemente, las bandas oligoclonales de IgM específicas para lípidos han demostrado tener un gran valor pronóstico en la EM. Su presencia en pacientes con primer brote se asocia con un mayor riesgo a tener un segundo brote⁹², y en pacientes con EMRR se asocia con una mayor discapacidad a largo plazo⁹³ y un mayor fracaso al tratamiento inmunomodulador⁹⁴.

- **POTENCIALES VISUALES EVOCADOS**

Los potenciales evocados (PE) son potenciales eléctricos generados en el sistema nervioso central tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Los PE se usan para valorar la conductividad de los impulsos eléctricos a través de vías de fibras nerviosas mielinizadas en el SNC. Los órganos sensoriales que se estudian con más frecuencia son la audición (PE auditivos), la sensibilidad (PE somatosensoriales) y la visión (PEV–potenciales evocados visuales), siendo estos últimos los más útiles por su mayor sensibilidad (85%) seguidos de los somatosensoriales (75%) y por último los auditivos (60%). El grado de alteración de los potenciales evocados parece predecir la discapacidad a largo plazo en EM⁹⁵.

En los nuevos criterios de McDonald⁷⁰ se recomienda utilizar únicamente los PE visuales, dada la dificultad que existe en muchas ocasiones para la utilización de los PE auditivos o somatosensoriales en el diagnóstico de la EM. Estos podrán ser utilizados para demostrar diseminación en espacio y tiempo, siendo característico el aumento de latencia de la onda P100 cuando la forma de la onda esté preservada.

4.2.8. *Pronóstico*

- **FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EM**

El pronóstico de la enfermedad es altamente variable y está relacionado estrechamente con el curso clínico y el grado de discapacidad. Así mismo, existen diversos factores clínicos, como la interacción entre brotes, y demográficos, como el género masculino, que son predictores del curso clínico de la EM. Existen pocos factores pronósticos medibles en líquidos biológicos, hasta ahora el factor más consistente ha mostrado ser la presencia de bandas oligoclonales de IgM específicas para lípidos^{92,93}.

De entre todos los factores que en algún momento se han relacionado de forma negativa con el pronóstico a medio-largo plazo de la EM, parece que una edad de inicio tardía, la ausencia de recuperación completa tras un primer brote, la elevada frecuencia de brotes en los primeros años de la enfermedad y un intervalo corto de tiempo en alcanzar una discapacidad moderada son los factores más claros.

- **EVOLUCIÓN A LA FASE PROGRESIVA**

Clásicamente se acepta que aproximadamente la mitad de los enfermos con EM a brotes alcanzan la fase progresiva de la enfermedad alrededor de los diez años de evolución aunque la mayoría de los autores encuentran una fuerte dependencia respecto a la edad de inicio^{96,97}.

4.2.9. *Tratamiento*

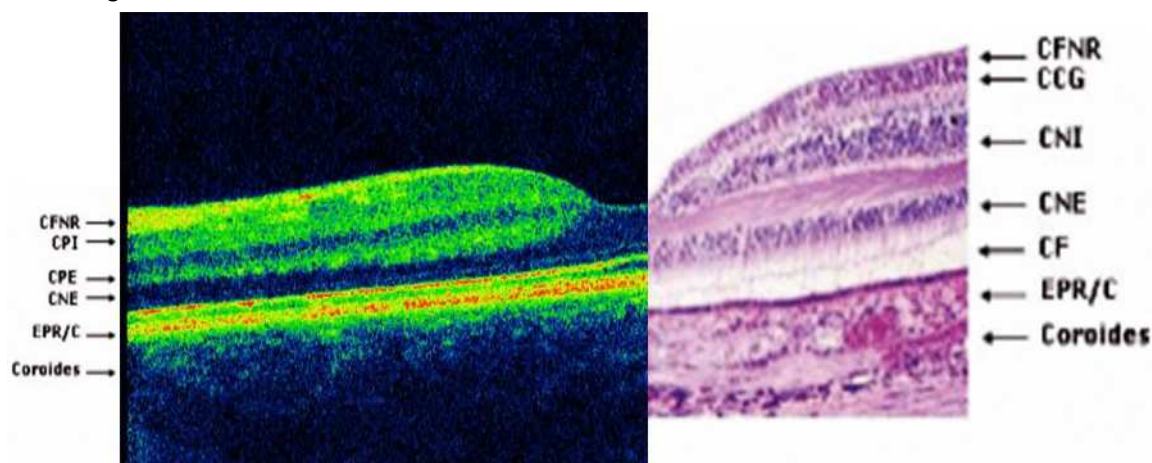
Hasta la mitad del año 2006 existían cinco tratamientos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) que han demostrado su eficacia en la EM: el IFN- β 1-b⁹⁸, IFN- β 1-a subcutáneo⁹⁹, IFN- β 1-a intramuscular¹⁰⁰ y acetato de glatirámero^{101,102} como tratamientos de primera línea, y la mitoxantrona^{103,104} como fármaco de rescate. Desde junio de 2006 la EMA autoriza el uso del natalizumab¹⁰⁵ en monoterapia, un anticuerpo monoclonal anti VLA-4 en pacientes con EMRR refractarios a inmunomoduladores o con formas agresivas de la enfermedad. Acaba de ser aprobado el primer fármaco oral específico para la EM, el fingolimod¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Pero existen diversas líneas de investigación sobre nuevos tratamientos, y se están replanteando el diseño de los ensayos clínicos ya que existe una clara paradoja clínico-radiológica, es decir, que una única lesión estratégicamente situada puede resultar en una EDSS de 9, mientras que 50 lesiones periventriculares pueden no reflejar ningún déficit neurológico en la escala EDSS. Otro aspecto de esta paradoja es la discrepancia entre la reducción de la atrofia cerebral vista en paciente tratados con inmunoglobulinas pero sin un efecto clínico obvio basado en la escala EDSS¹⁰⁹.

4.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

4.3.1. Introducción

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) es una técnica diagnóstica usada en oftalmología, basada en la obtención de cortes transversales tomográficos, que van desde las 8 a las 2-3 micras de espesor en los modelos más recientes, mediante la incidencia de la luz sobre los tejidos y basándose en la luz reflejada, permitiendo analizar y diferenciar estructuras histológicas retinianas y subretinianas¹¹⁰⁻¹¹³.

Imagen 6: Comparación de corte tomográfico a la izquierda con su correspondencia de capas en un corte histológico a la derecha.



CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. CPI: capa plexiforme interna. CPE: capa plexiforme externa. EPR/C: epitelio pigmentario de la retina /coroides. CCG: capa de células ganglionares. CNI: capa nuclear interna. CNE: capa nuclear externa. CF: capa de fotorreceptores.

Centrándonos en su relación con la neuro-oftalmología, lo que nos permite es estudiar los cambios estructurales que se producen en la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar tanto de forma cuantitativa como cualitativa. Nos proporciona también información morfométrica y topográfica del estado de la cabeza del nervio óptico. Su ventaja fundamental es que se trata de una técnica no invasiva, inocua y de no contacto, ya que no precisa de un transductor para el paso de la señal como en el caso de la ecografía, ya que en lugar de utilizar ultrasonidos emplea la luz como medio de determinación de las estructuras a analizar.

4.3.2. Fundamento Físico

El principio físico básico de óptica en el que está basada la OCT es conocido como “interferometría de baja coherencia”, que es un método simple que puede ser utilizado para medir distancias con alta precisión midiendo la luz reflejada desde los tejidos.

- **INTERFERENCIA ÓPTICA**

La luz está compuesta por un campo eléctrico y uno magnético que oscila o varía periódicamente en tiempo y espacio. La luz se propaga a diferente velocidad en función del medio que atraviesa. Al combinar dos rayos de luz observamos el fenómeno conocido como interferencia; y los campos eléctricos y magnéticos que componen los dos rayos pueden, en función de la fase relativa de sus oscilaciones, adicionarse de manera constructiva o destructiva. Si las fases de los rayos coinciden, el resultado es un rayo más intenso (interferencia constructiva) y si las fases no coinciden, el rayo resultante es de menor intensidad (interferencia destructiva).

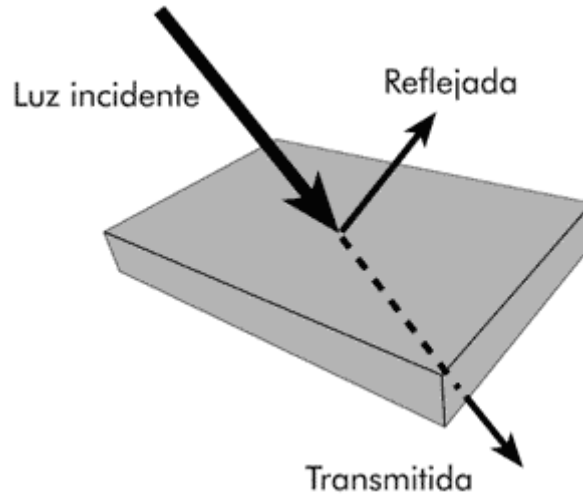
Un interferómetro óptico funciona sumando dos ondas electromagnéticas en dos rayos de luz. La onda de luz incidente es dirigida a un espejo parcialmente reflejante que lo divide en dos rayos. Uno servirá de referencia y el otro de señal. El rayo de referencia es reflejado desde el espejo, mientras que el rayo señal es reflejado desde el tejido biológico que queremos estudiar. De la combinación de ambos rayos surge un rayo resultante que es el que llega al detector que determina su potencia¹¹⁴⁻¹¹⁷.

- **INTERFEROMETRÍA DE BAJA COHERENCIA**

El tomógrafo de coherencia óptica proyecta un haz luminoso de banda óptica ancha (30nm) en el infrarrojo cercano (820nm), emitido desde un diodo superluminiscente, obteniendo una resolución final de 15 micras. Una parte del haz de luz se dirige hacia la retina, y otra se dirige hacia un espejo de referencia situado a una distancia conocida. Los ecos obtenidos (similares a la ecografía pero en lugar de usar ultrasonidos, se emplea luz) tras reflejarse en la retina, se comparan con los provenientes del espejo de referencia, produciéndose un fenómeno de interferencia (principio de interferencia de Michelson), que es captado por un detector capaz de recibir más de medio millón de puntos de información para crear las imágenes tomográficas¹¹⁸⁻¹²⁰.

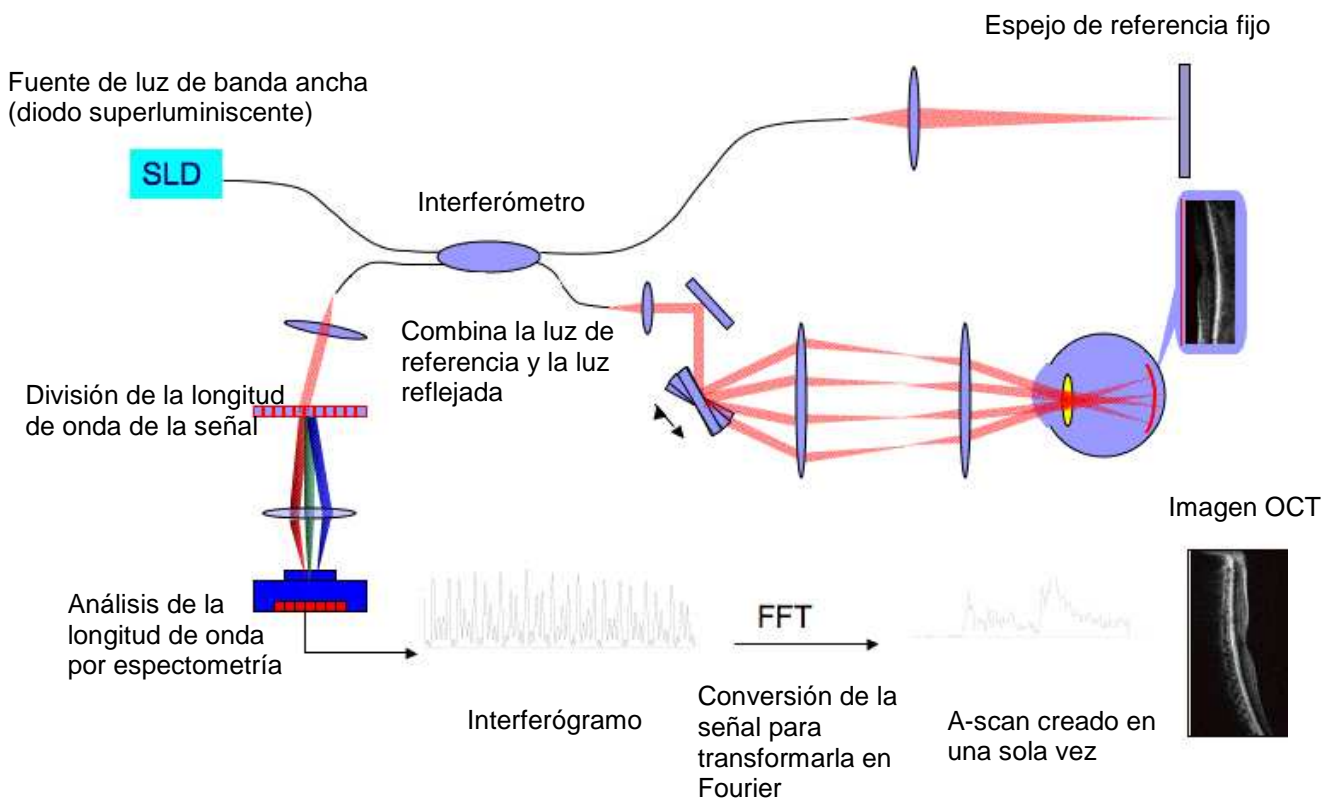
Para poder entender e interpretar mejor lo que estamos analizando, es importante conocer cómo se comporta la luz cuando incide sobre un tejido (fig. 3). Cuando un haz luminoso llega a un medio, como las capas tisulares retinianas, sufre fenómenos de absorción, de dispersión, y de transmisión. La luz absorbida es la porción de luz que el tejido absorbe y transforma en calor. La luz transmitida es la porción de luz que persiste, a pesar de la absorción y dispersión, y que continúa con su trayectoria inicial para interactuar con tejidos más profundos. La dispersión se produce al atravesar medios heterogéneos con variaciones microscópicas espaciales en el índice de refracción de los diferentes tejidos, provocando cambios aleatorios en la dirección de la luz. La fracción de luz que es dispersada en la dirección opuesta a la que es emitida, se conoce como retrodispersión o luz reflejada. Cada tejido o estructura tisular tiene unas propiedades de retrodispersión que definen su reflectividad (fig.4). La OCT representa los distintos grados de reflectividad en una escala de pseudocolores¹²¹.

Figura 3: Esquema del comportamiento de la luz.



Las imágenes bidimensionales de la OCT, de forma análoga a las del modo B de ultrasonografía, se forman por la suma de múltiples imágenes de modo A lineales denominadas *A-scan*, las cuales, en número de 128 a 768, se unen para formar la imagen bidimensional de barrido de OCT, adquiriendo datos de 1024 puntos en cada uno de ellos con una profundidad de 2mm.

Figura 4: Esquema del principio físico de la tomografía de coherencia óptica.



- **INTERPRETACIÓN DE LA ALTA Y BAJA REFLECTIVIDAD**

La *alta reflectividad* viene representada por los colores blanco-rojos, e indica que el tejido posee una gran retrodispersión, bloqueando total o parcialmente su transmisión. Esto es típico de zonas de exudados lipídicos, fibrosis, sangre, etc.

La *baja reflectividad* se representa mediante los colores negro-azul, e indica que el tejido posee poca retrodispersión, sin bloquear su transmisión, es decir, que presenta poca o nula resistencia al paso de la luz. Es característica de zonas de edema, cavidades quísticas de contenido seroso, etc.

Así se obtienen imágenes bidimensionales compatibles con imágenes histológicas, en las que el vítreo viene representado como una zona de baja reflectividad (color negro) en la zona superior de la imagen. El neuroepitelio retiniano se compone de una banda superior de media reflectividad y otra inferior de baja reflectividad. La banda de media reflectividad (colores verde y amarillo) corresponde a las capas retinianas que van desde la membrana limitante interna a la plexiforme externa. Por debajo se encuentra otra banda de baja reflectividad (colores azules) que corresponde a la capa de los fotorreceptores. Esta baja reflectividad es debida a la disposición en paralelo del haz de luz y los fotorreceptores. Justo por debajo de ésta, se sitúa otra banda de alta reflectividad (color rojo) que corresponde al epitelio pigmentario de la retina (Imagen 7,8). Por último, en la superficie retiniana cercana al nervio óptico se observa una zona de alta reflectividad (color rojo), que es debida a su disposición perpendicular al haz de luz, que aumenta su grosor conforme se acerca al nervio óptico, y que corresponde a la capa de fibras nerviosas (CFNR o RFNL)¹²².

El Stratus OCT calcula el grosor de la CFNR como la distancia entre el límite posterior de esta estructura y la interfaz vítreo-retiniana. Los algoritmos de grosor retiniano y de la CFNR emplean un proceso repetitivo que consiste en aplicar varias técnicas en una progresión fijada y lógica, en primer lugar para obtener estimaciones aproximadas de los límites de las diferentes capas y posteriormente para ajustar con mayor precisión dichas estimaciones.

Imagen 7: Arriba corte tomográfico de alta definición que abarca desde la fovea hasta el comienzo del nervio óptico. Abajo dibujo esquemático del mismo corte con las capas de la retina.

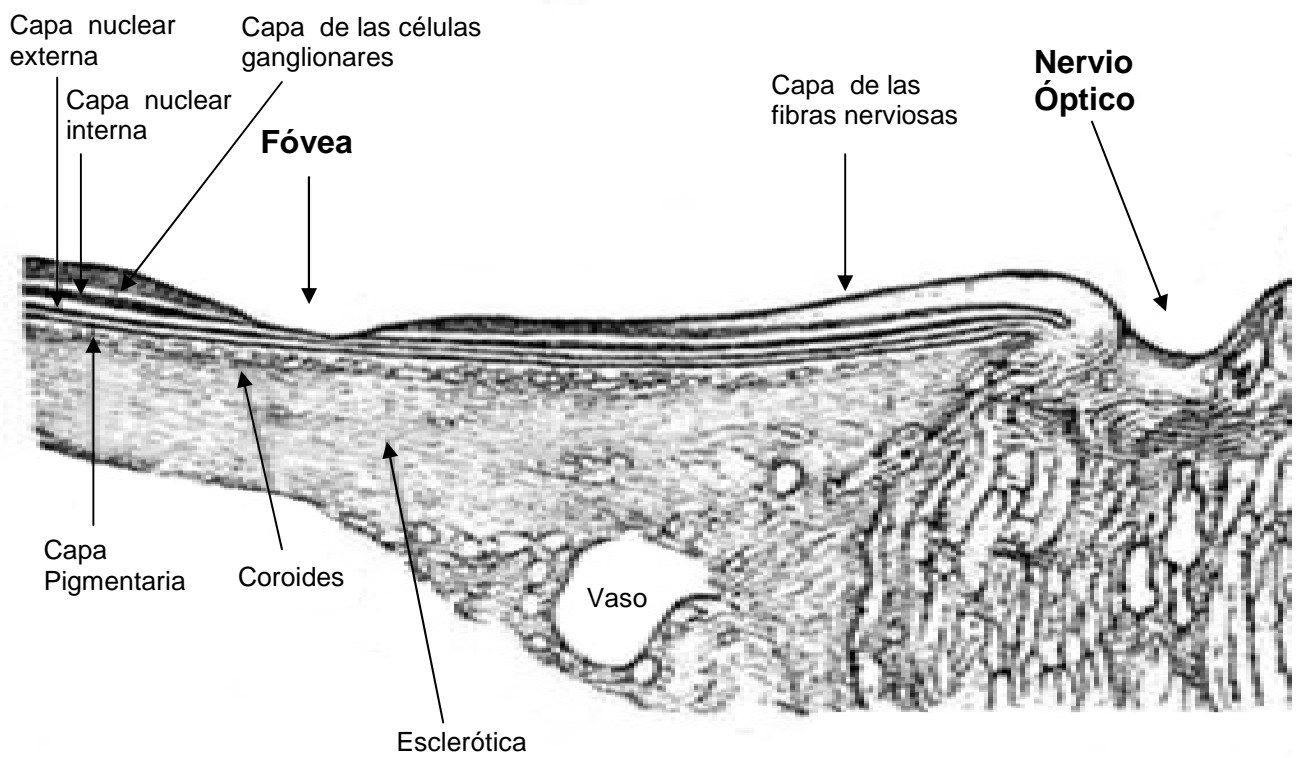
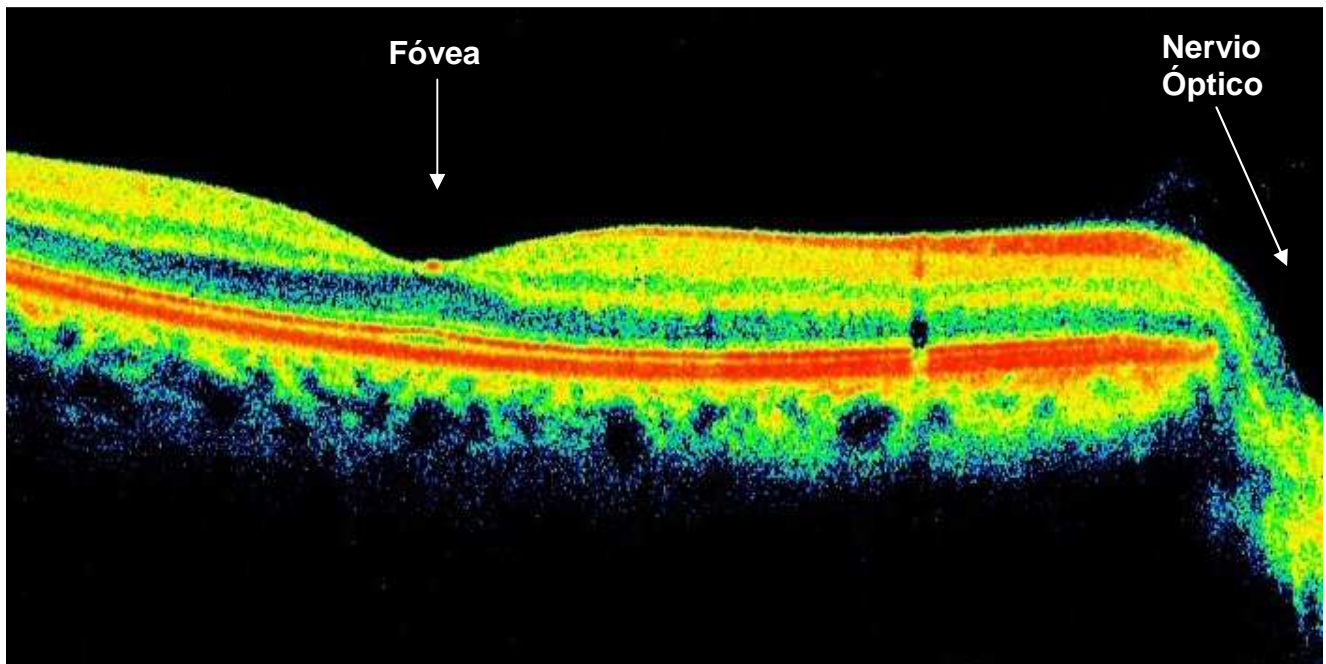
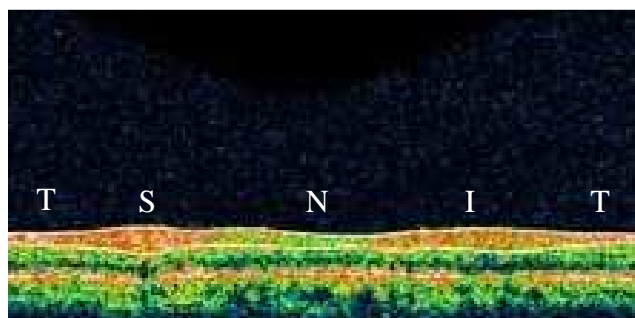
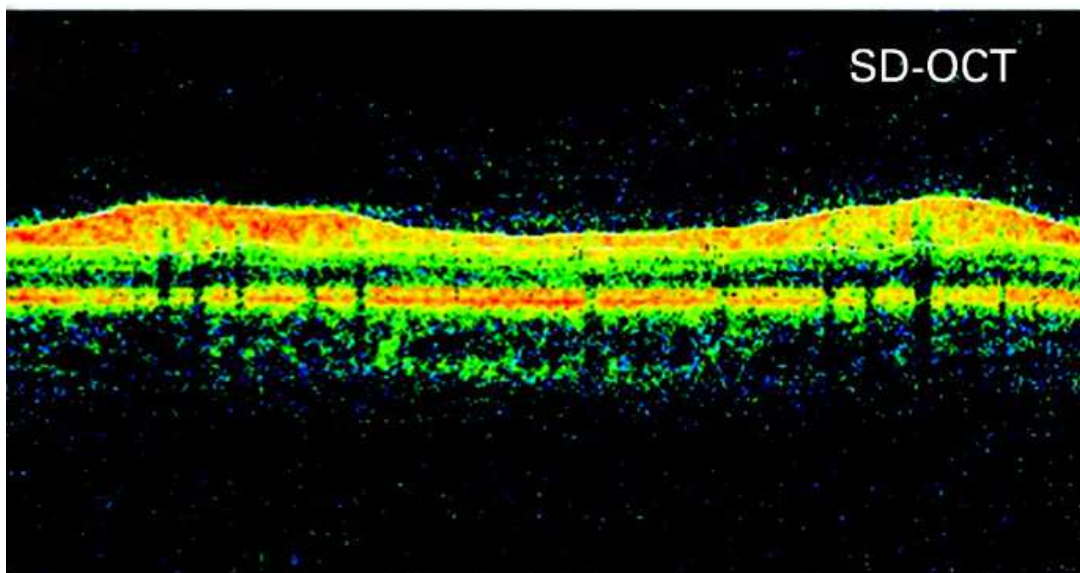
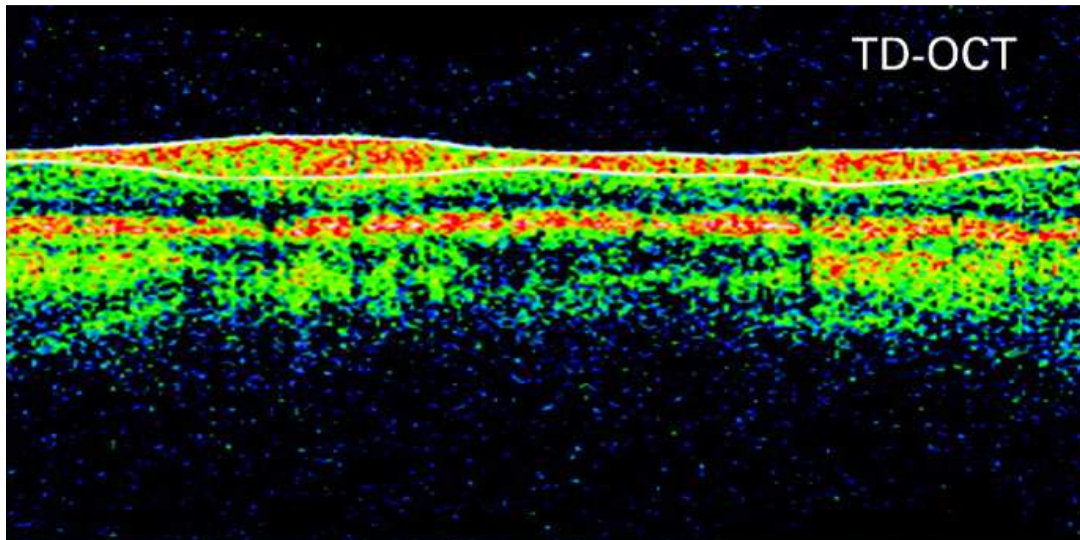


Imagen 8: Arriba corte tomográfico de una OCT de tecnología "time-domain" (TD-OCT) que muestra la CFNR. Inmediatamente debajo el mismo corte realizado con una OCT "spectral-domain". La imagen inferior es un corte de la CFNR realizado con la OCT Stratus.



La capa de fibras nerviosa (CFNR) se presenta en la imagen de la OCT como una banda hiperreflectiva de color rojo naranja, para mejorar su visualización se puede delimitar con dos líneas de color blanco. Obsérvese que la zona inferior y superior son más gruesas que la nasal y temporal confirmando la regla ISNT. La regla ISNT es una regla nemotécnica usada en glaucoma que lo que nos indica es que en condiciones de normalidad el anillo neurretiniano suele ser más grueso en la parte Inferotemporal del disco, seguido por la Superotemporal, luego la Nasal y a continuación la Temporal.

- **TIEMPO DE ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES**

El tiempo óptimo dependerá de la combinación de la potencia de la luz incidente, del grado de resolución deseado y de la profundidad del tejido a explorar.

Del mismo modo que sucede con la ultrasonografía-B, la información relativa a la distancia se obtiene a partir del retraso del tiempo de obtención de la señal. Pero el uso de luz en lugar de ultrasonidos (ondas acústicas) proporciona una resolución longitudinal mucho mayor, debido a que la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido, permitiendo la obtención de las imágenes sin necesidad de contacto, de manera no invasiva.

Las tomografías (imágenes tomográficas) obtenidas son el resultado de la realización de múltiples medidas axiales en diferentes puntos de un eje transversal, cuyo tiempo de obtención oscila entre 0.32 y 1.92 segundos en función del protocolo utilizado. La resolución transversal suele ser de 20 micras en la retina y de 50 micras en el segmento anterior, ya que depende del tamaño del rayo óptico; mientras que la resolución axial está en torno a las 5-10 micras.

Para la obtención de la imagen son necesarios aproximadamente 2.5 segundos, por lo que no es posible realizar la prueba en pacientes con movimientos involuntarios transversales oculares o cefálicos excesivos; a pesar de que existe un algoritmo en el procesado de las imágenes digitales que elimina los artefactos secundarios al movimiento axial del ojo.

- **LIMITACIONES**

Como se ha comentado anteriormente, una de las limitaciones fundamentales es que el paciente debe colaborar sin realizar movimientos oculares o cefálicos importantes, ya que se requieren un par de segundos para la adquisición de imágenes. Con los nuevos modelos de alta resolución, se están acortando estos tiempos de adquisición, para que sean de solo un segundo o segundo y medio, dependiendo el modelo.

Por otra parte, debido a que es una técnica basada en una medida óptica y al paso de la luz, se ve limitada por la presencia de opacidades de medios oculares como grandes leucomas corneales, cataratas muy densas, hemovítreo,...No afectándose, sin embargo, por la presencia de aberraciones oculares o con pupilas poco dilatadas como ha sido demostrado en un estudio¹²³, ya que en los nuevos aparatos no se precisa de midriasis farmacológica.

Un dato muy a tener en cuenta es que los resultados siempre se comparan con la base de datos normativa realizada sobre una población sana, que es la que discrimina entre lo normal y lo patológico. Evidentemente en esa "población sana" no se han tenido en cuenta a sujetos con variaciones dentro de la normalidad, y que el aparato señala como patológicos. Este es el caso de los grandes miopes como muestra el estudio realizado por Vernon y col¹²⁴ que señala un alto porcentaje de errores falsos positivos de pérdida de la CFNR en sujetos miopes.

- **PROTOSCOLOS DE BARRIDO Y ANÁLISIS**

Los protocolos de barrido son las distintas disposiciones espaciales en las que podemos realizar las tomografías (barridos lineales, circulares o radiales). Existen a su vez, diferentes protocolos para realizar el análisis de la imagen obtenida en el barrido.

En nuestro estudio el protocolo de barrido que vamos a utilizar para medir la capa de fibras nerviosas de la retina es el llamado “grosor de la capa de fibras nerviosas 3.4” (*fast RNFL thickness 3.4*) que realiza en una sola tomografía tres barridos circulares de 3.4 mm de diámetro alrededor del disco óptico, que es la distancia estándar utilizada para el análisis de la capa de fibras nerviosas porque se ha visto que es la más reproducible¹²⁵. El examen se realiza gracias a un algoritmo de límites que determina los bordes anterior y posterior de la capa de fibras nerviosas, presentando el resultado como el número de *pixels* comprendidos entre ambos.

Existen cinco protocolos de análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina, pero en nuestro estudio, utilizamos el llamado “promedio del grosor de la capa CFNR” (*RNFL thickness average analysis*). Los resultados vienen expresados en un gráfico que utiliza el concepto TSNIT (Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal) y lo relaciona con el espesor de la CFNR alrededor del disco óptico (Imagen 9). El gráfico está formado por una línea negra trazada sobre un código cromático distribuido en tres bandas de colores verde, amarillo y rojo, que se corresponden con los percentiles de distribución normal del grosor de la CFNR, y que muestran el patrón clásico de “doble joroba”. Estos datos normativos asociados con la edad del paciente han sido obtenidos de una población normal con edades comprendidas entre los 18 y 80 años.

Los percentiles de distribución normal del grosor de la CFNR se distribuyen de la siguiente manera: el 1% de las mediciones que presentan un grosor disminuido de la CFNR se incluyen en el área roja (fuera de límites normales). El 5% se incluyen en el área amarilla, y el 90% en el área verde.

El gráfico ubicado en la porción más inferior lo forman dos líneas negras, una continua (OD) y otra discontinua (OI). En un paciente sano estas líneas deberán ser simétricas.

Los resultados de los grosores de CFNR pueden observarse en una tabla de valores constituida por tres columnas. Los diferentes parámetros de las columnas son:

Imax/Smax: grosor máximo en el cuadrante inferior dividido por el grosor máximo en el cuadrante superior. El valor promedio es de 0.77 a 1.25 micras

Smax/Imax: grosor máximo en el cuadrante superior dividido por el grosor máximo en el cuadrante inferior. El valor promedio es de 0.80 a 1.25 micras

Smax/Tavg: grosor máximo en el cuadrante superior dividido por el grosor promedio en el cuadrante temporal. El valor promedio es de 1.70 a 3.06 micras

Imax/Tavg: grosor máximo en el cuadrante inferior dividido por el grosor promedio en el cuadrante temporal. El valor promedio es de 1.69 a 3.12 micras

Smax/Navg: grosor máximo en el cuadrante superior dividido por el grosor promedio en el cuadrante nasal. El valor promedio es de 1.37 a 2.93 micras

Max-Min: grosor máximo menos el grosor mínimo. Valores normales de 96 a 154

Smax: grosor máximo en el cuadrante superior. Valores normales de 124 a 169

Imax: grosor máximo en el cuadrante inferior. Valores normales de 125 a 194

Savg: grosor promedio en el cuadrante superior. Valores normales de 97 a 152

Iavg: grosor promedio en el cuadrante inferior. Valores normales de 98 a 156

Avg Thickness: grosor promedio de todos los puntos estudiados en la prueba. Valores normales de 82 a 118 micras.

Imagen 9: Formato de impresión del protocolo de análisis "RNFL thickness average".

**STRATUS OCT
RNFL Thickness Average Analysis Report - 4.0.5 (0076)**



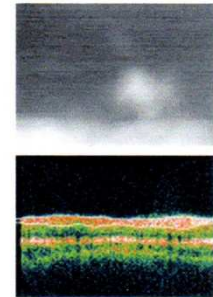
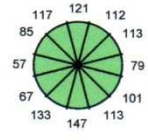
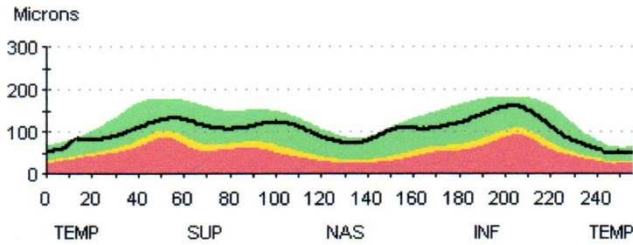
NAME

Scan Type: Fast RNFL Thickness (3.4)

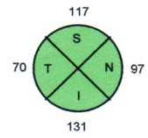
DOB: 11/4/1959, ID: NA, Female

Scan Date: 6/15/2008

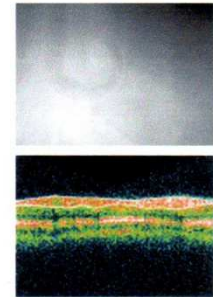
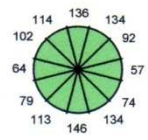
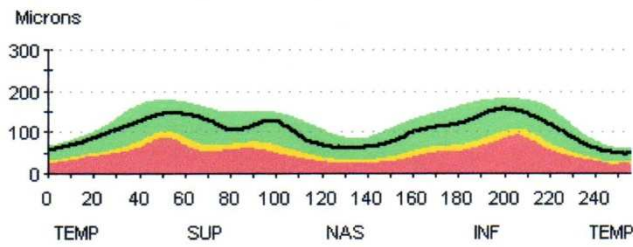
Scan Length: 10.87 mm



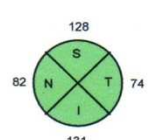
OD



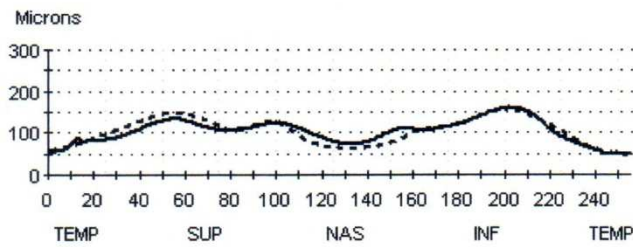
Signal Strength (Max 10)	10
--------------------------	----



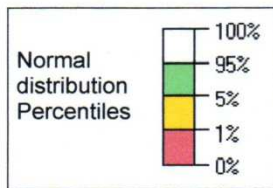
OS



Signal Strength (Max 10)	10
--------------------------	----



OD	Scans used	1, 2, 3
OS	Scans used	1, 2, 3



	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
lmax/Smax	1.21	1.08	0.13
Smax/lmax	0.83	0.93	-0.10
Smax/Tavg	1.91	1.96	-0.05
lmax/Tavg	2.30	2.12	0.18
Smax/Navg	1.37	1.79	-0.42
Max-Min	113.00	110.00	3.00
Smax	133.00	146.00	-13.00
lmax	161.00	158.00	3.00
Savg	117.00	128.00	-11.00
lavg	131.00	131.00	0.00
Avg.Thick	103.68	103.75	-0.07

La imagen ubicada en la porción superior izquierda se corresponde con un gráfico (uno para el ojo derecho y otro para el ojo izquierdo) que utiliza el concepto TSNIT (Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal) y lo relaciona con el espesor de la CFNR alrededor del disco óptico. El gráfico está formado por una línea negra trazada sobre un código cromático distribuido en tres bandas de colores verde, amarillo y rojo, que se corresponden con los percentiles de distribución normal del grosor de la CFNR, y que muestran el patrón clásico de "doblejoroba". Debajo existe otro gráfico donde superpone los valores de ambos ojos, que deben ser simétricos. A la derecha de ésta encontramos dos diagramas circulares, el primer círculo se divide en 12 sectores de 30° cada uno simulando franjas horarias. El segundo círculo se divide en cuatro cuadrantes de 90° cada uno que representan los cuadrantes superior, inferior, nasal y temporal. Las cifras que aparecen alrededor de los círculos nos indican el promedio de la CFNR en cada ubicación. Más a la derecha está la imagen del video del fondo de ojo mostrando el lugar exacto donde se realizó el barrido y abajo el corte tomográfico. En la parte inferior derecha aparece una tabla con diferentes valores de los espesores de la CFNR, cocientes entre valores y el promedio en micras de la CFNR.

4.3.3. *Aplicación clínica*

Desde su aparición, la tomografía de coherencia óptica se ha utilizado fundamentalmente en el diagnóstico y seguimiento de afecciones de la retina¹²⁶, como la retinopatía diabética¹²⁷, el edema macular quístico¹²⁸ y los agujeros maculares¹²⁹⁻¹³¹. Con el paso del tiempo, se ha ido perfeccionando su aplicación en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma^{132,133} realizándose numerosos estudios del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina en sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomatosos^{134,135}. En los primeros estudios realizados por Sommer y colaboradores^{136,137} demostraron, lo que hoy todo el mundo asume, que el adelgazamiento de la CFNR y el daño en el nervio óptico preceden en el tiempo a la aparición del daño en el campo visual, lo que actualmente denominamos *glaucoma pre-perimétrico*. Por su parte Pieroth y colaboradores¹³⁸ determinaron que la OCT era capaz de detectar defectos focales en la capa de fibras nerviosas con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 81%, y discriminar entre sujetos normales y pacientes con glaucomas incipientes con una sensibilidad del 76-79% y una especificidad de entre un 68-81%¹³⁹.

Pero no solo se ha visto la utilidad de estudiar el nervio óptico para detectar glaucoma, sino que también puede ser beneficiosa la valoración de la mácula, ya que a ese nivel se pueden producir cambios estructurales significativos. En la mácula existen siete capas de células ganglionares por solo una capa en la retina periférica. Por esta razón, se comprende que la pérdida de células ganglionares de la retina (CGR) como referencia para indicar daño glaucomatoso puede ser detectada precozmente en la región macular. Como consecuencia del mayor número de capas de CGR se requiere una pérdida mucho mayor de éstas para ocasionar daños perimétricos detectables. Las CGR sanas de la región macular pueden suplir a las afectadas y es necesario que se produzca un daño en el 70% de éstas para provocar una pérdida de solo 3dB en el campo visual. Existen estudios¹⁴⁰ que analizan por separado el grosor de la CFNR y el grosor macular como indicadores de glaucoma. Se ha comprobado que la valoración del grosor de la CFNR era un dato más específico y presentaba una mayor correlación con el deterioro de la función visual detectado por perimetría. También se ha detectado diferencias significativas entre individuos normales y afectados de glaucoma en la reducción del grosor de la CFNR maculares en todos los cuadrantes, pero sobre todo en los superiores e inferiores. En pacientes sospechosos de glaucoma el grosor de la CFNR era similar en relación a individuos normales excepto a las 6 horas (cuadrante inferior) que presentaba un adelgazamiento significativo.

También se han hecho estudios para valorar la afectación de la CFNR en sujetos que han sido sometidos a una panfotocoagulación retiniana con láser argón¹⁴¹⁻¹⁴³ (PFC), y que por tanto podrían dar resultados falsamente positivos sobre un posible glaucoma. A este respecto, el estudio realizado por Lim y col.¹⁴⁴ resalta que los ojos de pacientes diabéticos que han sido tratados mediante PFC presentan un adelgazamiento en la CFNR, y que presentan una tendencia mayor a ser clasificados sus discos ópticos como “anormales” aunque la apariencia no sea exactamente de nervio óptico glaucomatoso. Esto es debido a que la panfotocoagulación retiniana destruye las células ganglionares de la retina cuyos axones forman el nervio óptico. Las pruebas campimétricas no son de ayuda en estos pacientes ya que la PFC puede causar pérdida de la sensibilidad con un patrón similar al causado por el daño glaucomatoso.

Como hemos visto, la OCT ha sido, desde su desarrollo, un aparato muy útil en el amplio campo de la oftalmología dadas sus características, ya que puede ser utilizado sin ninguna contraindicación en el estudio de patologías típicas de la edad pediátrica como por ejemplo la ambliopía. En el estudio de Repka y col.¹⁴⁵ intentaron demostrar la hipótesis de que la CFNR debería ser más fina en los ojos ambliopes que en los ojos adelfos ya que otros estudios^{146,147} sólo habían conseguido demostrar ese adelgazamiento alcanzando la significación estadística en ambliopías por anisometropías y no en ambliopías estrábicas. Sin embargo, en este caso tampoco lograron demostrarlo con diferencias estadísticamente significativas aunque si encontraron diferencias en el espesor de la CFNR comparando ojos ambliopes que sí habían recibido tratamiento (con parches o con atropina) con ojos ambliopes sin tratamiento, siendo el espesor en éstos menor. Incluso se han realizado estudios retrospectivos¹⁴⁸ en los que se analizan características al nacimiento como son el peso, la longitud y el diámetro craneoencefálico y se relacionan con el cociente excavación/papila y otros parámetros de la cabeza del nervio óptico obtenidos mediante OCT. Llegaron a la conclusión que un bajo peso al nacer junto con una talla baja y un diámetro craneoencefálico pequeño están asociados a un mayor cociente excavación/papila en niños de 12 años, pudiendo tener esto futuras implicaciones en el riesgo de desarrollar neuropatía óptica glaucomatosa.

Del mismo modo, el análisis de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina, es útil en diferentes patologías neurológicas como la ataxia de Friedrich¹⁴⁹, la esclerosis múltiple¹⁵⁰⁻¹⁵², defectos campimétricos por tumores¹⁵³, neuropatías ópticas traumáticas¹⁵⁴, así como para diferenciar entre un edema del nervio óptico sugestivo de neuritis óptica o unas drusas de la cabeza del nervio óptico¹⁵⁵, e incluso en pacientes con migraña¹⁵⁶ en los que demostraron una CFNR más fina en el cuadrante temporal comparados con sujetos sanos apareados en edad y sexo, así como también una fuerte correlación entre la severidad de la migraña y los parámetros del espesor medio de la CFNR. Se han realizado estudios *post-mortem* de pacientes con enfermedad de Alzheimer en los que se ha detectado degeneración neuronal en el nervio óptico, con daño selectivo de las células ganglionares de la retina. Este daño en la CFNR fue igualmente objetivado mediante fotografías monocromáticas y, posteriormente, mediante OCT y láser confocal de barrido^{157,158}. En cuanto a la enfermedad de Parkinson, ya se conocía el descenso en los valores de dopamina de la retina de estos pacientes, pero con esta nueva tecnología se detectó un adelgazamiento en la CFNR más marcado en los sectores inferior e ínfero-temporal^{159,160}. Posteriormente se describió la correlación entre el espesor macular y el deterioro global y motor secundario a la enfermedad¹⁶¹.

Pero a pesar de lo dicho anteriormente, la enfermedad neurológica a cuya fisiopatología más conocimientos han aportado las observaciones de la CFNR y sobre la que más estudios se han hecho y publicado es, sin duda, la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica. La EM se caracteriza por la degeneración de las neuronas y sus axones tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris del SNC, en asociación con un proceso inflamatorio de características autoinmunitarias. Fueron Parisi et al en 1999 los primeros en objetivar, con mediciones cuantitativas mediante OCT, que existía daño en las células ganglionares de la retina en pacientes con antecedentes de neuritis óptica y que estos valores se correlacionaban bien con el P-ERG¹⁶². Sobre este tema, existen diversos estudios¹⁶³⁻¹⁶⁶ que muestran un adelgazamiento significativo de la CFNR peripapilar tras un episodio de neuritis óptica, bien de forma aislada/monosintomática o bien como manifestación de una esclerosis múltiple. En el estudio de Noval et al obtuvieron que el adelgazamiento de la CFNR obtenido mediante Stratus en pacientes con neuritis óptica, se correlaciona bien con la pérdida de agudeza visual de estos pacientes a los seis meses de seguimiento (una línea por cada 5µm menos de espesor de la CFNR) y se ha visto que es más sensible que la perimetría automatizada para detectar el daño axonal¹⁶⁵. Posteriormente la OCT confirmó que la neuritis óptica no era la única causa de daño en el nervio óptico de pacientes con EM, ya que pacientes sin episodios inflamatorios conocidos a nivel del nervio óptico presentaban espesores de la CFNR significativamente menores que los de los controles sanos apareados por edad y sexo¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Es importante que todos los estudios se realicen comparando los sujetos con controles apareados en edad porque se ha visto que existe una tendencia en sujetos sanos, sobre todo por encima de los 50 años, a la pérdida de células de la CFNR, no simétrica en todos los cuadrantes, siendo el más afectado el cuadrante superior y en el sector horario 1 y el menos el inferior, sin necesidad de patología asociada^{170,171}.

La CFNR es el conjunto de axones no mielinizados de las células ganglionares, y por consiguiente, cuanto mayor sea el adelgazamiento de la CFNR, mayor será la muerte neuronal y mayor el déficit visual. En un estudio realizado por Laron et al.¹⁷² compararon la sensibilidad de los potenciales visuales multifocales, con la perimetría Humphrey y con la tomografía de coherencia óptica para determinar alteraciones en la vía visual en pacientes con esclerosis múltiple. Obtuvieron que los potenciales visuales multifocales, que detectan tanto desmielinización (aumento de la latencia) como degeneración axonal (reducción de la amplitud), son más sensibles que la perimetría Humphrey y que la OCT a la hora de detectar alteraciones en estos pacientes. Existe, por tanto, una correlación entre el grado de adelgazamiento, la pérdida de sensibilidad al contraste y la reducción de la amplitud de los potenciales visuales evocados. No existe, sin embargo, una correlación tan clara entre el adelgazamiento y los hallazgos en la campimetría, ya que no siempre un adelgazamiento presenta su correspondiente defecto campimétrico funcional. Cheng et al.¹⁷³ obtuvieron una buena concordancia entre los resultados obtenidos del CV y de la OCT en los ojos de los pacientes con EM que habían padecido una neuritis óptica pero no en aquellos que nunca habían sufrido una neuritis óptica. Por otra parte se ha visto que existen defectos en el campo visual detectados al realizar una campimetría en pacientes con esclerosis múltiple sin historia de neuritis óptica y sin sintomatología acompañante percibida por el paciente¹⁷⁴.

En esta línea de investigación se sitúa el trabajo de Fisher y col.¹⁷⁵ que examina la relación de la función visual con el espesor de la CFNR como un biomarcador estructural de pérdida axonal en EM, comparando el espesor de esta capa en ojos de pacientes con EM que han tenido una neuritis óptica con aquellos que no la han tenido y con sujetos sanos. Encontraron un adelgazamiento de la CFNR entre los ojos de pacientes con EM y sujetos sanos, siendo este adelgazamiento mayor si los ojos habían presentado alguna vez una neuritis óptica. Se determinó que por cada línea de descenso en los test de sensibilidad al contraste, el espesor medio de la CFNR disminuía unas 4µm. La importante correlación entre los aspectos anatómicos y funcionales, observados en diversos estudios^{175,176}, confirman el valor de la OCT para apreciar la afectación subclínica del nervio óptico, pero el modelo de estudio ideal para estos sujetos es mediante la realización en estudios clínicos de análisis combinados de test estructurales y funcionales, como ya se viene haciendo en los pacientes con glaucoma.

Un hecho de especial relevancia es que los hallazgos de adelgazamiento de la CFNR, y por tanto de muerte axonal, no solo se producen en sujetos que han padecido una neuritis óptica, sino en aquellos sujetos con esclerosis múltiple sin afectación ocular, si bien en estos casos el adelgazamiento de la CFNR es menor¹⁷⁷. En diferentes estudios^{178,179} se ha relacionado la muerte axonal y el adelgazamiento o atrofia de la CFNR, con la duración de la enfermedad, el grado de discapacidad funcional (deterioro cognitivo y físico)¹⁸⁰, el número de recaídas y el grado de atrofia mediante resonancia magnética nuclear. Se demostró que el espesor medido mediante OCT correspondía exclusivamente a pérdida axonal, ya que el espesor de la CFNR se correlaciona mejor con la amplitud de la onda P100 de los potenciales evocados visuales (que refleja la integridad axonal) que con su latencia (que refleja la integridad de la vaina de mielina). Por otra parte la correlación detectada entre la discapacidad medida mediante la Expanded Disability Status Scale (EDSS) y la atrofia de la CFNR apoya la relación entre el daño en el nervio óptico y el daño en otras estructuras del SNC. Este hecho viene corroborado por la buena correspondencia observada entre las mediciones de la CFNR y la atrofia cerebral medida mediante RM, tanto en el volumen de las lesiones en T1 y T2 como en la fracción de parénquima cerebral, en pacientes con EM sin antecedentes de neuritis óptica¹⁸¹. Incluso se han realizado estudios en los que intentaban determinar si existían diferencias en la CFNR medidas mediante OCT y GDx en función del subtipo de EM de cada paciente (EMRR, EMPP ó EMSP), sin embargo no hallaron ninguna diferencia en función del subgrupo en un estudio¹⁸² mientras que en otros^{169,183} se afirma que los subtipos primario progresivo (PP) y secundario progresivo (SP) presentan una pérdida axonal mayor que el remitente-recurrente y que en la mayoría de los casos es el sector temporal el primero en dañarse. Pero no solo se ha estudiado la CFNR a nivel peripapilar en sujetos con esclerosis múltiple con historia o no de neuritis óptica, sino que también se ha estudiado¹⁸⁴ el volumen macular de estos sujetos mediante OCT. Se demostró que existía una reducción del volumen macular que acompañaba a la pérdida axonal de la CFNR. Existía un vínculo menos fuerte entre el adelgazamiento de la CFNR y la pérdida de volumen macular en los ojos de pacientes con EM que no habían sufrido una neuritis óptica que con los ojos que sí habían presentado una neuritis óptica, sugiriendo mecanismos alternativos de pérdida de células neuronales.

Otra vertiente del uso de la tomografía de coherencia óptica es el análisis de toxicidad y respuesta terapéutica a ciertos fármacos o intervenciones quirúrgicas. Tal es el caso del control en adenomas hipofisarios¹⁸⁵ o de la vigabatrina¹⁸⁶, un fármaco de uso común en pacientes con epilepsias focales del adulto, espasmos infantiles y esclerosis tuberosa. Existen estudios^{186,187} que demuestran una pérdida de campo visual atribuida a este fármaco asociada a un patrón característico de atenuación de la CFNR en el cuadrante nasal y normalidad en el cuadrante temporal, mientras que el superior y el inferior pueden estar o no afectados. La afectación en el cuadrante nasal puede preceder a la pérdida campimétrica, por lo tanto debería considerarse a la OCT como una herramienta imprescindible para conocer el estado basal de pacientes expuestos previamente a la vigabatrina así como para realizar el seguimiento terapéutico de estos pacientes.

4.3.4. **Tomógrafos de última generación: Limitaciones de los modelos actuales**

Los primeros tomógrafos de coherencia óptica como el Stratus 3000 (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublín, California, EE.UU) están basados en la tecnología conocida como *time-domain* que utiliza un láser de 800nm para explorar un solo punto en un tiempo (400 escáneres axiales por segundo) con una resolución de 10 μ m, por lo que tarda cierto tiempo en obtener la imagen seccional del tejido que atraviesa; siendo prácticamente imposible obtener una imagen tridimensional. Al ser el primer aparato de esta tecnología que salió al mercado, es el tomógrafo más distribuido y con el que más estudios se han realizado. Estudios valorando su aportación para el diagnóstico y seguimiento de diferentes patologías oftalmológicas y neurológicas¹¹⁰⁻¹⁸⁵, que ya hemos mencionado anteriormente, y estudios que intentaban demostrar su validez y reproducibilidad. Como el que realizaron Cheung y col. o Vizzeri y col.^{188,189} analizando la variabilidad de las medidas del espesor de la CFNR en función de la fuerza de señal del aparato (“signal strenght”) y del alineamiento del escáner. Se demostró que existía una asociación significativa entre diferencias en la fuerza de la señal y la variabilidad del espesor medio de la CFNR, incluso con fuerzas de señal mayores de 7. Los resultados obtenidos en este estudio fueron muy similares a los publicados en estudios previos¹⁹⁰⁻¹⁹³, que demostraron que las medidas son en general más reproducibles si los escáneres son obtenidos en la misma visita. El espesor medio de la CFNR es generalmente un dato bastante “estable”, con pequeñas diferencias entre los escáneres obtenidos en la misma visita e incluso entre escáneres obtenidos en visitas sucesivas. Sin embargo, ocurren cambios más importantes en el espesor de los cuadrantes y de los sectores horarios, sobre todo en los escáneres obtenidos en diferentes visitas. Es importante establecer el “valor de corte” para saber si un descenso en el espesor medio de la CFNR puede ser atribuido a la progresión de la enfermedad y no a una variabilidad en la fuerza de la señal del aparato. Budenz y colaboradores¹⁹² demostraron que en sujetos glaucomatosos un descenso de 8 μ en el espesor puede ser aceptado dentro de los límites normales de la variabilidad test-retest con un 95% de tolerancia. Según este modelo, por cada unidad de descenso en la fuerza de la señal comparada con la del escáner de base inicial, el espesor medio podía descender en torno a 2 μ , sugiriendo que este solo efecto podría ser responsable de la variabilidad encontrada en las test-retest de estudios realizados en población sana. Sin embargo, una de las mayores limitaciones del Stratus OCT es la falta de un “registro memoria” que te permita saber y colocar el escáner en la misma localización que en los exámenes anteriormente realizados, permitiéndote obtener las imágenes y medidas exactamente de la misma zona.

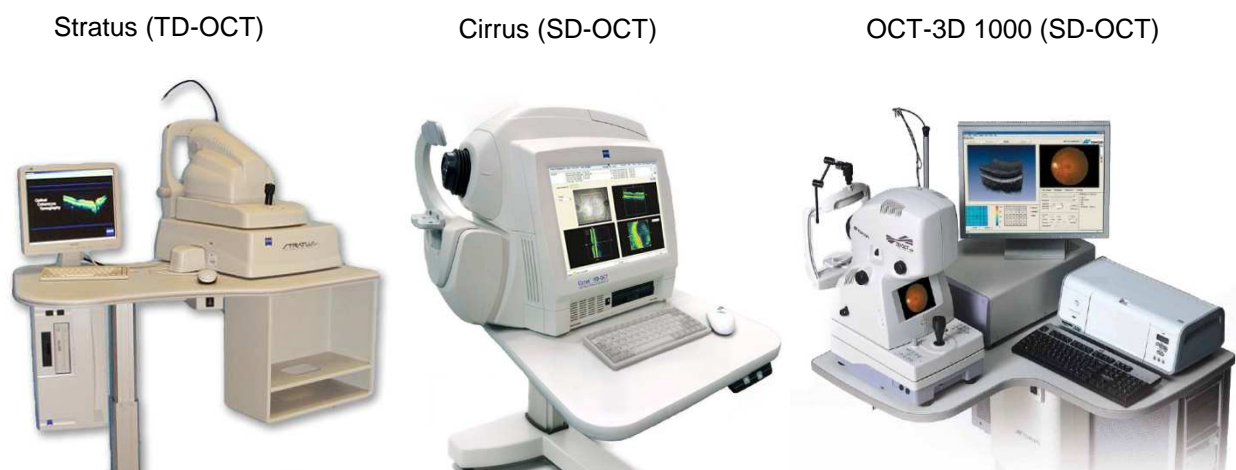
Posteriormente se desarrollaron nuevos aparatos basados en el sistema *Fourier-domain Spectral-domain* como el tomógrafo 3D OCT-1000 (Topcon, Inc., Tokyo, Japón) o el Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, EE.UU). Con este sistema los haces luminosos que regresan desde el tejido y desde el espejo de referencia se combinan en el detector, un espectrómetro resuelve las interferencias de las diferentes profundidades simultáneamente, usando una transformación de Fourier. Esta tecnología permite obtener imágenes de la retina unas 50 veces más rápido que las de sistema *time-domain* (18.000-27.000 escáneres axiales por segundo). Esta mayor rapidez permite obtener imágenes tridimensionales con una superficie mayor de escaneo, asegurando que el área problema queda incluida.

El modelo de Carl Zeiss, el Cirrus, utiliza como fuente de luz un diodo superluminiscente de 840nm de longitud de onda y una velocidad de escaneo de 27.000 cortes axiales por segundo; la longitud axial de resolución es de 5 y 15µm. El protocolo Optic Disc Cube 200x200 examina 200 líneas horizontales que constan de 200 cortes axiales. Por otra parte, el modelo de Topcon, el 3D TCO-1000, obtiene 128 escáneres lineales (*B-scans*) de 6 mm de distancia y cubre una distancia vertical de 6 mm. La densidad de escaneo es de 512x128 y el tiempo aproximado en realizarlo es de 3.5 segundos (18.000 *A-scans*/segundo), tiene una resolución axial de 6µm y lateral de 10µm. Como todos los ecos luminosos provenientes de las diferentes capas axiales que atraviesa se analizan simultáneamente, la velocidad de escaneo es mucho mayor que con los modelos basados en sistema *time-domain*. El software determina el grosor de la CFNR en el área escaneada de 6x6mm. Posteriormente se interpola una circunferencia alrededor del disco óptico de 3.4mm de diámetro con 256 puntos de medición del grosor de la CFNR.

Tabla 10: Datos comparativos entre dos OCT, una de dominio tiempo (Stratus) y otra de dominio Espectral (Cirrus), ambas de Carl Zeiss.

	Velocidad de escaneo(<i>A-scan</i>)	Resolución Axial	Resolución Transversal	Tamaño pupilar
STRATUS(<i>Time-Domain</i>)	400	10µm	20µm	3.2mm
CIRRUS(<i>Spectral-Domain</i>)	27.000	5µm	20µm	2.5mm

Imagen 10: 3 modelos de los diferentes Tomógrafos de Coherencia Óptica.



Con la aparición de nuevos modelos de OCT, se realizaron multitud de estudios¹⁹³⁻²⁰³ donde se pretendía comparar la capacidad de detección de ambos, la superioridad de uno de ellos o si por el contrario las mediciones entre ambos son equivalentes, y su aplicación clínica en determinadas enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple.

Se realizó un estudio de detección de bandas de atrofia en el nervio óptico utilizando OCT de dominio Espectral (o Fourier) y de dominio tiempo¹⁹⁷. Concluyeron que la nueva tecnología de OCT (dominio espectral) daba valores inferiores que los conseguidos con la otra OCT pero analizados cada uno con su programa, no mostraban diferencias estadísticamente significativas. Lo que hay que tener en cuenta según este estudio es que no se puede comparar datos tomados por métodos diferentes a lo largo del tiempo. En este sentido, existe otro estudio¹⁹⁵ en el que compararan las mediciones de la CFNR mediante el OCT Stratus y el OCT Cirrus en pacientes sanos y con glaucoma en diferentes grados leve, moderado y severo. La clasificación de los pacientes se basaba en el campo visual. Concluyeron que en general existe buena correlación entre los hallazgos de la CFNR obtenidos con distintos modelos de OCT, pero los valores no son intercambiables, ya que en la fase de atrofia los valores son generalmente mayores con el Stratus que con el Cirrus tanto en grosor promedio como por cuadrantes, mientras que ocurre lo contrario en las zonas de atrofia más severa y cuando la CFNR es muy fina como en los glaucomas terminales, siendo estos resultados concordantes con los de estudios previos¹⁹⁸. Sin embargo, otros estudios^{199,200} determinan que la reproducibilidad de Stratus y Cirrus en una misma visita, entre visitas sucesivas, entre distintos operarios y entre distintos centros es buena para pacientes con glaucoma estable, con esclerosis múltiple y sanos, especialmente para el valor global medio de espesor de la CFNR peripapilar, aunque el Stratus puede dar valores ligeramente más bajos en las zonas más finas y valores más altos en las zonas más gruesas de la CFNR. En el estudio de Rim K et al²⁰¹ obtienen las mismas conclusiones pero además calculan la especificidad y la sensibilidad de ambos aparatos, obteniendo valores mayores de sensibilidad y especificidad en la clasificación normativa de la media del espesor de la CFNR en el caso del Cirrus OCT.

Sánchez-Dalmau et al realizaron un estudio en el que comparaban el grosor de la CFNR (tanto global como por cuadrantes y por husos horarios) de pacientes con patología neuro-oftalmológica de la vía visual aferente mediante 3 sistemas de tomografía de coherencia óptica: un *time-domain* (Stratus) y dos *Fourier-domain* (Cirrus y 3D TCO-1000). Tras realizar diferentes análisis concluyeron que los espesores medios de la CFNR obtenidos mediante los tomógrafos de coherencia óptica Stratus, Cirrus y 3D TCO-1000 no son equivalentes. Aunque la concordancia entre Stratus y Cirrus es alta, entre 3D TCO-1000 y Stratus o Cirrus es muy baja²⁰². En este mismo estudio los autores defienden que una buena correlación lineal, que es la prueba estadística utilizada en la mayoría de los estudios comparativos, no es sinónimo de buena concordancia; de ahí que ellos utilicen el coeficiente de concordancia de Lin para sus análisis. Este coeficiente calcula el grado en que determinaciones diferentes son similares en posición relativa y absoluta y, además tiene en cuenta tanto la corrección por azar como la inconsistencia entre instrumentos.

Las diferencias en la estimación del espesor de la CFNR entre Stratus y Cirrus se cree es debido a las diferencias en el algoritmo empleado en la segmentación del grosor de la CFNR y no al tipo de tomógrafo. Parece ser que mientras Stratus toma en cuenta el grosor incluyendo los vasos sanguíneos que recorren la CFNR en los cuadrantes superior e inferior, Cirrus no se ve tan afectado por este "artefacto"^{203,204}. Las diferencias en los algoritmos de segmentación de las capas entre Stratus y Cirrus también se han puesto de manifiesto en diferentes estudios comparativos del grosor macular en pacientes con esclerosis múltiple, degeneración macular asociada a la edad y sanos. Estos estudios indican que Cirrus determina el grosor foveal unas 43µm mayor que Stratus en pacientes con sospecha de EM y que Cirrus tiene muchos menos errores a la hora de fijar las líneas umbral de segmentación²⁰⁵⁻²⁰⁷. Evidentemente lo interesante sería investigar la existencia de alguna fórmula de conversión entre los datos obtenidos por diferentes tomógrafos (Stratus, Cirrus y 3D TCO-1000) para que sus resultados fueran equivalentes.

4.4. OTROS APARATOS DE ANÁLISIS DE LA CFNR Y DEL NO

4.4.1. GDx-VCC (Polarimetría láser de barrido con compensador corneal variable)

El GDxTM-VCC (Laser Diagnostic Technologies, San Diego, CA, USA) es un polarímetro láser que permite obtener imágenes de la retina humana en tiempo real, basándose en las propiedades polarizantes de la CFNR. Usa el principio de la birrefringencia de la CFNR para su análisis, pero a pesar de que logra resoluciones axiales del orden de las 50µm, su uso se ve afectado por la interposición de otras estructuras oculares birrefringentes como la córnea, el cristalino, etc. que cambian de sujeto a sujeto e hizo necesaria la corrección del equipo con compensadores corneales variables (VCC).

Este aparato utiliza como fuente un láser diodo de baja intensidad con una longitud de onda de 780 nm, que proyecta un haz de láser polarizado hacia la CFNR, que modificará su polarización al atravesarla y que luego será reflejado de nuevo hacia el instrumento. La modificación del estado de polarización del haz al atravesar la CFNR es directamente proporcional al espesor del medio polarizante atravesado, que en este caso es la CFNR.

Se trata de una herramienta rápida, fácil de usar, que no precisa de midriasis pupilar para su realización y con unos resultados a modo de tablas y gráficos de fácil interpretación, lo que nos permite obtener estudios seriados de los pacientes. Se debe realizar una adecuada regulación de la iluminación y un centrado correcto, así como evitar situar el anillo próximo a la papila para no obtener mediciones incorrectas por las zonas de atrofia peri-papilar. También puede afectar a las mediciones la presencia de leucomas corneales o las córneas sometidas a cirugía refractiva.

Se han realizado múltiples estudios²⁰⁸⁻²¹¹ en los que comparan estos instrumentos con los ya conocidos como los potenciales visuales evocados y la campimetría estándar, llegando a la conclusión de que el GDx es menos capaz de detectar los defectos precoces en pacientes con EM.

4.4.2. **Tomografía láser confocal HRT (Heidelberg Retina Tomograph)**

La oftalmoscopia con láser de barrido confocal ofrece imágenes tridimensionales y a tiempo real de la papila óptica y de la capa de fibras nerviosas, permitiendo la descripción cuantitativa de la topografía del disco óptico y sus cambios evolutivos en el tiempo.

El instrumento más utilizado que utiliza esta tecnología es el Tomógrafo retiniano Heidelberg o HRT (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg, Alemania) que emplea un láser diodo con una longitud de onda de 675nm. Utiliza un haz luminoso puntiforme, a modo de agujero estenopeico, que recorre la retina, generando una imagen tridimensional a partir de una serie de entre 16 a 64 imágenes de secciones ópticas bidimensionales equidistantes (1/16mm) con una profundidad axial de 4mm, realizadas de forma consecutiva.

El análisis de la estructura de la papila óptica está basado en la descripción de su forma tridimensional mediante una serie de parámetros estereométricos. Construye excelentes imágenes tridimensionales de la retina y el nervio óptico con una resolución axial (resolución en profundidad) de 300µm. Previo a este análisis, es necesario definir manualmente el margen del disco óptico con una línea de contorno. Este es un paso manual que depende de la subjetividad del realizador.

La mayor utilidad de este instrumento es realizar un estudio morfométrico del nervio óptico y poder obtener una información objetiva sobre los daños estructurales que se producen en él. Sin embargo, la utilidad para evaluar la CFNR es menor que la de otros instrumentos, ya que obtiene una medida topográfica de la CFNR pero no mide el espesor real correspondiente a esta capa, sino que incluye espesores retinianos globales de los que ha de inferirse el espesor de aquella. Para calcular ésta última, asume un plano de referencia arbitrario de 50µm por debajo del borde superior para establecer el borde inferior de CFNR.

Se han realizado multitud de estudios utilizando estos instrumentos en el campo de la neurooftalmología. Por ejemplo, Lester y col.²¹² intentaron determinar si tanto el GDx como el HRT eran capaces de medir la pérdida de células ganglionares de la retina en pacientes con esclerosis múltiple que han tenido un episodio de neuritis óptica, y obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa solo con el GDx al comparar los ojos afectados de neuritis óptica con los ojos adelfos, pero no al compararlos con la base normativa del aparato.

Del mismo modo, existen otros estudios^{213,214} enfocados a analizar la influencia de la edad, el tamaño del disco óptico y la longitud axial del globo ocular sobre la CFNR medidas utilizando la OCT y el HRT. Comprobaron que además de la edad (razón por la cual es imprescindible anotar la edad del paciente para compararlo a la base normalizada para esa edad), el tamaño del disco óptico afectaba a la medida del CFNR utilizando el HRT, y la longitud axial afectaba la medida de la CFNR y del disco óptico utilizando la OCT. Por lo tanto, estas variables deben tenerse en consideración cuando estés midiendo ojos que estén fuera del rango de la normalidad.

Imagen 11: A la izquierda aparato de polarimetría láser de barrido (GDx). A la derecha tomografía láser confocal (HRT-II)



Imagen 12: Arriba formato de impresión del protocolo de análisis de la CFNR del GDx.

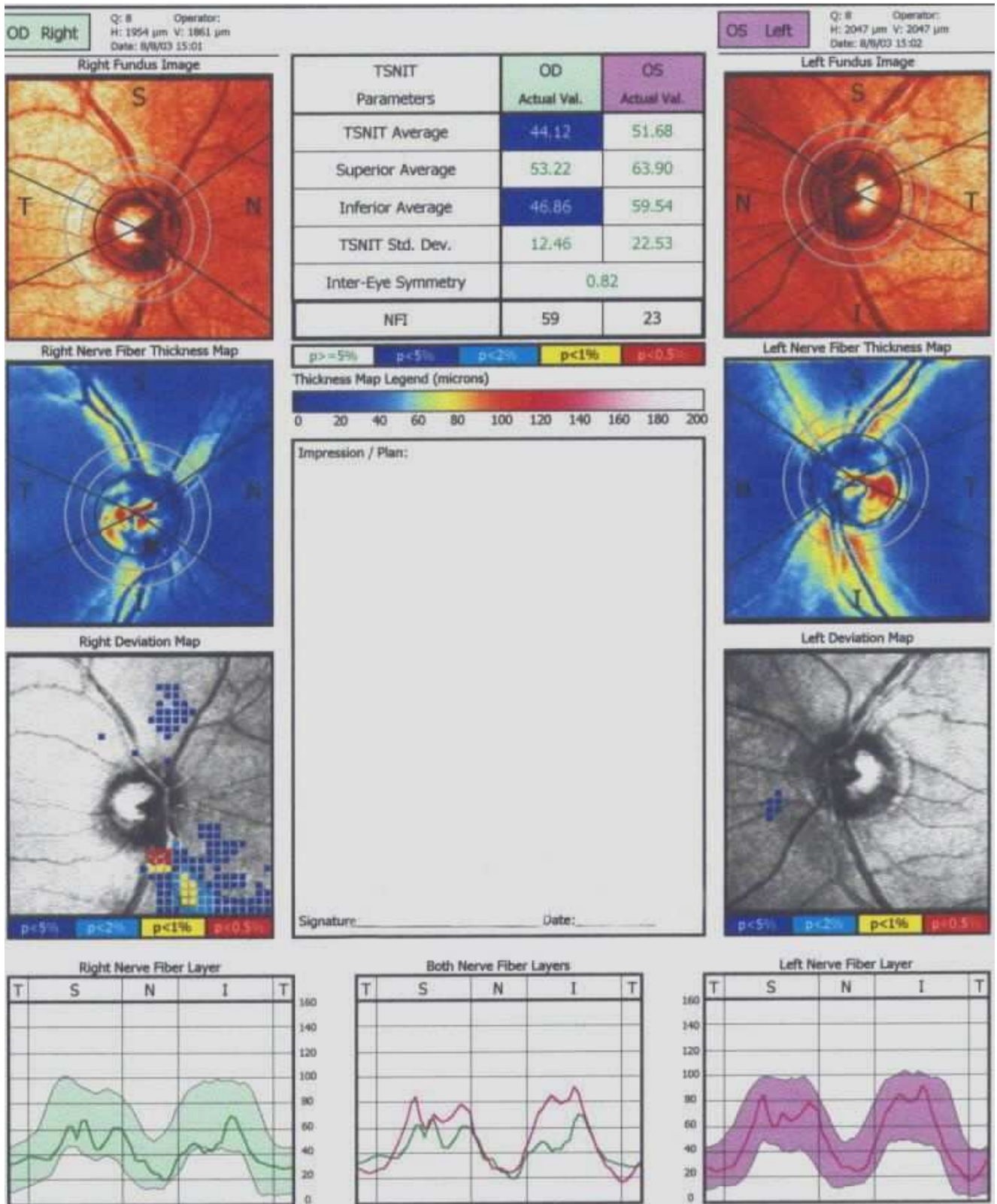


Imagen 13: Formato de impresión del protocolo de análisis del nervio óptico del HRT-II, mostrando los resultados de un ojo sano (esta página) y de un ojo patológico (página siguiente).

**Heidelberg Retina Tomograph
Initial Report**



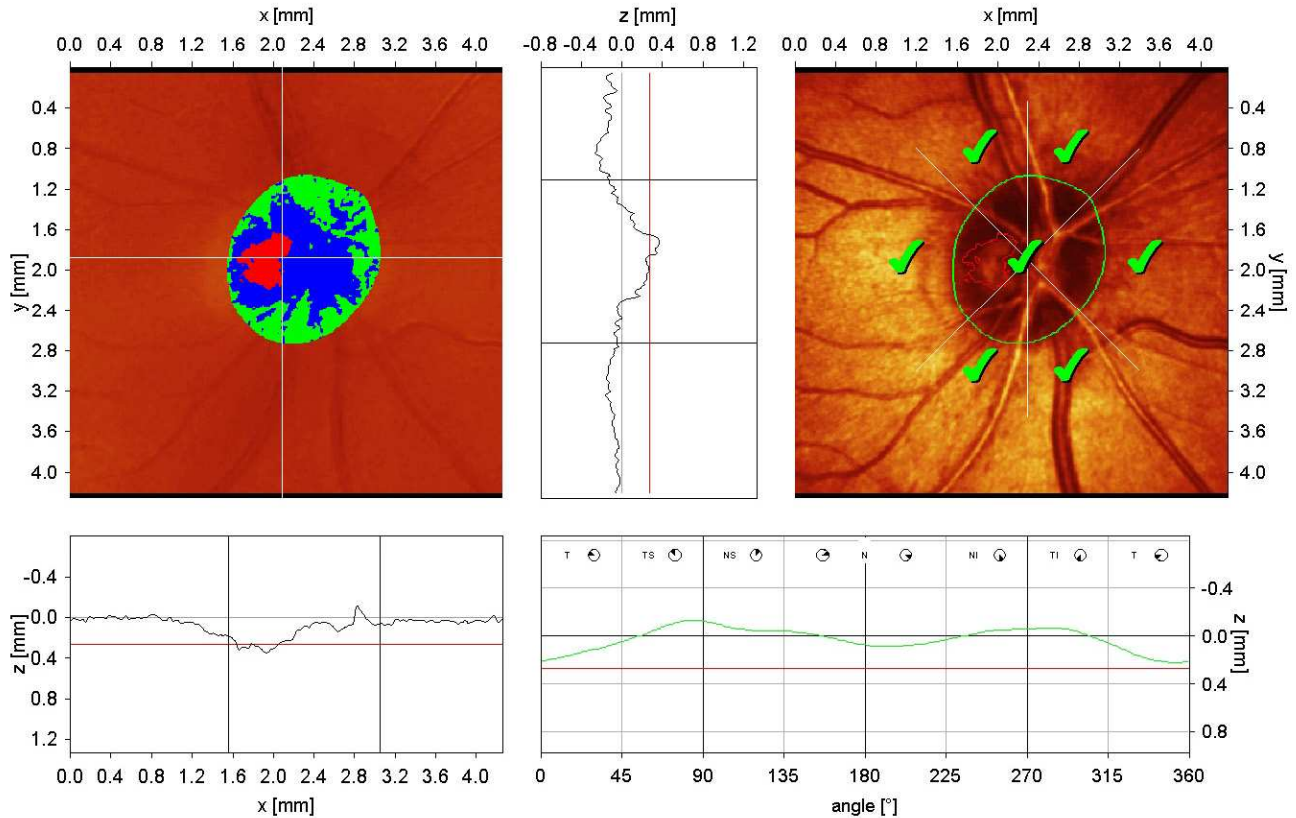
Patient:

Sex: male DOB: 08/jun/1946 Pat-ID: Ethnicity: Caucasian

OD

Examination: Date: 29/dic/2010

Scan: Focus: 1.00 dpt Depth: 3.75 mm Operator: IOP: ---



Stereometric Analysis ONH		Normal Range
Disc Area	1.97 mm ²	1.63 - 2.43
Cup Area	0.18 mm ²	0.11 - 0.68
Rim Area	1.79 mm ²	1.31 - 1.96
Cup Volume	0.01 mm ³	-0.01 - 0.18
Rim Volume	0.43 mm ³	0.30 - 0.61
Cup/Disc Area Ratio	0.09	0.07 - 0.30
Linear Cup/Disc Ratio	0.30	0.27 - 0.55
Mean Cup Depth	0.09 mm	0.10 - 0.27
Maximum Cup Depth	0.28 mm	0.32 - 0.76
Cup Shape Measure	-0.23	-0.28 - -0.15
Height Variation Contour	0.36 mm	0.31 - 0.49
Mean RNFL Thickness	0.25 mm	0.20 - 0.32
RNFL Cross Sectional Area	1.25 mm ²	0.99 - 1.66
Reference Height	270 μm	
Topography Std Dev.	14 μm	
FSM	2.85	
RB	1.61	

Moorfields Classification: Within normal limits (*)

(*) Moorfields regression classification (Ophthalmology 1998;105:1557-1563). Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

Comments:

Date: 29/dic/2010 Signature:

Software Version: 3.1/5230

Patient:

Sex: female DOB: 01/abr/1937 Pat-ID: Ethnicity: Caucasian

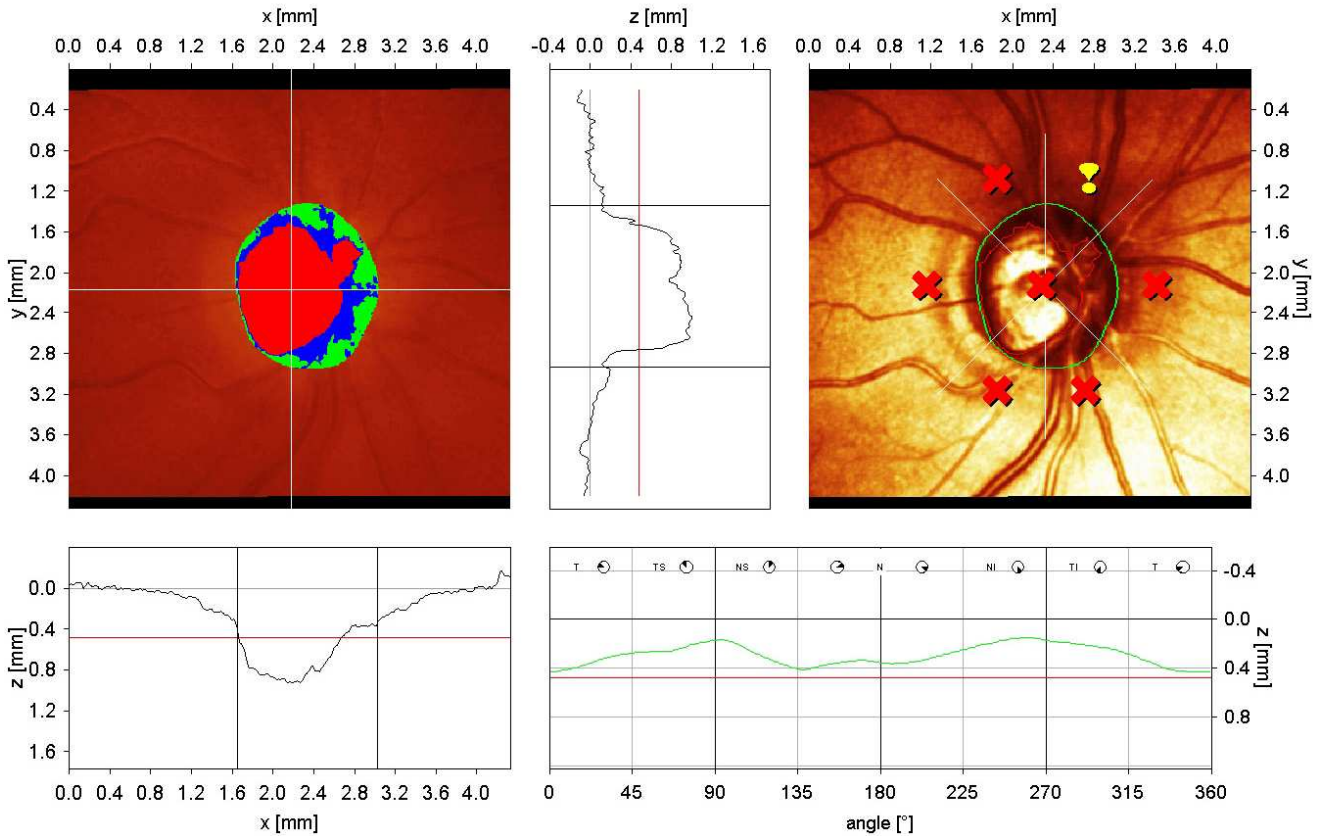
OD

Examination:

Date: 29/dic/2010

Scan:

Focus: 0.00 dpt Depth: 3.75 mm Operator: IOP: ---



Stereometric Analysis ONH		Normal Range
Disc Area	1.80 mm ²	1.63 - 2.43
Cup Area	1.03 mm ²	0.11 - 0.68
Rim Area	0.77 mm ²	1.31 - 1.96
Cup Volume	0.31 mm ³	-0.01 - 0.18
Rim Volume	0.15 mm ³	0.30 - 0.61
Cup/Disc Area Ratio	0.57	0.07 - 0.30
Linear Cup/Disc Ratio	0.76	0.27 - 0.55
Mean Cup Depth	0.37 mm	0.10 - 0.27
Maximum Cup Depth	0.73 mm	0.32 - 0.76
Cup Shape Measure	-0.02	-0.28 - -0.15
Height Variation Contour	0.28 mm	0.31 - 0.49
Mean RNFL Thickness	0.19 mm	0.20 - 0.32
RNFL Cross Sectional Area	0.91 mm ²	0.99 - 1.66
Reference Height	481 μm	
Topography Std Dev.	18 μm	
FSM	-2.17	
RB	-0.17	

Moorfields Classification: Outside normal limits (*)

(*) Moorfields regression classification (Ophthalmology 1996;105:1557-1563). Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

Comments:

Date: 29/dic/2010 Signature:

Software Version: 3.1/5230

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. MATERIAL

5.1.1. *Pacientes con Síndrome Clínico Aislado*

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
 - Haber firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.
 - Edad mayor de 18 años.
 - Pacientes con diagnóstico CIS sugestivo de enfermedad desmielinizante realizado por un neurólogo del servicio de Neurología del Hospital La Fe.
 - Haber descartado otros diagnósticos mediante las pruebas complementarias adecuadas.
 - AV igual o superior a 0.1 en cada ojo para poder realizar las pruebas del protocolo exploratorio establecido.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**
 - Sujetos a los que no se les pueda realizar la RM para cuantificar los criterios de Montalban-Swanton por padecer claustrofobia o por tener implantes metálicos incompatibles con la RM. Por la misma razón, aquellos pacientes que tengan antecedentes de hipersensibilidad a los medios de contraste basados en gadolinio o insuficiencia renal severa.
 - Sujetos/ojos con errores refractivos superiores a 6 dioptrías esféricas o 3 dioptrías de cilindro y/o con dificultad de fijación.
 - Pacientes que presenten o hayan presentado patología macular u otra enfermedad ocular distinta a la neuritis óptica.

- **PROTOCOLO DE ESTUDIO**
 - Valoración neurológica (escala de discapacidad) y oftalmológica al inicio de los síntomas y diagnóstico de CIS y al año.
 - Realización de punción lumbar, RM cerebral de 3 teslas, OCT, CV y potenciales evocados visuales en el tercer mes del inicio de los síntomas.
 - Realización de OCT, CV y potenciales evocados visuales al año de la primera exploración.

5.1.2. *Pacientes Controles Sanos*

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
 - Haber firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

- Edad mayor de 18 años.
 - AV igual o superior a 0.1 en cada ojo para poder realizar las pruebas del protocolo exploratorio establecido.
 - No padecer enfermedad neurológica desmielinizante conocida.
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**
 - Sujetos/ojos con errores refractivos superiores a 6 dioptrías esféricas o 3 dioptrías de cilindro y/o con dificultad de fijación.
 - Pacientes que presenten o hayan presentado patología oftalmológica o neurológica.
- **PROTOCOLO DE ESTUDIO**
 - Valoración médica para consentimiento informado y criterios de inclusión-exclusión.
 - Realización de RM cerebral de 3 teslas, OCT, CV y potenciales evocados visuales.
 - Realización de OCT, CV y potenciales evocados visuales al año de la primera exploración.

5.1.3. ***Pacientes Con Esclerosis Múltiple***

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
 - Haber firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.
 - Edad mayor de 18 años.
 - Pacientes diagnosticados de EM por un neurólogo del servicio de Neurología del Hospital La Fe siguiendo los criterios de McDonald.
 - Se incluyen pacientes con la forma remitente-recurrente y primaria-progresiva.
 - AV igual o superior a 0.1 en cada ojo para poder realizar las pruebas del protocolo exploratorio establecido.
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**
 - Sujetos a los que no se les pueda realizar la RM para cuantificar los criterios de Swanton por padecer claustrofobia o por tener implantes metálicos incompatibles con la RM. Por la misma razón, aquellos pacientes que tengan antecedentes de hipersensibilidad a los medios de contraste basados en gadolinio o insuficiencia renal severa.
 - Sujetos/ojos con errores refractivos superiores a 6 dioptrías esféricas o 3 dioptrías de cilindro y/o con dificultad de fijación.
 - Pacientes que presenten o hayan presentado patología macular u otra enfermedad ocular distinta a la neuritis óptica.
- **PROTOCOLO DE ESTUDIO**
 - Valoración neurológica y diagnóstico de EM.
 - Realización de OCT basal, al año y a los dos años.

- Seguimiento neurológico con valoración de presencia de brotes y medición de discapacidad con la escala EDSS semestral (tabla 5).

5.1.4. *Criterios generales:*

El diagnóstico de Síndrome Clínico Aislado o de Esclerosis Múltiple fue realizado por Neurólogos del Hospital La Fe de Valencia expertos en esta patología y está basado en los criterios clínicos y de neuroimagen estándares. Los datos sobre el tiempo de duración de la enfermedad, el grado de discapacidad (escala EDSS puntuada por un neurólogo experto en EM en una visita rutinaria semestral) y el tratamiento fueron aportados en cada caso por el neurólogo de cada paciente.

Los pacientes no podían tener patología ocular concomitante, incluyendo historia previa de patología retiniana, glaucoma o problemas refractivos significativos (más de 6 dioptrías esféricas o más de 3 dioptrías de astigmatismo) o patologías sistémicas que pudieran afectar a la vía visual.

Todos los procedimientos están adheridos a los principios de la declaración de Helsinki y el protocolo fue aprobado por el comité local de Ética para la protección de los derechos humanos. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado sobre su participación en el estudio, en el que se explicaba detalladamente los objetivos del trabajo, las pruebas que se incluían en el protocolo exploratorio, y la posibilidad de abandonarlo en el momento en que lo desearan.

Todos los sujetos fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa, que incluyó su agudeza visual corregida según el caso, usando los optotipos “E de Snellen”, motilidad ocular extrínseca, medición del defecto de refracción, biomicroscopía del polo anterior y valoración pupilar, neumotonometría, examen fundoscópico del fondo de ojo, perimetría computarizada empleando el analizador de campo Humphrey con una estrategia SITA Standard programa 30-2, OCT Stratus para analizar la CFNR con el protocolo de barrido “grosor de la capa de fibras nerviosas 3.4” (fast RNFL thickness 3.4) que realiza en una sola tomografía tres barridos circulares de 3.4 mm de diámetro alrededor del disco óptico y el protocolo de análisis “promedio del grosor de la capa CFNR” (RNFL thickness average analysis) y potenciales evocados visuales. A todos los pacientes se les repitieron las pruebas a los 12 meses con el objetivo de evaluar cambios en los parámetros registrados y valorar la correlación entre dichos cambios. Cada ojo fue estudiado de manera independiente.

5.2. MÉTODO

5.2.1. *Método de Anamnesis y Pruebas Complementarias*

- **ANAMNESIS Y VARIABLES NEUROLÓGICAS**
 - Edad
 - Sexo
 - Historia de Neuritis Óptica (unilateral, bilateral, episodio único, recurrente)

- Fecha de primer síntoma
- Fenotipo CIS
- Fenotipo de EM
- Escala de disfunción neurológica EDSS para los pacientes con EM

- **EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA**

Se estudiaron y analizaron los siguientes datos:

- La agudeza visual corregida (medida con optotipos de Snellen y expresada en la escala decimal, aunque transformada a escala logarítmica LogMAR para el análisis estadístico)
- Autorrefractómetro (medición del defecto de refracción)
- Motilidad ocular extrínseca
- Biomicroscopía de polo anterior
- Valoración pupilar
- Toma de la presión intraocular con neumotonómetro
- Exploración fundoscópica

- **CAMPO VISUAL**

La perimetría estándar automatizada fue realizada con la estrategia SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) usando el protocolo de 30-2 en el aparato analizador de campo Humphrey 750 (Carl-Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) (Imagen 13) con un estímulo Goldman tamaño III (0.43°) sobre un fondo de 31.5 apostilbios (asb).

Un resultado de la prueba fue considerado poco fiable en caso de los falsos positivos, falsos negativos o pérdidas de fijación fueron superiores al 33%.

Los parámetros analizados fueron:

- Desviación media (MD en decibelios, dB): se trata de una medida de la sensibilidad luminosa en cada punto del campo explorado en relación con la edad del paciente.

El resultado de la prueba viene dado según el siguiente formato de impresión (Imagen 14). En este caso, vemos que se trata de una prueba con buenos valores en los parámetros de fiabilidad (pérdidas de fijación, porcentajes de falsos positivos y falsos negativos) y que no muestra escotomas en ningún punto del campo visual por lo que es considerada dentro de los límites de la normalidad.

Imagen 14: Campímetro Humphrey 750 (Carl-Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA).



Imagen 15: formato de impresión de un campo visual del ojo derecho con todos los parámetros dentro de la normalidad.

Análisis de campo único

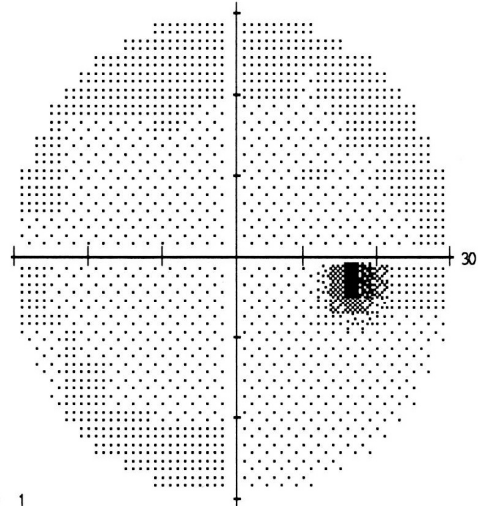
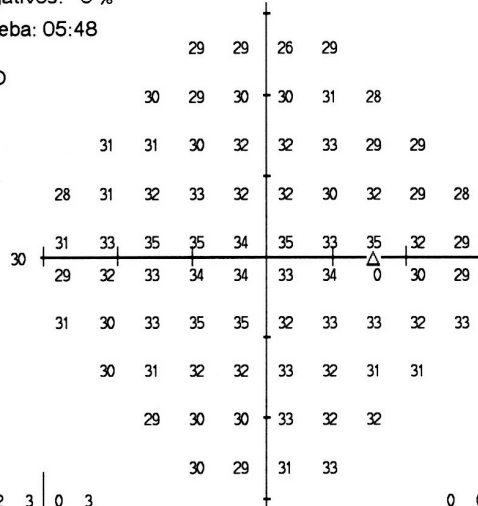
Ojo: Derecho

Nombre:	FDN: 02-06-1972
ID: 20159925	

Central 30-2, Prueba de umbral

Monitor de fijación: Mirada/Punto ciego Estímulo: III, Blanco Diámetro de pupila: 4.2 mm Fecha: 27-01-2009
 Objetivo de fijación: Central Fondo: 31.5 ASB Agudeza visual:
 Pérdidas de fijación: 0/16 Estrategia: SITA-Standard RX: DS DC X Hora: 11:49
 Errores falsos positivos: 1 % Edad: 36
 Errores falsos negativos: 0 %
 Duración de la prueba: 05:48

Foveal: APAGADO



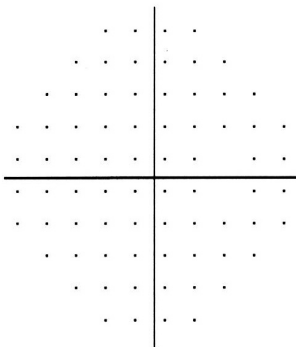
2	3	0	3						
2	0	2	2	3	0				
2	1	-1	1	2	3	0	0		
0	1	0	1	-1	0	-1	1	-1	-1
2	2	2	2	0	1	0	2	-1	
1	2	1	1	0	0	1	-1	-1	
3	0	1	2	2	-1	0	1	1	2
1	0	0	0	1	0	0	0		
0	0	0	2	2	1				
2	0	2	3						

0	0	-2	1						
0	-2	0	0	1	-2				
0	-1	-3	-1	0	1	-2	-2		
-2	-1	-2	-1	-3	-2	-3	-1	-3	-3
0	0	0	0	-2	-1	-2	0	-3	
-1	-1	-1	-1	-2	-3	-1	-3	-3	
1	-2	-1	0	0	-3	-2	-1	-1	0
-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	
-2	-2	-2	0	0	-1				
0	-2	0	1						

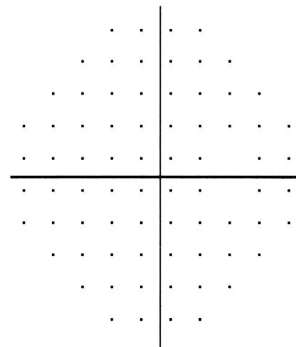
PHG
Dentro de límites normales

VFI 100%
DM +0.75 dB
DSM 1.26 dB

Desviación total

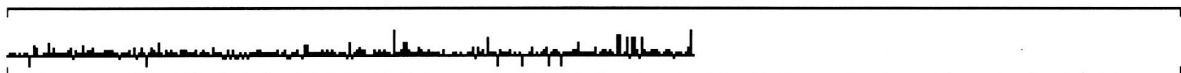


Desviación del modelo



- :: < 5%
- ⊗ < 2%
- ⊗ < 1%
- < 0.5%

HOSPITAL LA FE
SERVICIO DE OFTALMOLOGIA
VALENCIA



© 2007 Carl Zeiss Meditec
HFA II 750-10713-4.2/4.2

- **TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA**

Los protocolos usados en la OCT (Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec) fueron “Fast macula” solo para pacientes con EM y el “Fast RNFL thickness” tanto para CIS, como para controles y pacientes con EM. Este protocolo consiste en tres *sub-A-scans* sucesivos circulares alrededor del disco óptico de 3.4mm de diámetro y con 256 puntos de medición por revolución, con un tiempo total de 1.92 segundos. Posteriormente se obtiene la media de los 3 *sub-A-scans* circulares (768 *A-scans* en un círculo de 3.4mm de diámetro alrededor del disco) y se utiliza como valor conjunto. El resultado de las medidas obtenidas con la OCT fueron el espesor de los cuadrantes superior, temporal, inferior y nasal, el promedio de todos y el volumen macular. El análisis de la CFNR utiliza un algoritmo computarizado para identificar los márgenes anterior y posterior de la banda de reflectancia que representa la CFNR, y marca estos márgenes con una línea blanca en el visor. La distancia entre los márgenes representa el grosor de la CFNR.

Los datos analizados fueron:

- Fuerza de la señal (signal strength) tanto en los barridos maculares como en los barridos del nervio óptico y su capa de fibras nerviosas
- Espesor foveal central (\pm SD)
- Volumen macular total
- Espesor medio de la CFNR (global, 360 grados)
- Espesor medio en el cuadrante temporal (316-45 grados)
- Espesor medio en el cuadrante superior (46-135 grados)
- Espesor medio en el cuadrante nasal (136-225 grados)
- Espesor medio en el cuadrante inferior (226-315 grados)

- **POTENCIALES VISUALES EVOCADOS**

Los PEV fueron realizados con el aparato MedelecTM Synergy (Oxford, UK), en una habitación oscura con toda la refracción corregida en los casos necesarios. Los electrodos fueron fijados con colodión y colocados en la región media-occipital y media-frontal, con CZ como tierra. La estimulación era monocular tras la oclusión del otro ojo, y el estímulo visual seguía un patrón en tablero de ajedrez (contraste del 8cdm/m², tamaño 60 min de arco). Los patrones se invirtieron en contraste con una frecuencia de 1,9Hz. La respuesta transitoria de los PEV se caracteriza por una serie de ondas con tres picos sucesivos de polaridad negativa, positiva, negativa. En los sujetos normales estos picos tienen latencias de 75, 100 y 145mseg (N75, P100, N145), respectivamente. La latencia se registró en la onda P100. Por lo menos 2 registros de 100 eventos cada uno fueron obtenidos, calculándose el promedio. Los valores normales para nuestro laboratorio fueron de 100,0 \pm 8,0ms (media \pm DE), y por tanto el límite de lo normal es <108 ms.

A todos los pacientes se les repitieron las pruebas a los 12 meses con el objetivo de evaluar cambios en los parámetros registrados y valorar la correlación entre dichos cambios. Cada ojo fue estudiado de manera independiente.

- **RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL DE 3 TESLA**

En el estudio de los pacientes con CIS y controles sanos se realiza un examen con resonancia magnética de 3 teslas. Todas las exploraciones se realizaron en la misma resonancia de alto campo (Siemens Trio, Siemens, Erlangen, Germany) utilizando las siguientes secuencias: T1 axial tras gadolinio intravenoso *spin echo* (SE; 420/8.9; FOV: 250 ° x 250 mm, matriz 256 x 256; 40 cortes axiales continuos de 3 mm de espesor) y T2 axial *fast spin echo* (FSE; 6740/97; FOV: 250 x 250 mm, matriz 256 x 256; 40 cortes axiales continuos de 3 mm de espesor). Además se realizó una secuencia sagital volumétrica 3D ponderada en T1 *fast-field echo* (TR=11ms; FOV 256x234 mm; matriz = 256x224; tamaño de vóxel 1x1x1 mm; TE=4.9ms; número de ecos: 1; ángulo de giro=15). Se utilizó el programa SIENAx para obtener valores volumétricos de volumen cerebral total, sustancia blanca y sustancia gris^{215,216}.

5.2.2. *Variables a estudio*

- **VARIABLES INDEPENDIENTES**

Se incluyen variables demográficas que pueden influir en las variables explicativas y variables resultado. Las variables independientes son la edad y el sexo.

- **VARIABLES EXPLICATIVAS**

Se incluyen variables que pueden influir en las variables resultado:

- Presencia de neuritis óptica.
- Latencia de los potenciales evocados visuales: reflejo del grado de desmielinización del nervio óptico.
- Volumen de sustancia gris y blanca medida por volumetría con RM cerebral (SIENAx), que refleja la pérdida neuroaxonal cerebral.
- Grado de discapacidad, que es la variable con mayor valor clínico y mayor importancia en la vida de los pacientes. Refleja el daño neuroaxonal acumulado en el tiempo.
- Tipo de enfermedad desmielinizante (CIS, EMRR, EMPP).

- **VARIABLES RESULTADO**

La variable resultado principal objeto de esta tesis es el grosor de la CFNR y su evolución a lo largo de un año en pacientes con CIS, EMRR y EMPP.

5.2.3. ***Método Estadístico***

Se trata de un estudio longitudinal observacional. Todos los datos fueron analizados usando el software SPSS versión 15.0 o 17.0 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU). Dada la distribución paramétrica de los datos, las diferencias entre la primera y la segunda evaluación de los pacientes fue comparada utilizando “t-Student” para datos apareados. Los datos de las variables de distribución no paramétrica (agudeza visual, EDSS, la desviación media del CV) fueron comparadas con el test de Mann-Whitney. La correlación (relación o dependencia que existe entre variables) entre parámetros fue analizada por el test de Spearman. Los valores del coeficiente de correlación van de -1 (correlación inversa o negativa) a +1 (correlación directa o positiva). El signo del coeficiente indica la dirección de la relación y el valor absoluto indica la fuerza de la relación entre variables. Los valores mayores indican que la relación es más estrecha. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como indicativos de diferencias estadísticamente significativas. Los cambios en la CFNR fueron también comparados entre pacientes que habían tenido un episodio previo de neuritis óptica y pacientes con EM sin historia de neuritis por medio del test de la “t-Student”. Del mismo modo, la correlación entre el espesor de la CFNR en el primer examen y los cambios a los meses de seguimiento fueron evaluados por medio de un test de Pearson.

6. RESULTADOS

6.1. PACIENTES CIS Y CONTROLES SANOS

6.1.1. *Características demográficas*

Se analizaron 42 ojos correspondientes a 21 pacientes con Síndrome Clínico Aislado siendo un 47% mujeres con una edad media de 33,67 años ($\pm 7,31$ SD) y 24 ojos de 12 personas sanas que sirvieron como controles siendo un 42% mujeres con una edad media de 36,75 ($\pm 7,94$ SD). Se realizó un análisis estadístico de variables independientes y un test de Chi-cuadrado para demostrar que no había diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes CIS para estas variables independientes de sexo ($p=0,798$) y edad ($p=0,115$), pudiendo asumir que ambos grupos son comparables.

Dentro del grupo de pacientes CIS, un 35% presentaron como síntoma inicial una neuritis óptica. El segundo síntoma más frecuente en el debut fue la mielitis (30%), seguida del síndrome poliregional (25%) y de síntomas del tronco cerebral (10%). De todos los pacientes CIS un 71,4% (30 personas) presentaron positividad tanto a los criterios de RM de Swanton como a la presencia de bandas oligoclonales IgG; mientras que un 27,8% lo hizo frente a las bandas oligoclonales de IgM. De los 21 pacientes que fueron diagnosticados inicialmente como CIS, 7 (33,3%) presentaron un 2º episodio de clínica compatible con enfermedad desmielinizante al año por lo que fueron diagnosticados finalmente de EMRR. De estos 7 pacientes ninguno de ellos presentó como síntoma de debut una neuritis óptica (3 fueron mielitis, 2 síntomas poliregionales, y 2 síntomas de troncoencéfalo). Ver tabla 11.

Tabla 11: Características basales demográficas y clínicas del grupo de pacientes CIS y del grupo control.

	CIS	Controles	p
N ojos (personas)	42 (21)	24 (12)	
Sexo ♀/♂ (%)	20/22 (47/53)	10/14 (42/58)	0,798
Edad media años(SD)	33,67 (7,31)	36,75 (7,94)	0,115
Síntoma inicial (%)	Mielitis 30% Neuritis óptica 35% Sdr. poliregional 25% Tronco cerebral 10%	----	
Presencia BOC IgG+ (%)	71,4	----	
Presencia BOC IgM+ (%)	27,8	----	
Criterios de RM Swanton (%)	71,4	----	
% evolución a EM RR	33,3	----	

A continuación se realizó un segundo análisis estadístico pero dividiendo al conjunto de los pacientes CIS en dos subgrupos en función de que hubieran presentado un episodio de neuritis óptica (CIS sin NOR/CIS con NOR) y se observó que ambos grupos de pacientes eran comparables en todas las características analizadas mostradas en la tabla 12, ya que no se alcanzaba la significación estadística en ningún valor.

Tabla 12: Características basales demográficas y clínicas de los pacientes CIS (divididos en dos subgrupos en función de la presencia o no de neuritis óptica) y de los controles.

	CIS sin NOR	CIS con NOR	Controles	p
N personas	13	8	12	-
Sexo % ♀	46,15	50	41,6	0,871*
Edad media al inicio años(SD)	32,8 (6,45)	35 (8,59)	36,7 (7,95)	0,196 [◇]
Presencia BOC IgG+ (%)	76,9	62,5	----	0,483**
Presencia BOC IgM+ (%)	33,3	16,6	----	0,438**
Criterios de RM Swanton (%)	76,9	62,5	----	0,483**

*Chi-cuadrado de Pearson, ** Chi-cuadrado con el test exacto de Fisher, [◇]ANOVA

6.1.2. **Características clínicas y correlaciones**

Se efectuó un primer análisis de las características clínicas de los controles sanos y de los pacientes CIS, sin realizar una subdivisión de éstos en función de que hubieran presentado neuritis óptica o no. En ambos grupos fue analizada la existencia de diferencias estadísticamente significativas mediante la T-Student entre los pacientes CIS y los controles en los diferentes parámetros del estudio, tanto en la situación basal como al año. En la tabla 13 aparecen todos los valores y se reseña en cursiva y negrita los valores que alcanzaron dicha significación ($p < 0,05$).

La agudeza visual de los pacientes CIS fue siempre menor que la de los controles tanto en la situación basal (AVdec 0,93 frente a 0,96, $p=0,245$ o AVlog MAR 0,03 frente a 0,02, $p=272$) como al año (AVdec 0,90 frente a 0,97, $p=0,016$ o AVlog MAR 0,05 frente a 0,02, $p=0,013$); alcanzando las diferencias al año la significación estadística.

Respecto a los datos campimétricos, los pacientes CIS presentaron un defecto medio (MD) del campo visual de -3,57db, mayor que los -1,63db de los controles en situación basal alcanzando la significación estadística ($p=0,033$). Esta situación se repite comparando los valores entre ambos grupos al año, aunque las diferencias siguen alcanzando la significación estadística ($p=0,032$), los valores son menores (-1,85db para los CIS frente a -1,04db de los controles), no clasificándolos como patológicos los del año ya que existe un grado de tolerancia de -2 a 2 dB para la normalidad.

Al analizar los datos basales de la OCT en el conjunto de los pacientes CIS y compararlos con los de los controles sanos se observó que siempre son superiores en el grupo control tanto en la media (102,38 vs 107,64; $p=0,068$), como en los diferentes cuadrantes; superior (125,69 vs 131,62; $p=0,152$), temporal (68,21 vs 72,37; $p=0,242$), inferior (128,69 vs 135,00; $p=0,135$) y nasal (86,97 vs 91,50; $p=0,346$) sin alcanzar la significación estadística en ningún caso, aunque se observó cierta tendencia al comparar el espesor medio. Se realizó la misma valoración con los datos obtenidos al año en ambos grupos y se obtuvieron unos resultados similares a los basales, es decir, el espesor de la CFNR fue siempre superior en los controles pero las diferencias no alcanzaron la significación estadística, aunque se observaron tendencias en los valores de los cuadrantes temporal e inferior. Los datos obtenidos del espesor de la CFNR mediante OCT de pacientes CIS versus controles al año fueron en el cuadrante superior (117,73 vs 124,13; $p=0,268$), en el temporal (61,76 vs 68,86; $p=0,062$), en el inferior (119,38 vs 133,59; $p=0,064$), en el nasal (78,14 vs 82,63; $p=0,421$) y en el espesor medio (98,95 vs 102,26; $p=0,289$).

Como resultado del análisis volumétrico de sustancia gris y de sustancia blanca, solo en el momento basal, se obtuvo que también en este caso los sujetos del grupo control presentaron un mayor volumen tanto de sustancia gris (811743,13 vs 818554,70; $p=0,684$) como de sustancia blanca (797821,45 vs 840026,40; $p=0,045$), alcanzando la significación estadística las diferencias en el volumen de la sustancia blanca.

Respecto a los potenciales evocados visuales y la puntuación en la escala EDSS de discapacidad, no se realizaron estudios en el grupo control ni basal ni al año; ya que existe gran variabilidad en sujetos sanos y no presentan grado alguno de discapacidad según los criterios de inclusión/exclusión por tratarse de sujetos sanos. De este modo, lo que se analizó en estos dos parámetros fue la evolución en un año en los valores del grupo CIS, siendo los resultados obtenidos para la latencia de la onda p100 de los PEV de 108,48ms en el momento basal y de 107,66 ms al año; y de 1,38 frente a 1,35 en la escala EDSS.

Tabla 13: Características clínicas de los **pacientes** CIS (sin tener en cuenta la presencia de NOR) y de controles.

Variables	Basal			1 año		
	CIS	Controles	p	CIS	Controles	p
AVdec (SD)	0,93 (0,11)	0,96 (0,07)	0,245	0,90 (0,13)	0,97 (0,06)	0,016
AVlog MAR	0,03 (0,95)	0,02 (1,15)	0,272	0,05 (0,9)	0,02 (1,15)	0,013
CV (MD, db)	-3,57	-1,63	0,033	-1,85	-1,04	0,032
OCT espesor medio μ (SD)	102,38 (11,32)	107,64 (10,63)	0,068	98,95 (14,87)	102,26(9,40)	0,289
% disminución OCT				-4,00 (8,66)	-4,47 (6,27)	0,824
OCT espesor superior μ (SD)	125,69 (17,74)	131,62 (13,25)	0,152	117,73 (33,10)	124,13 (12,09)	0,268
OCT espesor temporal μ (SD)	68,21 (15,14)	72,37 (10,86)	0,242	61,76 (21,18)	68,86 (8,49)	0,062
OCT espesor inferior μ (SD)	128,69 (15,41)	135,00 (17,78)	0,135	119,38 (32,61)	133,59 (18,34)	0,064
OCT espesor nasal μ (SD)	86,97 (18,29)	91,50 (19,19)	0,346	78,14 (24,29)	82,63 (12,65)	0,421
Volumen sustancia gris (SD)	811743,13 (53027,27)	818554,70 (488885,69)	0,684	----	----	
Volumen sustancia blanca (SD)	797821,45 (69244,88)	840026,40 (48575,26)	0,045	----	----	
PEV latencia (SD)	108,48 (14,65)	----		107,66 (10,56)	----	
% disminución PEV				-0,078 (4,84)		
EDSS (SD)	1,38 (0,88)	----		1,35 (1,00)	----	

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

A continuación se analizaron los mismos parámetros que en la tabla anterior, pero esta vez dividiendo en dos subgrupos a los pacientes CIS: CIS con NOR y CIS sin NOR, y al grupo control. Para ver si existían diferencias entre estos tres grupos se realizó el análisis estadístico mediante el test de ANOVA obteniendo los resultados mostrados en la tabla 14.

Se alcanzó la significación estadística entre grupos en la agudeza visual basal ($p=0,004$) y al año ($p=0,000$), así como en el campo visual basal ($p=0,000$), siendo el grupo con peores valores los pacientes CIS con NOR.

Centrando el estudio en los valores medios de la CFNR medidos mediante OCT, tanto basales como al año, se obtuvieron de nuevo los espesores más bajos para los pacientes CIS con NOR (basal $101,21\mu$ / al año $95,44\mu$) seguidos de los pacientes CIS sin NOR ($103,09\mu$ / $100,85\mu$) y de los controles ($107,64\mu$ / $102,26\mu$), no alcanzando sin embargo la significación estadística en ningún caso ($p=0,167$ y $p=0,304$). En los valores obtenidos por cuadrantes se hallaron iguales resultados en cuanto al orden del grosor de la CFNR (CIS con NOR < CIS sin NOR < Controles) tanto en situación basal como al año, sin embargo no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos al inicio y pero sí al año en los cuadrantes superior ($p=0,026$), temporal ($p=0,001$) e inferior ($p=0,008$).

Las diferencias entre grupos en lo referente al volumen de sustancia blanca y gris no alcanzaron la significación estadística en ningún caso ($p=0,131$ y $p=0,651$).

Tampoco se observaron diferencias en los PEV ni en la escala de discapacidad EDSS entre los grupos de CIS con NOR y CIS sin NOR ya que el grupo control no tiene valores de estas variables. En el caso de los PEV los resultados fueron en el momento basal la $p= 0,240$ y al año $p=0,339$. En el caso de la escala de discapacidad de la EDSS, en el momento basal la $p=0,162$ y al año $p=0,536$.

Tabla 14: Características clínicas de los **pacientes** CIS teniendo en cuenta la presencia de NOR y de controles. Significación estadística realizada mediante el test de ANOVA.

Variables	Basal				1 año			
	CIS con NOR (N=8)	CIS sin NOR (N=13)	Controles (N=12)	p	CIS con NOR (N=8)	CIS sin NOR (N=13)	Controles (N=12)	p
AVdec (SD)	0,86 (0,15)	0,96 (0,06)	0,96 (0,07)	0,004	0,81 (0,16)	0,96 (0,06)	0,97 (0,06)	0,000
AVlog MAR	0,08 (0,8)	0,02 (1,15)	0,02 (1,15)	0,002	0,1 (0,8)	0,02 (1,15)	0,02 (1,15)	0,000
CV MD, db (SD)	-5,82 (5,73)	-2,19 (1,57)	-1,63 (1,95)	0,000	-2,10 (1,30)	-1,72 (1,62)	-1,04 (1,13)	<i>0,073</i>
OCT espesor medio μ (SD)	101,21 (13,50)	103,09 (9,97)	107,64 (10,63)	0,167	95,44 (19,07)	100,85 (12,05)	102,26(9,40)	0,304
% disminución OCT (SD)					-7,34 (10,03)	-2,20 (7,43)	-4,47 (6,27)	0,139
OCT espesor superior μ (SD)	125,56 (15,91)	125,76 (18,48)	131,62 (13,25)	0,361	104,00 (45,28)	126,19 (19,28)	124,13 (12,09)	0,026
OCT espesor temporal μ (SD)	63,31 (15,76)	71,23 (14,21)	72,37 (10,86)	0,097	50,37 (25,21)	68,76 (14,84)	68,86 (8,49)	0,001
OCT espesor inferior μ (SD)	126,37 (18,08)	130,11 (13,70)	135,00 (17,78)	0,256	105,68 (47,21)	127,80 (14,57)	133,59 (18,34)	0,008
OCT espesor nasal μ (SD)	89,62 (23,33)	85,34 (14,66)	91,50 (19,19)	0,497	74,00 (34,90)	80,69 (14,81)	82,63 (12,65)	0,442
Volumen sustancia gris (SD)	823153 (71806)	806556 (43022)	818554 (488885)	0,651	----		----	
Volumen sustancia blanca (SD)	792633 (74673)	800179 (68335)	840026 (48575)	0,131	----		----	
PEV latencia (SD)	112,22 (16,58)	106,46 (13,41)	----	0,240	110,81 (11,68)	106,61 (10,21)	----	0,339
% disminución PEV					0,564 (4,51)	-0,083 (5,03)		0,749
EDSS (SD)	1,62 (0,34)	1,23 (1,06)	----	0,162	1,21 (0,37)	1,42 (1,21)	----	0,536

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

Una vez realizado el análisis mediante el test de ANOVA que indica que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, pero no especifica entre qué grupos, se realizó el análisis post-hoc de Bonferroni para detallar estas diferencias como se muestra en la tabla 15.

Mediante el post-hoc de Bonferroni se concreta que la significación estadística observada en la AV se da entre los pacientes del grupo CIS con NOR y los otros dos grupos (CIS sin NOR $p=0,006$, controles $p=0,013$) pero no entre los CIS sin NOR y los controles ($p=1,000$). En los datos del año se obtuvieron las mismas diferencias entre grupos pero con una $p=0,000$. Lo mismo se observó al analizar los valores campimétricos basales siendo las diferencias entre los pacientes del grupo CIS con NOR frente a los otros dos grupos las que alcanzaron la significación estadística ($p=0,002$ frente a los CIS sin NOR, y $p=0,000$ frente al grupo control). La comparación entre los otros grupos no mostró significación estadística en los datos basales, como tampoco ninguno de los valores obtenidos al año.

El análisis de los valores obtenidos de la OCT en el momento basal, tanto del espesor medio como del espesor de los diferentes cuadrantes, confirmó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo como ya mostraron los resultados del ANOVA. Sin embargo, en los datos anuales sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes CIS con NOR y CIS sin NOR en el cuadrantes superior ($p=0,033$), y entre CIS con NOR y los otros dos grupos en el cuadrante inferior ($p=0,041$ y $p=0,009$) y en el temporal ($p=0,003$ y $p=0,003$).

No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en los datos de volumen de sustancia blanca ni de sustancia gris entre los diferentes grupos, ni basales ni al año, como ya mostró el test de ANOVA.

Tabla 15: Resultados del análisis estadístico mediante el post-análisis de Bonferroni para observar donde existen las diferencias observadas entre los grupos de pacientes.

Variables	Grupos		p
Agudeza Visual basal	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,006
		Controles	0,013
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,006
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	0,013
		CIS sin NOR	1,000
Agudeza Visual 1 año	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,000
		Controles	0,000
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,000
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	0,000
		CIS sin NOR	1,000

Campo Visual basal	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,002
		Controles	0,000
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,002
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	0,000
		CIS sin NOR	0,918
Campo Visual 1 año	CIS con NOR	CIS sin NOR	1,000
		Controles	0,092
	CIS sin NOR	CIS con NOR	1,000
		Controles	0,293
	Controles	CIS con NOR	0,092
		CIS sin NOR	0,293
OCT media basal	CIS con NOR	CIS sin NOR	1,000
		Controles	0,237
	CIS sin NOR	CIS con NOR	1,000
		Controles	0,464
	Controles	CIS con NOR	0,237
		CIS sin NOR	0,464
OCT Superior basal	CIS con NOR	CIS sin NOR	1,000
		Controles	0,745
	CIS sin NOR	CIS con NOR	1,000
		Controles	0,613
	Controles	CIS con NOR	0,745
		CIS sin NOR	0,613
OCT Inferior basal	CIS con NOR	CIS sin NOR	1,000
		Controles	0,323
	CIS sin NOR	CIS con NOR	1,000
		Controles	0,887
	Controles	CIS con NOR	0,323
		CIS sin NOR	0,887
OCT Temporal basal	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,209
		Controles	0,125
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,209
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	0,125
		CIS sin NOR	1,000
OCT Nasal basal	CIS con NOR	CIS sin NOR	1,000
		Controles	1,000
	CIS sin NOR	CIS con NOR	1,000
		Controles	0,748
	Controles	CIS con NOR	1,000
		CIS sin NOR	0,748

OCT media 1 año	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,660
		Controles	0,404
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,660
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	0,404
		CIS sin NOR	1,000
OCT Superior 1 año	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,033
		Controles	0,074
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,033
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	0,074
		CIS sin NOR	1,000
OCT Inferior 1 año	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,041
		Controles	0,009
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,041
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	0,009
		CIS sin NOR	1,000
OCT Temporal 1 año	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,003
		Controles	0,003
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,003
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	0,003
		CIS sin NOR	1,000
OCT Nasal 1 año	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,966
		Controles	0,652
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,966
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	0,652
		CIS sin NOR	1,000
Sustancia Gris	CIS con NOR	CIS sin NOR	1,000
		Controles	1,000
	CIS sin NOR	CIS con NOR	1,000
		Controles	1,000
	Controles	CIS con NOR	1,000
		CIS sin NOR	1,000
Sustancia Blanca	CIS con NOR	CIS sin NOR	1,000
		Controles	0,249
	CIS sin NOR	CIS con NOR	1,000
		Controles	0,233
	Controles	CIS con NOR	0,249
		CIS sin NOR	0,233

% disminución espesor medio OCT	CIS con NOR	CIS sin NOR	0,148
		Controles	0,844
	CIS sin NOR	CIS con NOR	0,148
		Controles	0,946
	Controles	CIS con NOR	0,844
		CIS sin NOR	0,946

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

Dados los resultados obtenidos en los análisis anteriores donde el objeto de estudio eran personas en conjunto y no sus ojos por separado, siendo por tanto el resultado mostrado la media entre las características de sus dos ojos, se realizó una nueva subdivisión. Se agruparon por un lado los **ojos** sanos de los sujetos control, por otro lado los ojos de los pacientes CIS afectados de neuritis óptica, y por otro lado el grupo resultante de unir los ojos adelfos de los pacientes CIS afectados de neuritis óptica con los ojos de pacientes CIS que no han tenido neuritis ya que por características clínicas son comparables. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 16.

Con este nuevo test de ANOVA se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, basales y al año, tanto en la agudeza visual ($p = 0,000$ y $p = 0,000$) como en el campo visual ($p = 0,000$ y $p = 0,032$), así como en los potenciales visuales evocados ($p = 0,001$ y $p = 0,041$) que con el análisis anterior por personas no se obtuvieron.

Sin embargo, se continuó sin obtener diferencias significativas en cuanto a los valores de volumetría cerebral y escala de discapacidad, resultado esperable puesto que estas variables son propias del conjunto de la persona en sí y no una característica intrínseca al ojo.

Al examinar de nuevo los datos obtenidos de una característica propia del ojo como es el espesor de la CFNR mediante OCT, se obtuvieron resultados diferentes a los anteriores. En este caso, se alcanzó la significación estadística en el espesor medio tanto basal como al año ($p = 0,028$ y $p = 0,001$). En el cuadrante superior e inferior las diferencias solo eran significativas al año ($p = 0,013$ para el superior y $p = 0,002$), mientras que para el temporal lo era tanto basal ($p = 0,005$) como anual ($p = 0,000$) y para el nasal no lo era en ningún caso ($p = 0,644$ y $p = 0,129$).

Se realizó un análisis del porcentaje de cambio que experimentó el espesor de la CFNR en un año y también el porcentaje de cambio de los PEV, y se observó un gran adelgazamiento que alcanzó la significación estadística en los ojos que habían sufrido una neuritis óptica ($p = 0,001$), sin embargo los PEV no sufrieron apenas variación como puede observarse en la gráfica 1.

Tabla 16: Características clínicas y análisis estadístico mediante el test de ANOVA para observar si existen diferencias entre los 3 grupos (ojos de pacientes CIS con NOR, ojos de pacientes CIS sin NOR y ojos adelfos de pacientes CIS con NOR, y controles) tanto basales como al año.

Variables	Basal				1 año			
	Ojos con NOR (N=8)	Ojos sin NOR (N=34)	Controles (N=24)	P	Ojos con NOR (N=8)	Ojos sin NOR (N=34)	Controles (N=24)	P
AVdec (SD)	0,77 (0,17)	0,96 (0,06)	0,96 (0,07)	0,000	0,68 (0,14)	0,96 (0,06)	0,97 (0,06)	0,000
AVlog MAR	0,12 (0,8)	0,02 (1,15)	0,02 (1,15)	0,000	0,16 (0,85)	0,02 (1,15)	0,02 (1,15)	0,000
CV (MD, db)	-8,38	-2,44	-1,63	0,000	-2,58	-1,70	-1,04	0,032
OCT espesor medio μ (SD)	95,50 (13,63)	104,00 (10,28)	107,64 (10,63)	0,028	83,19 (13,89)	102,29 (12,95)	102,26 (9,40)	0,001
OCT espesor superior μ (SD)	120,12 (15,24)	127,00 (17,75)	131,62 (13,25)	0,200	93,37 (40,79)	123,47 (28,82)	124,13 (12,09)	0,013
OCT espesor temporal μ (SD)	55,37 (13,09)	71,23 (14,11)	72,37 (10,86)	0,005	40,12 (18,78)	66,85 (18,50)	68,86 (8,49)	0,000
OCT espesor inferior μ (SD)	119,63 (17,30)	130,82 (14,38)	135,00 (17,78)	0,071	92,12 (42,57)	125,79 (26,72)	133,59 (18,34)	0,002
OCT espesor nasal μ (SD)	86,87 (28,56)	87,00 (15,58)	91,50 (19,19)	0,644	65,75 (31,42)	81,05 (21,86)	82,63 (12,65)	0,129
Volumen sustancia gris (SD)	823153(76161)	809630 (49300)	818554 (48885)	0,800				
Volumen sustancia blanca (SD)	792633 (79203)	798782 (68889)	840026 (48575)	0,135				
PEV latencia (SD)	124,37 (15,04)	105,11 (12,34)		0,001	117,67 (12,10)	106,23 (9,74)		0,041
EDSS (SD)	1,62 (0,35)	1,32 (0,96)		0,391	1,21 (0,39)	1,37 (1,08)		0,698
% Disminución del espesor medio OCT					-13,8 (9,73)	-1,92 (6,95)	-4,47 (6,27)	0,001
% Disminución de la latencia PEV					-1,92 (4,09)	-0,36(4,94)		0,386

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

De nuevo el análisis mediante el test de ANOVA indica que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, pero no especifica entre qué grupos, por lo que hay que realizar el análisis post-hoc de Bonferroni para detallar los resultados como se muestra en la tabla 17.

En el estudio de la agudeza visual basal y al año, y en el del campo visual basal, las diferencias estadísticamente significativas encontradas fueron al comparar los ojos con NOR y con los otros dos grupos (los ojos sin NOR y los ojos sanos) con una $p=0,000$ en todos los casos; mientras que las diferencias en el campo visual al año se observaron solo al comparar los ojos con NOR con los ojos sanos ($p=0,037$) pero no al compararlo con los ojos sin NOR ($p=0,385$). En ninguno de los datos anteriores se encontraron diferencias significativas si se comparaban los ojos sin NOR con los ojos sanos.

En el espesor medio de la CFNR basal las diferencias estadísticamente significativas encontradas se dieron entre los ojos con NOR y los ojos control ($p=0,024$); mientras que al año estas diferencias se ampliaron al comparar los ojos con NOR y los ojos sanos ($p=0,001$) pero también los ojos con NOR frente a los ojos sin NOR ($p=0,001$). Estas diferencias son mostradas en las gráficas 2 y 3.

El análisis del espesor por cuadrantes en situación basal, como ya se señalara el ANOVA, no mostró diferencias significativas entre grupos salvo en el cuadrante temporal que lo hizo al comparar los ojos con NOR frente a los ojos sin NOR ($p=0,008$) y frente a los ojos control ($p=0,006$). Al año, sin embargo, estas diferencias significativas se extendieron a todos los cuadrantes excepto al nasal. En el superior los resultados obtenidos al comparar los ojos con NOR frente a los ojos sin NOR fueron de $p=0,015$ y de $p=0,019$ al compararlos con los ojos sanos. En el inferior los resultados entre los mismos grupos fueron de $p=0,006$ y $P=0,001$, respectivamente. En el caso del cuadrante temporal, $p=0,000$ en ambos casos. No se obtuvieron diferencias significativas en ningún cuadrante ni en el espesor medio, ni en situación basal ni transcurrido un año, al comparar los ojos sin NOR y los ojos sanos.

Los datos referentes al volumen de sustancia blanca y de sustancia gris, no mostraron diferencias significativas en el test de ANOVA y por tanto tampoco las mostraron en el test post-hoc de Bonferroni.

Tabla 17: Resultados del análisis estadístico mediante el post-análisis de Bonferroni para determinar donde residen las diferencias observadas.

Variables	Grupos		p
Agudeza Visual basal	Ojos con NOR	Ojos sin NOR	0,000
		Controles	0,000
	Ojos sin NOR	Ojos con NOR	0,000
		Controles	1,000
	Controles	Ojos con NOR	0,000
		Ojos sin NOR	1,000

Agudeza Visual 1 año	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,000
		Controles	0,000
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,000
		Controles	1,000
	Controles	Ojoscon NOR	0,000
		Ojossin NOR	1,000
Campo Visual basal	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,000
		Controles	0,000
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,000
		Controles	0,918
	Controles	Ojoscon NOR	0,000
		Ojossin NOR	0,918
Campo Visual 1 año	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,385
		Controles	0,037
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,385
		Controles	0,264
	Controles	Ojoscon NOR	0,037
		Ojossin NOR	0,264
OCT media basal	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,150
		Controles	0,024
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,150
		Controles	0,636
	Controles	Ojoscon NOR	0,024
		Ojossin NOR	0,636
OCT Superior basal	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,833
		Controles	0,248
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,833
		Controles	0,845
	Controles	Ojoscon NOR	0,248
		Ojossin NOR	0,845
OCT Inferior basal	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,241
		Controles	0,066
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,241
		Controles	0,997
	Controles	Ojoscon NOR	0,066
		Ojossin NOR	0,997
OCT Temporal basal	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,008
		Controles	0,006
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,008
		Controles	1,000
	Controles	Ojoscon NOR	0,006
		Ojossin NOR	1,000

OCT Nasal basal	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	1,000
		Controles	1,000
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	1,000
		Controles	1,000
	Controles	Ojoscon NOR	1,000
		Ojossin NOR	1,000
OCT media 1 año	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,001
		Controles	0,001
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,001
		Controles	1,000
	Controles	Ojoscon NOR	0,001
		Ojossin NOR	1,000
OCT Superior 1 año	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,015
		Controles	0,019
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,015
		Controles	1,000
	Controles	Ojoscon NOR	0,019
		Ojossin NOR	1,000
OCT Inferior 1 año	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,006
		Controles	0,001
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,006
		Controles	0,868
	Controles	Ojoscon NOR	0,001
		Ojossin NOR	0,868
OCT Temporal 1 año	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,000
		Controles	0,000
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,000
		Controles	1,000
	Controles	Ojoscon NOR	0,000
		Ojossin NOR	1,000
OCT Nasal 1 año	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,193
		Controles	0,157
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	0,193
		Controles	1,000
	Controles	Ojoscon NOR	0,157
		Ojos sin NOR	1,000
Sustancia Gris	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	1,000
		Controles	1,000
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	1,000
		Controles	1,000
	Controles	Ojoscon NOR	1,000
		Ojossin NOR	1,000

Sustancia Blanca	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	1,000
		Controles	0,498
	Ojossin NOR	Ojoscon NOR	1,000
		Controles	0,177
	Controles	Ojoscon NOR	0,498
		Ojossin NOR	0,177
% disminución espesor medio OCT	Ojoscon NOR	Ojossin NOR	0,000
		Controles	0,011
	Ojos sin NOR	Ojoscon NOR	0,000
		Controles	0,587
	Controles	Ojoscon NOR	0,011
		Ojossin NOR	0,587

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

El siguiente paso fue realizar el análisis de las posibles correlaciones entre las diferentes variables de los pacientes CIS y de los controles sanos controladas por edad, sexo y otras variables clínicas como son los criterios de RM, la presencia de bandas oligoclonales y el tipo de ojo (con NOR, sin NOR, o sano) obteniendo los resultados mostrados en la tabla 18.

Se observó una correlación directa y que alcanzó la significación estadística entre la OCT basal y la OCT al año (coeficiente de correlación de Pearson=0,779, $p=0,000$) y entre la OCT basal y el volumen de sustancia gris (Pearson=0,517; $p=0,011$). La correlación fue inversa entre la OCT basal y la escala EDSS al año (Pearson=-0,507; $p=0,004$) y entre la OCT basal y los PEV basales (Pearson=-0,507; $p=0,002$.); no observándose correlación de la OCT basal con la EDSS basal, ni con la sustancia blanca ni con los potenciales evocados visuales al año. En la gráfica 4 se muestra un diagrama de dispersión de puntos que señala la correlación entre el espesor medio de la CFNR medido mediante OCT y los PEV basales en ojos que han sufrido neuritis y en ojos que no.

Por otro lado, la OCT al año sí mostró una correlación estadísticamente significativa con las otras variables del estudio excepto con el volumen de sustancia blanca y con los PEV al año en los que se apreció una tendencia (Pearson=-0,404; $p=0,056$). La correlación fue directa entre la OCT basal (Pearson=0,779; $p=0,000$) y la sustancia gris (Pearson=0,649; $p=0,001$); e inversa entre la OCT basal y la EDSS basal (Pearson=-0,418; $p=0,047$), la EDSS al año (Pearson=-0,509; $p=0,013$) y los PEV basales (Pearson=-0,672; $p=0,000$).

Los datos de la escala de discapacidad EDSS en el momento basal mostraron una correlación directa y estadísticamente significativa con la EDSS al año (Pearson=0,763; $p=0,000$), con los PEV basales (Pearson=0,452; $p=0,030$) y al año (Pearson=0,565; $p=0,005$). También se observó una correlación significativa pero inversa con los valores de la OCT al año (Pearson=-0,418; $p=0,047$), el volumen de sustancia gris (Pearson=-0,471; $p=0,023$) y el de sustancia blanca (Pearson=-0,582; $p=0,004$). No se apreció, sin embargo, significación estadística con la OCT basal.

Por otro lado, la EDSS al año no mostró correlación con los PEV ni basales ni al año pero sí con la EDSS basal en la que existe una correlación directa (Pearson=0,763; p=0,000). La correlación fue inversa entre la EDSS al año y la OCT basal (Pearson=-0,578; p=0,004), la OCT anual (Pearson=-0,509; p=0,013), el volumen de sustancia gris (Pearson=-0,738; p=0,000) y el volumen de sustancia blanca (Pearson=-0,497; p=0,016).

Los potenciales visuales evocados basales se correlacionaron de manera directa con la EDSS basal (Pearson=0,452; p=0,030) y con los PEV al año (Pearson=0,872; p=0,000), y de manera inversa con la OCT basal (Pearson=-0,507; p=0,002) y al año (Pearson=-0,672; p=0,000) y con el volumen de sustancia blanca (Pearson=-0,451; p=0,031).

Resultados similares se obtuvieron en las correlaciones de los PEV al año, en los que existe una tendencia en la correlación inversa con la OCT al año (Pearson=-0,404; p=0,056) y una significación estadística en la correlación inversa con el volumen de sustancia blanca (Pearson=-0,568; p=0,005). La correlación fue directa y significativa entre los PEV al año y la EDSS basal (Pearson=0,565; p=0,005) y los PEV al año y los PEV basales (Pearson=0,872; p=0,000).

El volumen de sustancia gris se correlacionó con todos los parámetros menos con los potenciales evocados visuales, aunque con algunas variables, lo hizo de manera directa como son la OCT basal (Pearson=0,517; p=0,011) y al año (Pearson=0,649 p=0,001), y el volumen de sustancia blanca (Pearson=0,559; p=0,006); y con otras lo hizo de manera inversa como son con la EDSS basal (Pearson=-0,471; p=0,023) y al año (Pearson=-0,738; p=0,000). En los gráficos 5 y 6 se muestra un diagrama de dispersión de puntos de la correlación existente entre el volumen de sustancia gris y el espesor de la CFNR medido mediante OCT en situación basal y al año.

Por otra parte, el volumen de sustancia blanca se correlacionó como ha sido descrito en el párrafo anterior con el volumen de sustancia gris de manera directa y significativa (Pearson=0,559; p=0,006); y de manera inversa con los datos de la escala de discapacidad al inicio (Pearson=-0,582; p=0,004) y al año (Pearson=-0,497; p=0,016); y con los potenciales al inicio (Pearson=-0,451; p=0,031) y al año (Pearson=-0,568; p=0,005).

Tabla 18: Resultados del análisis de comparaciones múltiples entre las diferentes variables controladas por edad, sexo, criterios de RM, bandas oligoclonales y tipo de ojo.

Control Variables (edad, sexo, RM, BOC, tipo ojo)		OCT basal	OCT al año	EDSS basal	EDSS al año	PEV basal	PEV al año	Sustancia Gris	Sustancia Blanca
OCT basal	Correlación	1,000	0,779	-0,370	-0,578	-0,507	-0,212	0,517	0,054
	p		0,000	0,083	0,004	0,002	0,332	0,011	0,805
OCT al año	Correlación	0,779	1,000	-0,418	-0,509	-0,672	-0,404	0,649	0,213
	p	0,000		0,047	0,013	0,000	<i>0,056</i>	0,001	0,328
EDSS basal	Correlación	-0,370	-0,418	1,000	0,763	0,452	0,565	-0,471	-0,582
	p	0,083	0,047		0,000	0,030	0,005	0,023	0,004
EDSS al año	Correlación	-0,578	-0,509	0,763	1,000	0,261	0,277	-0,738	-0,497
	p	0,004	0,013	0,000		0,230	0,201	0,000	0,016
PEV basal	Correlación	-0,507	-0,672	0,452	0,261	1,000	0,872	-0,319	-0,451
	p	0,002	0,000	0,030	0,230		0,000	0,138	0,031
PEV al año	Correlación	-0,212	-0,404	0,565	0,277	0,872	1,000	-0,123	-0,568
	p	0,332	<i>0,056</i>	0,005	0,201	0,000		0,577	0,005
Sustancia Gris	Correlación	0,517	0,649	-0,471	-0,738	-0,319	-0,123	1,000	0,559
	p	0,011	0,001	0,023	0,000	0,138	0,577		0,006
Sustancia Blanca	Correlación	0,054	0,213	-0,582	-0,497	-0,451	-0,568	0,559	1,000
	p	0,805	0,328	0,004	0,016	0,031	0,005	0,006	

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

6.2. PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

6.2.1. *Características demográficas*

Se analizaron por una parte, 30 ojos correspondientes a 15 pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EM RR) siendo un 60% mujeres con una edad media al inicio de la enfermedad de 28,54 años ($\pm 6,94$ SD), presentando un 23,3% de los pacientes al menos un episodio de neuritis óptica y, por otro lado, 16 ojos de 8 pacientes con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EM PP) siendo un 50% mujeres con una edad media al diagnóstico de 39,17 ($\pm 8,13$ SD). Se realizó un análisis estadístico de variables independientes y un test de Chi-cuadrado para demostrar que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes con EM respecto al sexo de los pacientes ($p = 0,382$) pudiendo asumir que ambos grupos eran comparables. Ver los resultados en tabla 19.

El resto de variables clínicas que caracterizan a cada tipo de esclerosis múltiple, EMRR y EMPP, sí mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con EMRR eran más jóvenes que los EMPP (28,54 vs 39,17; $p=0,000$), la edad a la que se hizo la OCT también era menor (34,41 vs 47,49; $p=0,000$) como la duración media de la enfermedad hasta el inicio del estudio que no alcanzando la significación estadística, sí se observó una tendencia (5,87 vs 8,31; $p=0,068$).

El grado de discapacidad (EDSS) también mostró diferencias significativas ($p=0,000$) entre ambos grupos, tanto en situación basal (2,3 para EMRR frente a 5,56 para EMPP) como al año (1,92 para EMRR frente a 5,64 para EMPP).

No se observaron, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas en los datos aportados por la OCT ni en el espesor foveal, ni en el volumen macular, ni en el espesor medio de la CFNR ni en sus cuadrantes salvo en el nasal, que tanto en el estudio inicial (75,13 vs 63,37; $p=0,016$) como al año (77,56 vs 68,12; $p=0,040$) sí marcaron significación estadística.

La SS (signal strenhgt) fue de 7,96 (1,60) en el caso de EMRR y de 8,37 (1,40) para el grupo de EMPP, y las diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,379$).

Tabla 19: Características demográficas y clínicas de los pacientes con esclerosis múltiple clasificados en dos subgrupos en función del tipo de EM, EMRR y EMPP.

Variables	RR	PP	p
N	30	16	
Sexo♀/♂	18/12 (60/40)	8/8 (50/50)	0,382
Presencia Neuritis(%)	7 (23,3)	0	0,038
Edad inicio EM media años (SD)	28,54 (6,94)	39,17 (8,13)	0,000
Edad OCT basal media años (SD)	34,41 (7,95)	47,49 (9,07)	0,000
Duración media de años de EM hasta inicio estudio (SD)	5,87 (6,23)	8,31 (2,52)	0,068
EDSS media basal (SD)	2,3 (1,01)	5,56 (0,54)	0,000
EDSS media 1 año (SD)	1,92 (1,28)	5,64 (0,53)	0,000
EDSS media 2º año (SD)	2,13 (1,29)	----	
OCT media basal (SD)	94,49 (11,52)	93,32 (7,29)	0,716
OCT Temp basal	67,63 (16,26)	66,93 (11,99)	0,779
OCT Sup basal	118,83 (19,36)	118,25 (18,50)	0,922
OCT Nasal basal	75,13 (16,53)	63,37 (12,16)	0,016
OCT Inf basal	118,36 (18,62)	124,62 (15,13)	0,255
OCT media 1 año (SD)	94,39 (11,62)	92,72 (6,21)	0,527
OCT Temp 1 año	65,60 (14,80)	63,62 (11,40)	0,645
OCT Sup 1 año	120,56 (18,38)	118,87 (12,90)	0,745
OCT Nasal 1 año	77,56 (18,59)	68,12 (11,55)	0,040
OCT Inf 1 año	115,13 (17,88)	120,25 (12,39)	0,262
OCT media 2 año (SD)	92,56 (10,47)	97,04 (9,14)	0,211
Espesor foveal basal	163,13 (26,37)	163,06 (24,72)	0,993
Espesor foveal 1 año	166,76 (28,79)	173,14 (38,52)	0,557
Volumen macular basal	6,69 (0,26)	6,59 (0,39)	0,351
Volumen macular 1 año	6,56 (0,38)	6,65 (0,40)	0,483
Signal Strength	7,96 (1,60)	8,37 (1,40)	0,379

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

6.2.2. *Características clínicas y correlaciones*

Una vez realizados los análisis estadísticos de los datos aportados por las variables entre los dos grupos de pacientes con EM, los remitente-recurrente y los primaria-progresiva, se examinaron las posibles correlaciones existentes entre dichas variables mediante el coeficiente de correlación de Pearson (p de Pearson) para todos los pacientes EM, tanto PP como RR, mostrando los resultados en la tabla 20.

Las tres variables que analizan “tiempo” y que son la edad de inicio de la enfermedad y la duración de la misma, y la edad a la que se realiza la OCT se correlacionaron de manera directa y significativa con la discapacidad (EDSS) tanto basal como al año.

Existió una correlación directa estadísticamente significativa entre el espesor medio de la OCT basal y los otros parámetros tomográficos de espesor de la CFNR tanto medios como por cuadrantes en situación basal y al año, excepto en el cuadrante temporal al año y en los datos maculares (volumen y espesor macular) basales y al año.

Resultados similares se obtuvieron al correlacionar el espesor medio de la CFNR al año con los otros datos aportados por la OCT. La correlación fue directa y alcanzó la significación estadística entre la OCT media al año y la OCT media basal (Coeficiente de Pearson=0,669; p=0,000), la OCT media al 2º año (Coeficiente de Pearson=0,772; p=0,000), la OCT por cuadrantes tanto basal como al año excepto el temporal en ambos casos. La diferencia característica en este caso fue que la OCT media al año sí que correlacionó significativamente con el espesor foveal basal aunque de manera inversa (Coeficiente de Pearson=-0,291; p=0,050), marcó una tendencia de correlación directa con el volumen macular basal (Coeficiente de Pearson=0,276; p=0,064) que se convirtió en significativa al correlacionarla con el volumen macular al año (Coeficiente de Pearson=0,381; p=0,015).

El valor del espesor medio en la OCT realizada al 2º año mostró resultados similares a los obtenidos anteriormente correlacionándose con la OCT media basal, la OCT media al año, la OCT de los todos cuadrantes basales, la OCT de los cuadrantes al año excepto el nasal y no se correlacionó ni marcó tendencia con ningún valor de la OCT a nivel macular.

No hubo correlación entre la los datos de la OCT basal ni al año, ni en espesores medios, ni por cuadrantes con la discapacidad. La discapacidad se correlacionó con ella misma a lo largo del tiempo (momento inicial, al año y a los dos años) y con la edad de inicio, la edad a la que se realizó la OCT y la duración de la enfermedad.

Tabla 20: Resultados del análisis de comparaciones múltiples entre las diferentes variables de los pacientes con EM.

Variables		OCT media basal	OCT media al año	OCT media al 2º año	EDSS basal	EDSS al año
Edad inicio EM	Correlación	-0,136	0,000	0,280	0,391	0,427
	p	0,369	0,998	0,114	0,007	0,005
Edad OCT	Correlación	-0,169	-0,129	0,215	0,531	0,573
	p	0,260	0,393	0,231	0,000	0,000
Duración EM	Correlación	-0,103	-0,250	-0,093	0,380	0,395
	p	0,496	0,094	0,607	0,009	0,010
OCT media basal	Correlación	1,000	0,669	0,810	-0,040	-0,057
	p		0,000	0,000	0,791	0,721
OCT media al año	Correlación	0,669	1,000	0,772	-0,058	-0,029
	p	0,000		0,000	0,704	0,854
OCT media al 2º año	Correlación	0,810	0,772	1,000	0,145	0,184
	p	0,000	0,000		0,421	0,305
OCT Temp Basal	Correlación	0,331	0,002	0,400	-0,049	-0,109
	p	0,025	0,991	0,021	0,748	0,493
OCT Sup Basal	Correlación	0,682	0,491	0,445	0,071	0,052
	p	0,000	0,001	0,010	0,641	0,743
OCT Nasal Basal	Correlación	0,605	0,441	0,391	-0,238	-0,244
	p	0,000	0,002	0,024	0,112	0,119
OCT Inf Basal	Correlación	0,750	0,619	0,747	0,088	0,116
	p	0,000	0,000	0,000	0,561	0,466
OCT Temp 1 año	Correlación	0,252	0,894	0,363	-0,133	-0,108
	p	0,091	0,571	0,038	0,379	0,496
OCT Sup 1 año	Correlación	0,519	0,730	0,420	0,055	0,049
	p	0,000	0,000	0,015	0,715	0,760
OCT Nasal 1 año	Correlación	0,514	0,564	0,277	-0,229	-0,219
	p	0,000	0,000	0,119	0,126	0,163
OCT Inf 1 año	Correlación	0,678	0,663	0,707	0,088	0,151
	p	0,000	0,000	0,000	0,562	0,338
Espesor Foveal Basal	Correlación	-0,252	-0,291	-0,184	-0,047	-0,005
	p	0,092	0,050	0,305	0,756	0,973
Espesor Foveal 1 año	Correlación	-0,004	0,006	0,139	0,168	0,162
	p	0,981	0,969	0,442	0,300	0,319
Volumen Macular Basal	Correlación	0,157	0,276	0,178	-0,128	-0,219
	p	0,296	0,064	0,323	0,398	0,164
Volumen Macular 1 año	Correlación	0,246	0,381	0,299	0,080	0,020
	p	0,126	0,015	0,091	0,624	0,904

EDSS basal	Correlación	-0,040	-0,058	0,145	1,000	0,963
	p	0,791	0,704	0,421		0,000
EDSS al año	Correlación	-0,057	-0,029	0,184	0,963	1,000
	p	0,721	0,854	0,305	0,000	
EDSS 2º año	Correlación	0,305	0,294	0,295	0,863	0,965
	p	0,167	0,185	0,234	0,000	0,000

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

En la tabla anterior se han mostrado los resultados de las posibles correlaciones entre variables del conjunto de todos los pacientes con EM, y posteriormente se realizó un nuevo análisis de correlaciones entre variables corregidas por sexo y edad (p de Pearson) pero sólo para los pacientes con EMPP (tabla 21) y sólo para los pacientes con EMRR (tabla 22).

En el caso de los pacientes con esclerosis múltiple primaria-progresiva, la OCT media basal mostró correlación directa y significativa con la OCT media al año (Coeficiente de Pearson=0,630; $p=0,009$) y la OCT media al 2º año (Coeficiente de Pearson=0,752; $p=0,005$) e incluso con la EDSS basal de manera inversa (Coeficiente de Pearson=-0,837; $p=0,048$) pero no con la EDSS anual (Coeficiente de Pearson=-0,458; $p=0,183$). Por otra parte, la OCT media al año mostró correlación directa con las otras variables de OCT pero no con las variables de discapacidad. Y lo mismo ocurrió con la OCT media realizada al 2º año, que alcanzó la significación estadística con las OCT media basal (Coeficiente de Pearson=0,752; $p=0,005$) y anual (Coeficiente de Pearson=0,709; $p=0,010$) y marcando una tendencia con la EDSS basal (Coeficiente de Pearson=-0,566; $p=0,055$).

De lo descrito anteriormente se desprende por tanto, que la EDSS basal se correlacionó de manera inversa pero significativa con la OCT media basal y marcó una tendencia con la OCT media al 2º año, y de manera directa con la EDSS anual. La EDSS al año, por su parte, sólo se correlacionó con la EDSS basal (Coeficiente de Pearson=0,951; $p=0,000$).

En el caso de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, se obtuvieron resultados similares salvo que los parámetros de OCT sólo se correlacionaron con parámetros de OCT y no con los de discapacidad, y los parámetros de la escala de discapacidad EDSS sólo se correlacionaron con los de discapacidad.

Tabla 21: Resultados del análisis de correlaciones entre las variables de discapacidad y OCT corregidas por sexo y edad para pacientes con EMPP.

Variables (corregidas por sexo y edad)		OCT basal	OCT al año	OCT 2º año	EDSS basal	EDSS al año
OCT basal	Correlación	1,000	0,630	0,752	-0,837	-0,458
	p		0,009	0,005	0,048	0,183
OCT al año	Correlación	0,630	1,000	0,709	-0,349	-0,178
	p	0,009		0,010	0,323	0,702
OCT 2º año	Correlación	0,752	0,709	1,000	-0,566	-0,476
	p	0,005	0,010		0,055	0,118
EDSS basal	Correlación	-0,837	-0,349	-0,566	1,000	0,951
	p	0,048	0,323	0,055		0,000
EDSS al año	Correlación	-0,458	-0,178	-0,476	0,951	1,000
	p	0,183	0,702	0,118	0,000	

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

Tabla 22: Resultados del análisis de correlaciones entre las variables de discapacidad y OCT corregidas por sexo y edad para pacientes con EMRR.

Variables (corregidas por sexo y edad)		OCT basal	OCT al año	OCT 2º año	EDSS basal	EDSS al año
OCT basal	Correlación	1,000	0,873	0,850	0,296	0,370
	p		0,000	0,000	0,266	0,159
OCT al año	Correlación	0,873	1,000	0,744	0,181	0,408
	p	0,000		0,000	0,502	0,117
OCT 2º año	Correlación	0,850	0,744	1,000	0,101	0,255
	p	0,000	0,000		0,709	0,341
EDSS basal	Correlación	0,296	0,181	0,101	1,000	0,920
	p	0,266	0,502	0,709		0,000
EDSS al año	Correlación	0,370	0,408	0,255	0,920	1,000
	p	0,159	0,117	0,341	0,000	

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

6.3. PACIENTES SANOS+CIS+EM

6.3.1. *Características demográficas*

En este apartado son analizados tanto los sujetos sanos que sirvieron de control como los pacientes que presentaron un estadio muy inicial de enfermedad desmielinizante (pacientes CIS) junto a los que ya se les ha establecido un diagnóstico (pacientes con EM) y una evolución, encontrándose en un estadio mucho más avanzado (EMRR y EMPP).

En total fueron 112 ojos, 24 sanos (21,4%), 42 CIS (37,5%), 30 EMRR (26,8%) y 16 EMPP (14,3%), distribuidos en 57 mujeres (50,9%) y 55 hombres (49,1%). Respecto a ciertas características clínicas, sin contar con los 24 ojos de los sujetos control (21,4%), 16 ojos presentaron NOR (14,3%) en comparación con 72 ojos que no la presentaron (64,3%).

La tabla 23 muestra los valores mínimos y máximos, la media y la desviación estándar de la variable edad y de las variables de espesor de la CFNR tanto su media como su espesor por cuadrantes, basales y anuales, del conjunto de todos los grupos (CIS+EM+Controles).

Tabla 23: Datos descriptivos del conjunto de todos los grupos (CIS+EM+Controles).

Variables	Mínimo	Max	Media	SD
Edad	18	61	36,5	9,03
OCT media basal (SD)	58,03	127,08	100,10	11,92
OCT Temp basal	34,00	111,00	68,23	14,26
OCT Sup basal	82,00	172,00	124,06	17,81
OCT Nasal basal	36,00	136,00	81,40	19,56
OCT Inf basal	56,00	170,00	126,69	17,62
OCT media 1 año	68,09	122,64	97,44	12,31
OCT Temp 1 año	33,00	108,00	65,69	13,85
OCT Sup 1 año	74,00	161,00	122,17	17,18
OCT Nasal 1 año	47,00	120,00	78,86	16,57
OCT Inf 1 año	77,00	172,00	123,43	18,58

A continuación se realizó el análisis descriptivo de las variables de la tabla anterior juntando a todos los grupos (CIS+EM+Controles) en uno solo pero separados por sexo para obtener las diferencias según sexo. Los resultados obtenidos son los mostrados en la tabla 24 y no observándose diferencias estadísticamente significativas entre sexos para ninguna variable excepto para la edad, ya que las mujeres eran más jóvenes que los hombres (34,77 años para mujeres frente a 38,29 años de los hombres; $p=0,039$). También se analizó la presencia de neuritis óptica en función del sexo y no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (10 mujeres y 6 hombres presentaron neuritis óptica, $p=0,420$).

Tabla 24: Análisis descriptivo de las variables en función del sexo.

Variables	♀	♂	p
Edadmedia (SD)	34,77 (9,91)	38,29 (7,70)	0,039
OCT media basal (SD)	99,80 (12,47)	100,41 (11,42)	0,788
OCT Temp basal (SD)	67,94 (15,48)	68,52 (13,01)	0,831
OCT Sup basal (SD)	123,92 (18,38)	124,20 (17,38)	0,936
OCT Nasal basal (SD)	80,21 (20,54)	82,63 (18,59)	0,514
OCT Inf basal (SD)	127,10 (17,79)	126,27 (17,60)	0,804
OCT media 1 año (SD)	97,90 (12,88)	93,26 (21,92)	0,788
OCT Temp 1 año (SD)	66,05 (14,84)	62,83 (17,74)	0,303
OCT Sup 1 año (SD)	123,45 (18,06)	116,18 (28,14)	0,108
OCT Nasal 1 año (SD)	78,82 (18,79)	75,92 (20,38)	0,439
OCT Inf 1 año (SD)	124,28 (18,78)	117,86 (29,73)	0,176

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

6.3.2. *Características clínicas y correlaciones*

Una vez realizada la descripción del conjunto, se realizó el análisis de variables por subgrupos, recogiendo los resultados en la tabla 25.

Según los resultados obtenidos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente al sexo en los diferentes grupos pero sí en lo referente a la edad, $p = 0,000$, siendo los más jóvenes los del grupo CIS (33,67 años), seguidos de los EMRR (34,53 años), después los controles (36,75 años) y por último los EMPP (47,25 años).

El grado de discapacidad en los 3 grupos, ya que los controles eran sujetos sanos, fue diferente y alcanzó la significación estadística, tanto basal ($p = 0,000$) como al año ($p = 0,000$). Los que mostraron una mayor puntuación en la escala de discapacidad EDSS fueron los pacientes con EMPP (5,56 basal y 5,64 al año) seguidos de los EMRR (2,30 basal y 2,07 al año) y por último los pacientes CIS (1,38 basal y 1,35 al año).

Al centrar el análisis en los datos proporcionados por la OCT, se observó que los mayores espesores, tanto medios como por cuadrantes, se dieron en los ojos del grupo control, seguidos del grupo CIS, después por los del grupo de EMRR y por último los EMPP. Las diferencias entre grupos obtenidas mediante el test de ANOVA, aunque sin conocer entre qué grupos, alcanzaron la significación estadística ($p \leq 0,005$) en todos los casos excepto para el cuadrante temporal basal ($p = 0,373$) y al año ($p = 0,652$), y para el superior al año ($p = 0,706$).

Las gráficas 7 y 8 muestran el espesor medio de la CFNR medido mediante OCT para cada grupo (control, CIS, EMRR, EMPP) en el momento de inicial y al año.

Tabla 25: Análisis de las variables clínicas y demográficas en función del tipo de enfermedad con el Test de ANOVA.

Variables	Controles	CIS	EM RR	EM PP	p
N	24	42	30	16	
Sexo ♀/♂	10/14	20/22	19/11	8/8	0,414
Edad(SD)	36,75 (7,94)	33,67 (7,31)	34,53 (8,04)	47,25 (9,05)	0,000
OCT media basal (SD)	107,64 (10,63)	102,38 (11,32)	94,49 (11,52)	93,32 (7,29)	0,000
OCT Temp basal(SD)	72,37 (10,86)	68,21 (15,14)	65,63 (16,26)	66,93 (11,99)	0,373
OCT Sup basal(SD)	131,62 (13,59)	125,69 (17,34)	118,83 (19,36)	118,25 (18,50)	0,028
OCT Nasal basal(SD)	91,50 (19,19)	86,97 (18,29)	75,13 (16,53)	63,37 (12,16)	0,000
OCT Inf basal(SD)	135,00 (17,78)	128,69 (15,41)	118,36 (18,62)	124,62 (15,13)	0,004
OCT media 1 año (SD)	102,26 (9,40)	98,95 (14,87)	94,39 (11,62)	92,72 (6,21)	0,040
OCT Temp 1 año(SD)	68,86 (8,49)	65,85 (16,32)	65,60 (14,80)	63,62 (11,40)	0,652
OCT Sup 1 año(SD)	124,13 (12,09)	123,62 (20,14)	120,56 (18,38)	118,87 (12,90)	0,706
OCT Nasal 1 año(SD)	82,63 (12,65)	82,05 (17,08)	77,56 (18,59)	68,12 (11,55)	0,021
OCT Inf 1 año(SD)	133,59 (18,34)	125,35 (18,72)	115,13 (17,88)	120,25 (12,39)	0,003
EDSS basal (SD)	----	1,38 (0,88)	2,30 (1,01)	5,56 (0,54)	0,000
EDSS 1 año (SD)	----	1,35 (1,00)	2,07 (1,16)	5,64 (0,53)	0,000

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

A continuación, como siempre tras la realización de un test de ANOVA, se efectuó el post-hoc de Bonferroni para determinar entre qué grupos se dan dichas diferencias (Tabla 26).

Lo primero a destacar es que existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de todos los grupos (controles, CIS y EMRR) al compararlos con la edad del grupo de pacientes con EMPP ($p = 0,000$ en todos los casos), ya que estos sujetos eran sustancialmente más mayores que los sujetos de los otros grupos, entre los que no hubo diferencias significativas.

Al analizar los datos de la OCT media basal se observó una tendencia a que la diferencia alcanzase la significación estadística entre el grupo control y los pacientes CIS ($p=0,068$), que se convirtió en diferencia estadísticamente significativa entre los controles y los pacientes con EM ($p=0,000$, tanto para EMRR como para EMPP). Del mismo modo se hallaron diferencias significativas al comparar los pacientes CIS con los pacientes con EMRR ($p=0,016$) y EMPP ($p=0,030$). Por otro lado, donde no se obtuvieron diferencias fue al comparar entre sí ambos grupos de pacientes con esclerosis múltiple. En el espesor por cuadrantes en el momento basal se observó que en el cuadrante temporal no existían diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo, en los cuadrantes superior e inferior la significación estadística se alcanzó al realizar la comparación entre los sujetos del grupo control y los pacientes con EMRR ($p=0,008$ en cuadrante superior y $p=0,002$ en inferior) y con EMPP ($p=0,011$ en cuadrante superior y $p=0,043$ en inferior), y en el caso del cuadrante nasal se observan diferencias al comparar los controles con los pacientes con EMRR ($p=0,001$) y EMPP ($p=0,000$), pero también al comparar los pacientes CIS con los EMRR ($p=0,030$) y EMPP ($p=0,000$).

Al valorar los datos al año, se observó que en la OCT media anual existían diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de EMRR ($p=0,012$) y EMPP ($p=0,001$), y también entre el grupo CIS y el EMPP ($p=0,031$). Ni en el cuadrante temporal ni en el cuadrante superior se observaron diferencias significativas. En el cuadrante nasal todas las diferencias estadísticamente significativas observadas fueron al comparar los grupos con los pacientes con EMPP (controles vs EMPP, $p=0,001$; CIS vs EMPP, $p=0,004$; EMRR vs EMPP, $p=0,040$). Por otra parte, se halló una tendencia al comparar controles con CIS ($p=0,062$) en el cuadrante inferior, que alcanzó la significación si lo comparado en este cuadrante eran el grupo control con el grupo EM ($p=0,001$ en EMRR y $p=0,016$ en EMPP) y el grupo CIS con el grupo EMRR ($p=0,024$).

Analizando los datos relativos a la discapacidad, se observó que tanto en los valores basales como en los valores anuales existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CIS, EMRR y EMPP, ya que los sujetos control no tienen datos de esta variable.

Tabla 26: Resultados del post-análisis de Bonferroni entre los 4 grupos de pacientes (controles, CIS, EMRR y EMPP).

Variables	Grupos		p
Edad	Controles	CIS	0,115
		EM RR	0,316
		EM PP	0,000
	CIS	Controles	0,115
		EM RR	1,000
		EM PP	0,000
	EM RR	Controles	0,316
		CIS	1,000
		EM PP	0,000
	EM PP	Controles	0,000
		CIS	0,000
		EM RR	0,000
OCT media basal	Controles	CIS	0,068
		EM RR	0,000
		EM PP	0,000
	CIS	Controles	0,068
		EM RR	0,016
		EM PP	0,030
	EM RR	Controles	0,000
		CIS	0,016
		EM PP	1,000
	EM PP	Controles	0,000
		CIS	0,030
		EM RR	1,000
OCT SUP basal	Controles	CIS	0,152
		EM RR	0,008
		EM PP	0,011
	CIS	Controles	0,152
		EM RR	0,604
		EM PP	0,880
	EM RR	Controles	0,008
		CIS	0,604
		EM PP	1,000
	EM PP	Controles	0,011
		CIS	0,880
		EM RR	1,000

OCT INF basal	Controles	CIS	0,135
		EM RR	0,002
		EM PP	0,043
	CIS	Controles	0,135
		EM RR	0,082
		EM PP	1,000
	EM RR	Controles	0,002
		CIS	0,082
		EM PP	1,000
	EM PP	Controles	0,043
		CIS	1,000
		EM RR	1,000
OCT TEMP basal	Controles	CIS	0,242
		EM RR	0,087
		EM PP	0,145
	CIS	Controles	0,242
		EM RR	1,000
		EM PP	1,000
	EM RR	Controles	0,087
		CIS	1,000
		EM PP	1,000
	EM PP	Controles	0,145
		CIS	1,000
		EM RR	1,000
OCT NASAL basal	Controles	CIS	0,346
		EM RR	0,001
		EM PP	0,000
	CIS	Controles	0,346
		EM RR	0,030
		EM PP	0,000
	EM RR	Controles	0,001
		CIS	0,030
		EM PP	0,182
	EM PP	Controles	0,000
		CIS	0,000
		EM RR	0,182
OCT media 1 año	Controles	CIS	0,289
		EM RR	0,012
		EM PP	0,001
	CIS	Controles	0,289
		EM RR	0,169
		EM PP	0,031

	EM RR	Controles	0,012
		CIS	0,169
		EM PP	0,527
	EM PP	Controles	0,001
		CIS	0,031
		EM RR	0,527
OCT SUP 1 año	Controles	CIS	0,268
		EM RR	0,403
		EM PP	0,206
	CIS	Controles	0,268
		EM RR	0,561
		EM PP	0,387
	EM RR	Controles	0,403
		CIS	0,561
		EM PP	0,745
	EM PP	Controles	0,206
		CIS	0,387
		EM RR	0,745
OCT INF 1 año	Controles	CIS	0,062
		EM RR	0,001
		EM PP	0,016
	CIS	Controles	0,062
		EM RR	0,024
		EM PP	0,321
	EM RR	Controles	0,001
		CIS	0,024
		EM PP	0,262
	EM PP	Controles	0,016
		CIS	0,321
		EM RR	0,262
OCT TEMP 1 año	Controles	CIS	0,208
		EM RR	0,359
		EM PP	0,113
	CIS	Controles	0,208
		EM RR	0,844
		EM PP	0,785
	EM RR	Controles	0,359
		CIS	0,844
		EM PP	0,645
	EM PP	Controles	0,113
		CIS	0,785
		EM RR	0,645

OCT NASAL 1 año	Controles	CIS	0,888
		EM RR	0,275
		EM PP	0,001
	CIS	Controles	0,888
		EM RR	0,299
		EM PP	0,004
	EM RR	Controles	0,275
		CIS	0,299
		EM PP	0,040
	EM PP	Controles	0,001
		CIS	0,004
		EM RR	0,040
EDSS basal	Controles	CIS	---
		EM RR	---
		EM PP	---
	CIS	Controles	---
		EM RR	0,000
		EM PP	0,000
	EM RR	Controles	---
		CIS	0,000
		EM PP	0,000
	EM PP	Controles	---
		CIS	0,000
		EM RR	0,000
EDSS 1 año	Controles	CIS	---
		EM RR	---
		EM PP	---
	CIS	Controles	---
		EM RR	0,014
		EM PP	0,000
	EM RR	Controles	---
		CIS	0,014
		EM PP	0,000
	EM PP	Controles	---
		CIS	0,000
		EM RR	0,000

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

En la tabla 27 se exponen los datos descriptivos de las variables mediante el test de ANOVA entre los tres grupos resultantes teniendo en cuenta por un lado los ojos de pacientes CIS y con EM que han sido afectados por una neuritis (NOR +), por otro lado los de pacientes CIS y EM que no han presentado (NOR -) y por otro los ojos de los controles.

Lo primero a analizar fue la edad de los diferentes grupos: 34,56 años para los que presentan neuritis (NOR+); 36,85 años para los que no (NOR-); y 36,75 años para el grupo control, no encontrando diferencias significativas entre ellos ($p=0,654$).

El menor espesor medio de la CFNR es hallado para el grupo NOR+ ($93,48\mu$), seguido del grupo NOR- ($99,06\mu$), y por último el grupo control ($107,64\mu$), siendo las diferencias entre los grupos estadísticamente significativas ($p=0,000$). En el espesor de los cuadrantes, se observó que tanto en el cuadrante temporal, como en el superior como en el inferior el orden según grosor (de menor a mayor) es el mismo que en el caso del valor medio; es decir, menor espesor en los NOR+, después NOR- y después controles. Sin embargo, así como en el cuadrante temporal e inferior las diferencias alcanzaron la significación estadística ($p=0,000$ y $p=0,005$), en el superior lo que se apreció fue una tendencia ($p=0,059$). Por otro lado, en el cuadrante nasal, se altera un poco el orden, siendo el grosor más fino en los NOR-, seguidos de los NOR + y después de los controles; alcanzando igualmente la significación estadística ($p=0,015$).

En cuanto a los valores anuales, se observó que el orden de menor a mayor espesor de la CFNR tanto el valor medio como por cuadrantes coincidía con el de los valores basales. Las diferencias halladas en comparación con los valores basales fueron que en el cuadrante superior en el momento basal existía una tendencia a la significación que en el valor anual había desaparecido ($p=0,232$), así como también había desaparecido al año la significación existente en el cuadrante nasal basal ($p=0,015$ vs $p=0,422$). El resto de valores alcanzaron la significación estadística en el momento basal y la mantuvieron al año.

Las diferencias en las escalas de discapacidad tanto basales y como al año entre los que presentaron neuritis y los que no la presentaron (ya que los controles no tienen este parámetro) alcanzaron la significación estadística en ambos casos, $p=0,021$ y $p=0,007$, respectivamente.

Tabla 27: Test de ANOVA para hallar diferencias en función de la presencia de neuritis óptica en pacientes CIS+EM, y controles.

Variables	NOR +	NOR -	Controles	p
Edad (SD)	34,56 (7,66)	36,85 (9,67)	36,75 (7,94)	0,654
OCT media basal (SD)	93,48 (15,49)	99,06 (10,22)	107,64 (10,63)	0,000
OCT Temp basal (SD)	55,93 (15,97)	69,58 (13,57)	72,37 (10,86)	0,000
OCT Sup basal (SD)	120,56 (20,37)	122,31 (18,07)	131,62 (13,25)	<i>0,059</i>
OCT Nasal basal (SD)	80,31 (24,74)	78,27 (17,46)	91,50 (19,19)	0,015
OCT Inf basal (SD)	117,00 (22,42)	126,08 (15,23)	135,00 (17,78)	0,005
OCT media 1 año (SD)	90,68 (15,23)	97,37 (11,90)	102,26 (9,40)	0,018
OCT Temp 1 año (SD)	54,20 (18,13)	67,14 (13,12)	68,86 (8,49)	0,002
OCT Sup 1 año (SD)	115,20 (19,24)	123,04 (17,92)	124,13 (12,09)	0,232
OCT Nasal 1 año (SD)	80,06 (18,83)	77,43 (17,14)	82,63 (12,65)	0,422
OCT Inf 1 año (SD)	110,00 (20,73)	123,12 (16,43)	133,59 (18,34)	0,000
EDSS basal	1,84 (0,88)	2,59 (1,87)		0,021
EDSS 1 año	1,53 (0,90)	2,49 (1,94)		0,007

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

Tras realizar el test de ANOVA, se efectúa el post-análisis de Bonferroni para detallar entre qué grupos se producen las diferencias (ver tabla 28).

En situación basal, tanto el espesor medio de la OCT, como el espesor en los cuadrantes superior e inferior, mostraron diferencias que alcanzaron la significación estadística al comparar a los controles tanto con los que presentaron neuritis óptica (NOR+) como con los que no la presentaron (NOR-). Sin embargo, al analizar los otros dos cuadrantes, se obtuvieron resultados diferentes. En el cuadrante temporal se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los NOR+ ($p=0,001$), así como también entre los NOR+ y los NOR- ($p=0,001$); y sin embargo, en el cuadrante nasal la significación se obtuvo al comparar a los controles con los NOR- ($p=0,002$).

Estudiando los parámetros al año, se observa que los resultados obtenidos en situación basal cambian. En el espesor medio, las diferencias estadísticamente significativas se obtuvieron al comparar al grupo NOR+ con los otros dos grupos, es decir, NOR+ frente a controles ($p=0,016$) y NOR+ frente a NOR- ($p=0,037$). Lo mismo ocurre al analizar el cuadrante temporal, NOR+ frente a controles ($p=0,009$) y NOR+ frente a NOR- ($p=0,001$). En el cuadrante superior sin embargo, solo se halló una tendencia ($p=0,060$) al comparar los grupos NOR+ y NOR-. En los dos cuadrantes que quedan, es decir, el nasal y el inferior, se observaron situaciones completamente opuestas. Mientras que en el nasal no se alcanzó la significación estadística entre ningún grupo ni siquiera cierta tendencia, en el inferior si se alcanzó la significación estadística al comparar todos los grupos; controles frente a NOR+ ($p=0,001$), controles frente a NOR- ($p=0,013$) y NOR+ frente a NOR- ($p=0,008$).

Tabla 28: Test post-hoc de Bonferroni para concretar entre qué grupos se dan las diferencias en función de la presencia de neuritis óptica en pacientes CIS+EM, y controles.

Variables	Grupos		p
OCT media basal	Controles	NOR +	0,001
		NOR-	0,001
	NOR +	Controles	0,001
		NOR-	0,186
	NOR-	Controles	0,001
		NOR +	0,186
OCT SUP basal	Controles	NOR +	0,044
		NOR-	0,023
	NOR +	Controles	0,044
		NOR-	0,732
	NOR-	Controles	0,023
		NOR +	0,732
OCT INF basal	Controles	NOR +	0,012
		NOR-	0,019
	NOR +	Controles	0,012
		NOR-	0,053
	NOR-	Controles	0,019
		NOR +	0,053
OCT TEMP basal	Controles	NOR +	0,001
		NOR-	0,363
	NOR +	Controles	0,001
		NOR-	0,001
	NOR-	Controles	0,363
		NOR +	0,001

OCT NASAL basal	Controles	NOR +	0,116
		NOR-	0,002
	NOR +	Controles	0,116
		NOR-	0,698
	NOR-	Controles	0,002
		NOR +	0,698
OCT media 1 año	Controles	NOR +	0,016
		NOR-	0,081
	NOR +	Controles	0,016
		NOR-	0,037
	NOR-	Controles	0,081
		NOR +	0,037
OCT SUP 1 año	Controles	NOR +	0,091
		NOR-	0,745
	NOR +	Controles	0,091
		NOR-	<i>0,060</i>
	NOR-	Controles	0,745
		NOR +	<i>0,060</i>
OCT INF 1 año	Controles	NOR +	0,001
		NOR-	0,013
	NOR +	Controles	0,001
		NOR-	0,008
	NOR-	Controles	0,013
		NOR +	0,008
OCT TEMP 1 año	Controles	NOR +	0,009
		NOR-	0,474
	NOR +	Controles	0,009
		NOR-	0,001
	NOR-	Controles	0,474
		NOR +	0,001
OCT NASAL 1 año	Controles	NOR +	0,311
		NOR-	0,192
	NOR +	Controles	0,311
		NOR-	0,597
	NOR-	Controles	0,192
		NOR +	0,597

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$ y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

Ahora se estudian las posibles correlaciones existentes entre el grado de discapacidad medido mediante la escala de EDSS y los valores del espesor de la CFNR tanto la media como por cuadrantes, basal y al año, medidos mediante OCT corregidas las variables por edad, sexo y presencia de neuritis (ver tabla 29).

Tanto la OCT media basal como la OCT media al año mostraron una correlación directa y estadísticamente significativa con todos los parámetros de OCT, tanto espesores medios como espesores por cuadrantes, y tanto en situación basal como al año. No mostraron, sin embargo, correlación con los parámetros de discapacidad (EDSS basal ni al año).

Se analizan ahora las posibles correlaciones de los diferentes cuadrantes en el momento inicial. El cuadrante temporal se correlacionó directa y significativamente con los espesores medio basal y al año y con todos los demás cuadrantes basales y al año excepto con el cuadrante inferior basal y el nasal basal, como tampoco con la EDSS basal ni al año. El cuadrante superior basal por su parte, no se correlacionó ni con los datos de discapacidad (EDSS basal y al año) ni con los cuadrantes inferior basal ni nasal al año, pero sí con el resto de parámetros de OCT tanto basales como al año de manera directa y significativa. El cuadrante nasal basal lo hizo con todos los cuadrantes y con la OCT media, basal y al año, excepto con el temporal que no lo hizo ni en situación basal ni al año como tampoco con la EDSS. Por último, el cuadrante inferior basal solo se correlacionó con él mismo al año, con el espesor medio basal y al año y con el cuadrante nasal basal y al año.

Centrando el análisis en los parámetros anuales se aprecia que los datos del cuadrante temporal anual se correlacionaron de manera directa y significativa con el resto de cuadrantes basales y anuales excepto con el inferior basal y nasal basal, como tampoco con los valores de discapacidad ni basales ni al año. Por su parte el cuadrante superior al año se correlacionó con todos los demás cuadrantes basales y anuales excepto con el inferior basal y con la escala EDSS. Lo mismo ocurrió con el cuadrante nasal anual que correlacionó con el resto de cuadrantes basales y anuales excepto con el superior basal y los datos de discapacidad. Por último, el cuadrante inferior anual se correlacionó de manera directa y significativa con todos los demás cuadrantes basales y anuales, sólo no lo hizo con los valores de la escalada de discapacidad EDSS.

De todo lo anterior, se confirma que los parámetros de discapacidad obtenidos en la escala EDSS se correlacionaron solo entre ellos, y no con los espesores obtenidos de la CFNR.

Tabla 29: Correlaciones entra las diferentes variables controladas por edad, sexo y presencia de NOR.

Variables controladas por edad, sexo, NOR		OCT media basal	OCT Sup Basal	OCT Inf Basal	OCT Temp Basal	OCT Nasal Basal	OCT media al año	OCT Sup año	OCT Inf año	OCT Temp año	OCT Nasal año	EDSS basal	EDSS al año
OCT media basal	Correlación	1,000	0,742	0,669	0,543	0,716	0,831	0,714	0,673	0,567	0,704	-0,079	-0,181
	p		0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,644	0,285
OCT media al año	Correlación	0,831	0,627	0,476	0,679	0,464	1,000	0,804	0,785	0,811	0,829	-0,154	-0,178
	p	0,000	0,000	0,003	0,000	0,004		0,000	0,000	0,000	0,000	0,363	0,293
OCT Temp Basal	Correlación	0,543	0,426	0,206	1,000	-0,064	0,679	0,567	0,388	0,815	0,454	-0,132	-0,084
	p	0,000	0,009	0,220		0,706	0,000	0,000	0,018	0,000	0,005	0,438	0,620
OCT Sup Basal	Correlación	0,742	1,000	0,153	0,426	0,367	0,627	0,855	0,328	0,488	0,296	-0,029	-0,111
	p	0,000		0,367	0,009	0,025	0,000	0,000	0,047	0,002	0,076	0,865	0,512
OCT Nasal Basal	Correlación	0,716	0,367	0,498	-0,064	1,000	0,464	0,338	0,394	0,103	0,628	-0,011	-0,049
	p	0,000	0,025	0,002	0,706		0,004	0,041	0,016	0,543	0,000	0,950	0,772
OCT Inf Basal	Correlación	0,669	0,153	1,000	0,206	0,498	0,476	0,131	0,746	0,166	0,503	-0,059	-0,271
	p	0,000	0,367		0,220	0,002	0,003	0,439	0,000	0,327	0,002	0,730	0,104
OCT Temp 1 año	Correlación	0,567	0,488	0,166	0,815	0,103	0,811	0,629	0,506	1,000	0,534	-0,256	-0,174
	p	0,000	0,002	0,327	0,000	0,543	0,000	0,000	0,001		0,001	0,126	0,304
OCT Sup 1 año	Correlación	0,714	0,855	0,131	0,567	0,338	0,804	1,000	0,411	0,629	0,500	-0,084	-0,037
	p	0,000	0,000	0,429	0,000	0,041	0,000		0,011	0,000	0,002	0,619	0,827
OCT Nasal 1 año	Correlación	0,704	0,296	0,503	0,454	0,628	0,829	0,500	0,641	0,534	1,000	-0,094	-0,111
	p	0,000	0,076	0,002	0,005	0,000	0,000	0,002	0,000	0,001		0,580	0,512
OCT Inf 1 año	Correlación	0,673	0,328	0,746	0,388	0,394	0,785	0,411	1,000	0,506	0,641	-0,101	-0,280
	p	0,000	0,047	0,000	0,018	0,016	0,000	0,011		0,001	0,000	0,553	0,093
EDSS basal	Correlación	-0,079	-0,029	-0,059	-0,132	-0,011	-0,154	-0,084	-0,101	-0,256	-0,094	1,000	0,750
	p	0,644	0,865	0,730	0,438	0,950	0,363	0,619	0,553	0,126	0,580		0,000
EDSS al año	Correlación	-0,181	-0,111	-0,271	-0,084	-0,049	-0,178	-0,037	-0,280	-0,174	-0,111	0,750	1,000
	p	0,285	0,512	0,104	0,620	0,772	0,293	0,827	0,093	0,304	0,512	0,000	

Se remarcan en cursiva y negrita aquellos valores que alcanzan la significación estadística, $p < 0,05$, y en cursiva las tendencias $p < 0,07$.

7. GRÁFICOS

Gráfico 1: Diagrama de barras que muestra el porcentaje de cambio al año en el grosor medio de la CFNR y de los potenciales visuales evocados de los ojos de pacientes CIS con neuritis y los ojos sin neuritis de los pacientes CIS.

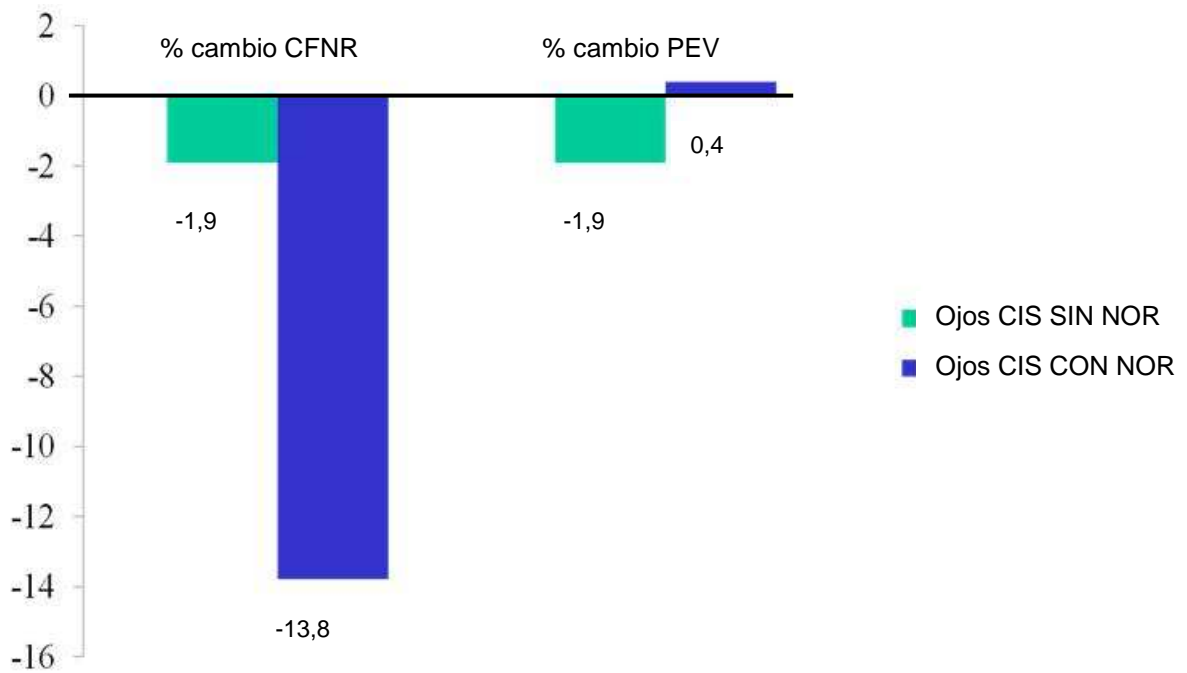


Gráfico 2: Diferencias en la CFNR entre ojos de pacientes CIS con neuritis óptica (NOR), sin ella, y ojos de controles sanos en situación basal.

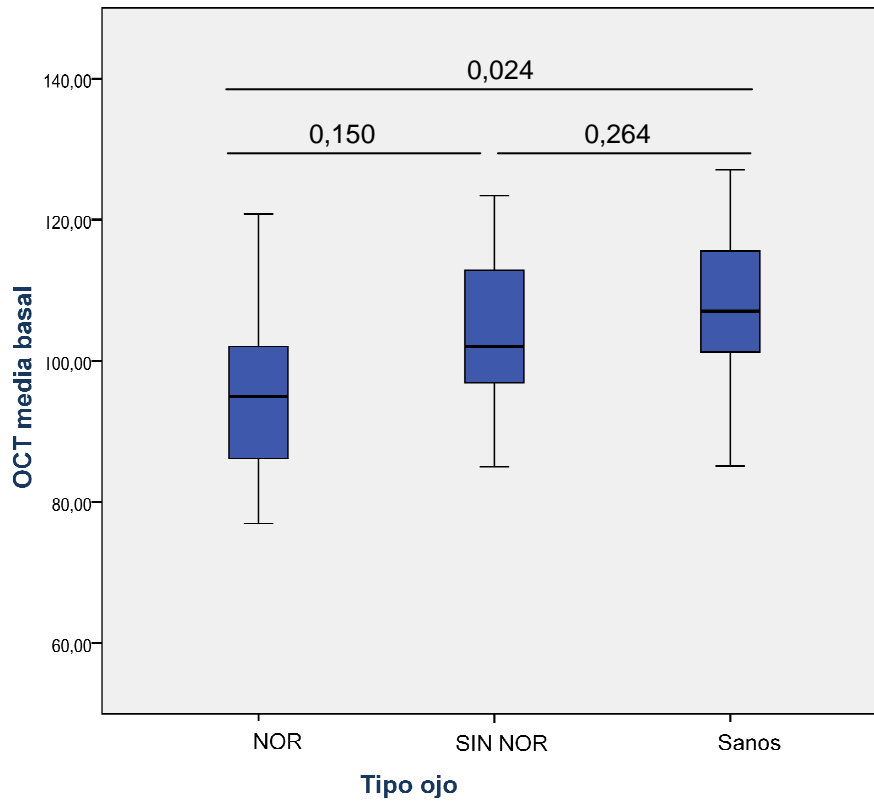


Gráfico 3: Diferencias en la CFNR entre ojos de pacientes CIS con neuritis óptica (NOR), sin ella, y ojos de controles sanos al año.

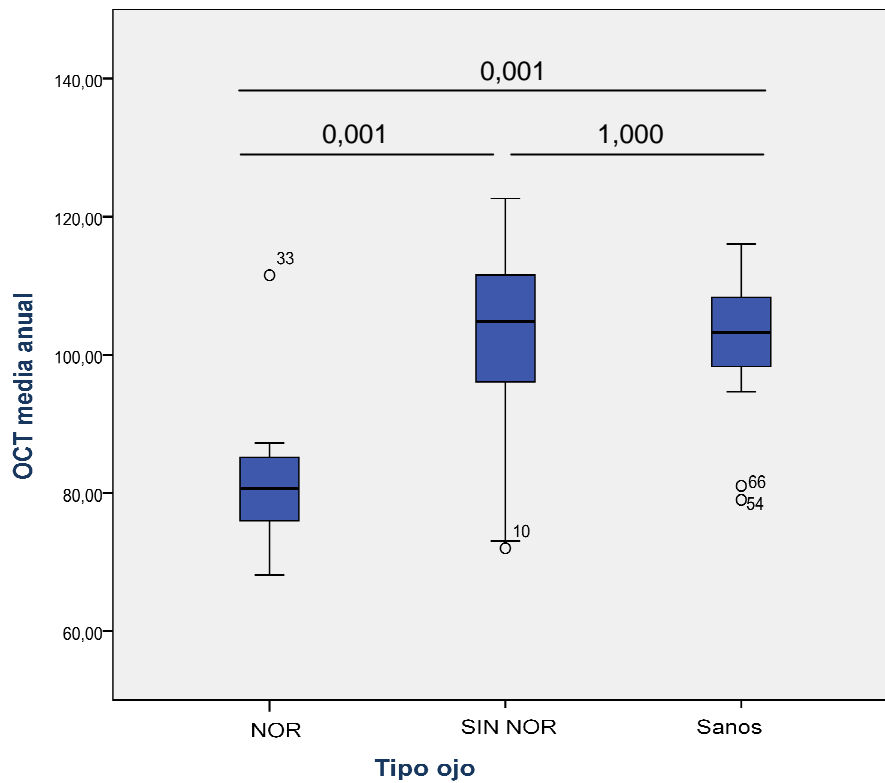


Gráfico 4: Diagrama de dispersión de puntos que muestra la correlación entre el espesor medio de la CFNR mediante OCT y los potenciales visuales evocados en situación basal.

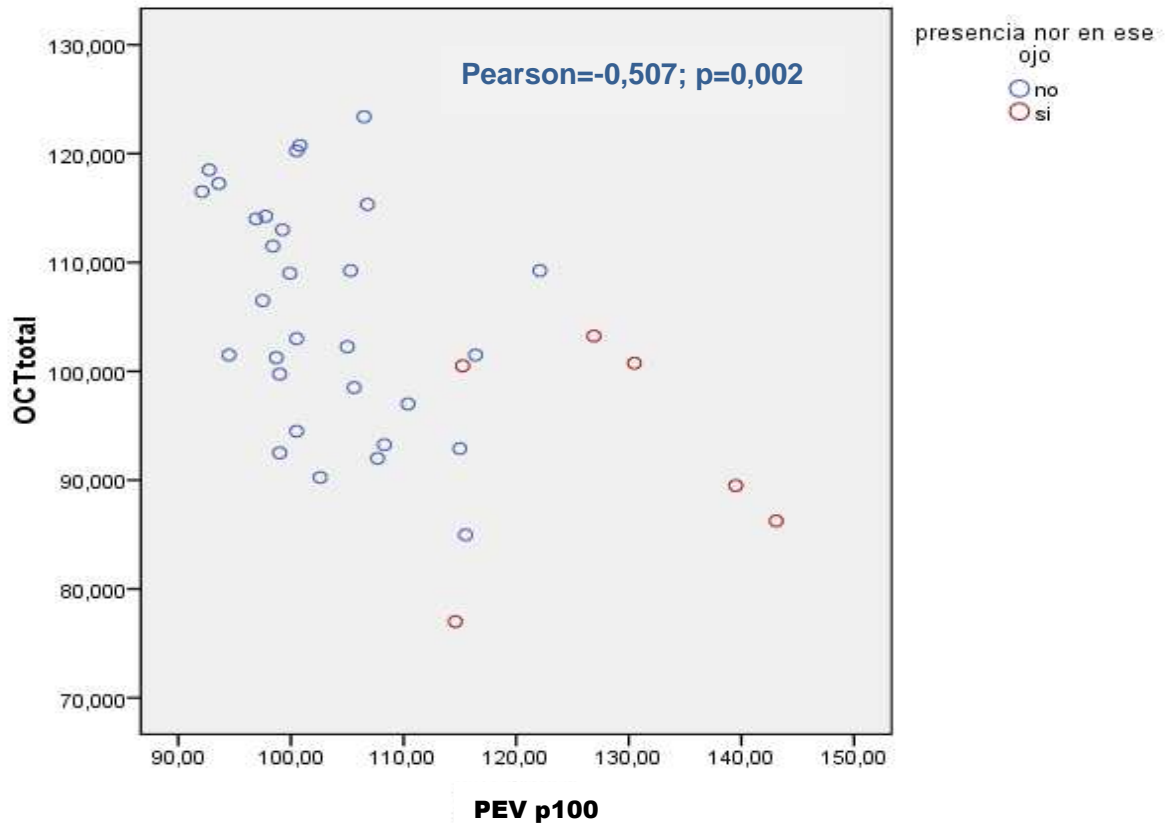


Gráfico 5: Diagrama de dispersión de puntos que muestra la correlación entre el espesor medio de la CFNR mediante OCT al basal y el volumen de sustancia gris.

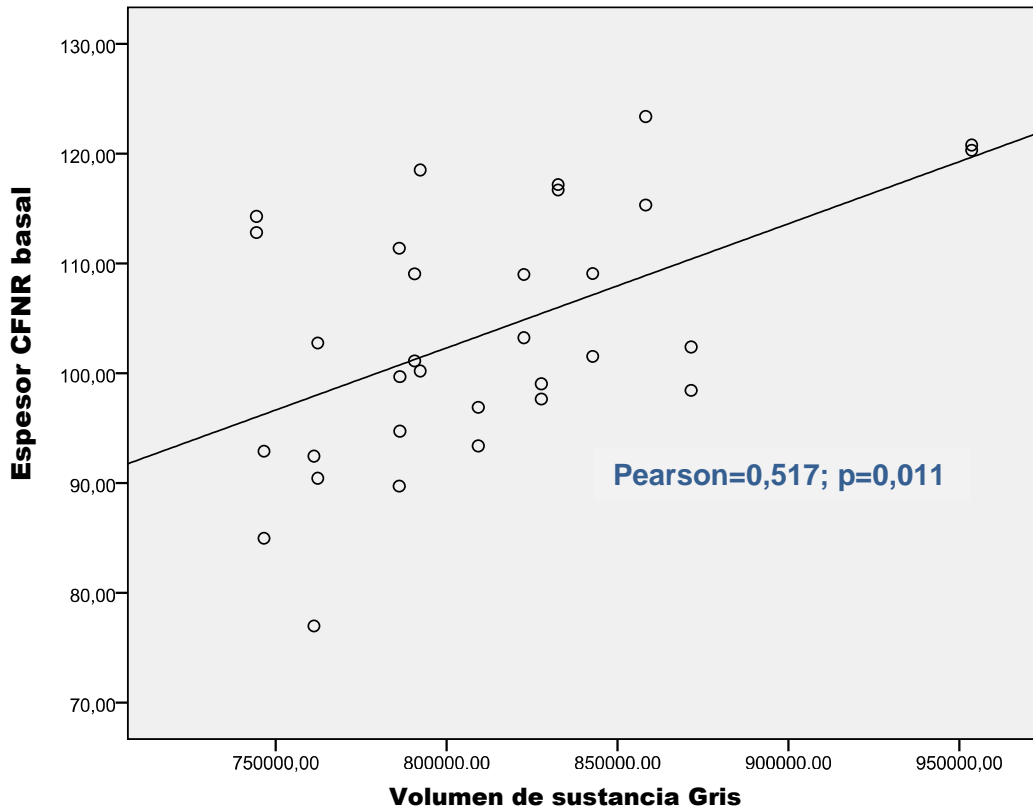


Gráfico 6: Diagrama de dispersión de puntos que muestra la correlación entre el espesor medio de la CFNR mediante OCT al año y el volumen de sustancia gris.

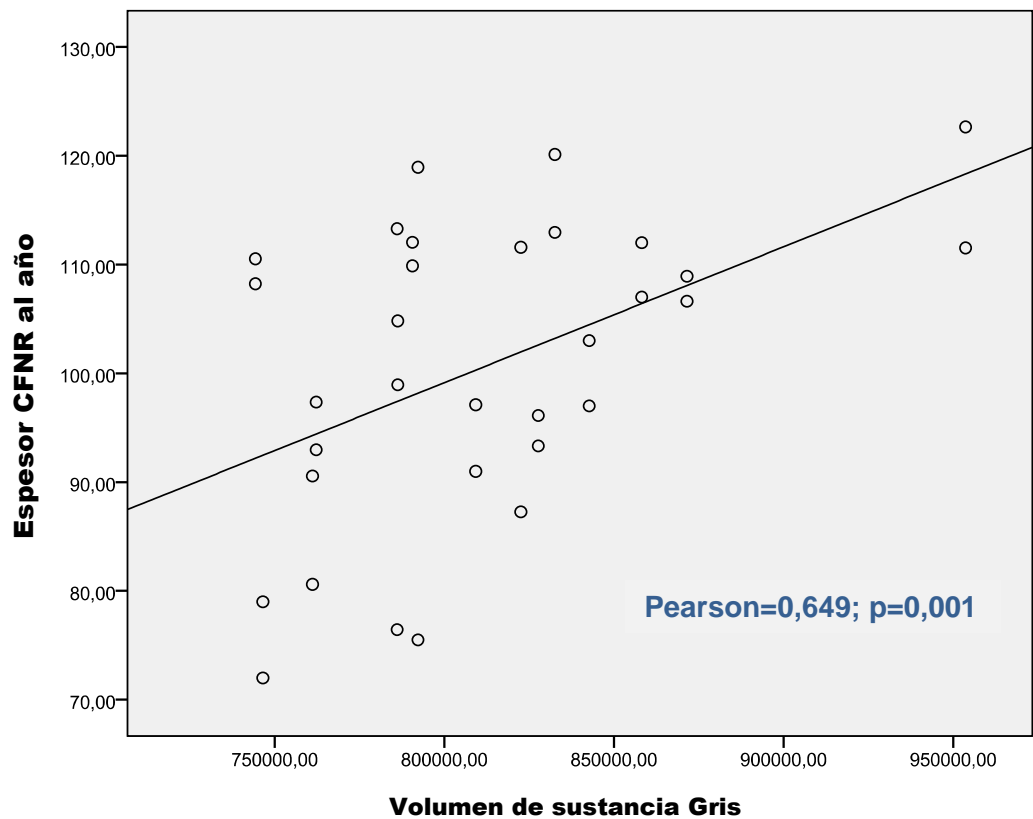


Gráfico 7: Diferencias en el espesor medio de la CFNR entre ojos de pacientes CIS, pacientes con EMRR, EMPP y sujetos control en situación basal.

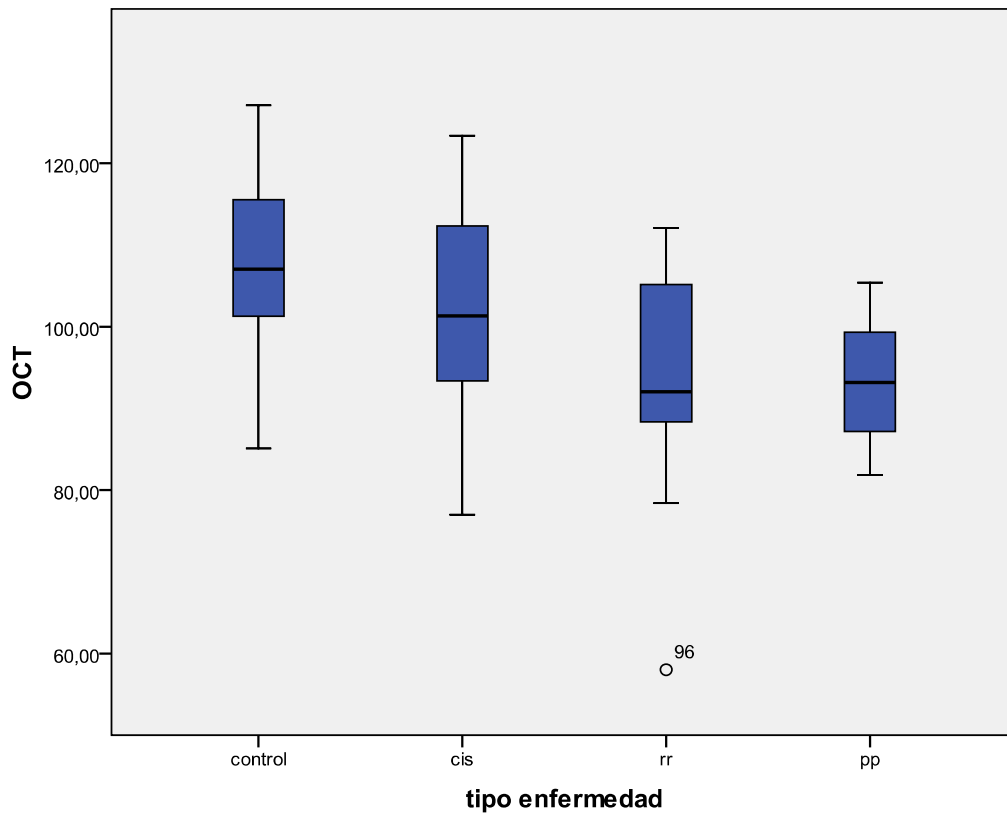
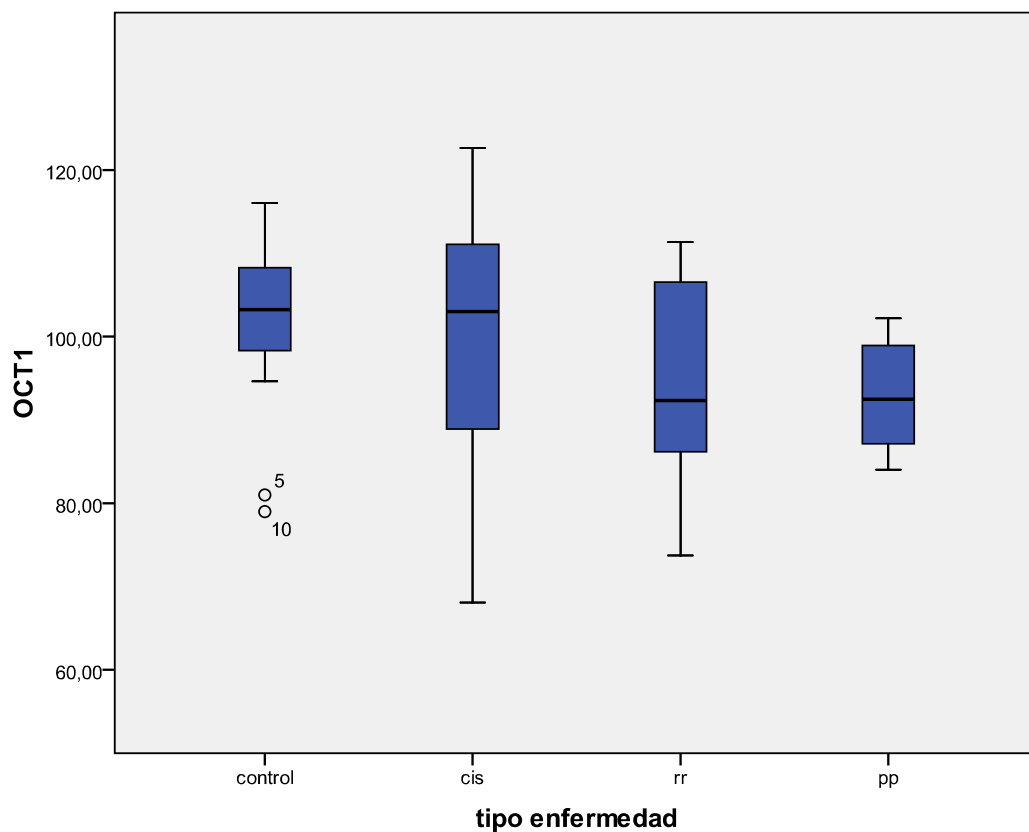


Gráfico 8: Diferencias en el espesor medio de la CFNR entre ojos de pacientes CIS, pacientes con EMRR, EMPP y sujetos control al año.



8. DISCUSIÓN

8.1. PACIENTES CIS Y CONTROLES SANOS

En el presente estudio no se hayan diferencias significativas en el grosor de CFNR medido mediante OCT entre el conjunto de pacientes con un primer brote de enfermedad desmielinizante (forma precoz de esclerosis múltiple) y controles sanos, aunque considerando por separado los ojos que han sufrido una neuritis óptica podemos apreciar cómo éstos tienen un menor grosor de CFNR, y la disminución del grosor al cabo de un año es significativamente mayor en estos ojos.

Considerando los pacientes CIS en global, es decir, sin catalogarlos en función de que hayan presentado o no una neuritis óptica, a nivel basal no se encuentran diferencias en cuanto a la agudeza visual pero sí a nivel de campimetría, aunque al año sí que se observa una menor agudeza visual en los pacientes CIS manteniendo leves diferencias en el defecto del campo visual (menores que al inicio). Este hecho puede ser debido a que al tratarse de sujetos CIS estamos englobando a aquellos que han sufrido neuritis óptica en un ojo pudiendo presentar una AV más baja en dicho ojo pero no en el adelfo, como a los que no presentaron NOR, realizándose la media, con lo que a pesar de mostrar una leve disminución de la AV en estos pacientes ésta no llega a ser significativa. Otro hecho a tener en cuenta es que la toma de la agudeza visual basal, se realiza en el tercer mes del inicio del cuadro, y estudios previos²¹⁷ han demostrado que se produce una mejora de la agudeza visual durante el primer mes después de haber padecido una neuritis óptica, por lo que al tercer mes apenas mostrarían alteraciones; mientras que la toma de la AV al año podría verse influenciada por la aparición a lo largo del año de nuevos brotes de neuritis óptica que hayan dejado una secuela visual. Por otra parte, los defectos, generalmente difusos, que se hallan en el campo visual en el momento basal de estos pacientes con neuritis ópticas, en torno a un 55% se recuperaran en el primer año^{218,219}. El espesor de la CFNR basal y al año en valores medios y por cuadrantes es discretamente menor en los pacientes CIS que en controles sanos, sin que se alcance la significación estadística, lo que puede deberse a que en estadios tan precoces de la esclerosis múltiple, la OCT no tenga la suficiente sensibilidad para detectar la pérdida axonal, como ha sido descrito en un estudio prospectivo realizado a 6 meses²²⁰ en los que tampoco hallaron diferencias en el espesor de la CFNR entre pacientes CIS (sin tener en cuenta la presencia de NOR) y controles sanos, ni en el espesor macular entre ambos grupos²¹⁷. Tampoco pudieron demostrar que los resultados de la OCT pudieran predecir qué pacientes presentan un riesgo mayor de conversión a EM; si bien 6 meses es un periodo de tiempo de seguimiento muy corto, estos resultados concuerdan con los mostrados por Costello et al. en un estudio realizado a dos años²²¹.

En cuanto a los datos de volumetría cerebral realizada en la resonancia magnética de 3 teslas, tanto el volumen de sustancia gris como blanca es menor en los CIS, alcanzando diferencias significativas tan solo para la sustancia blanca; ya que se sabe por diferentes estudios^{222,223} que la inflamación de la sustancia blanca, por transección axonal, lleva a la pérdida neuronal y consecuente atrofia cortical. Sin embargo, existiría un segundo mecanismo causante de atrofia que sería independiente de la inflamación y desmielinización de la sustancia blanca; ya que se ha observado diferentes grados de atrofia, incluso en estadios precoces, en presencia de escasa o nula inflamación²²⁴⁻²²⁶.

Al dividir al conjunto de los **pacientes** CIS en dos subgrupos en función de que hayan presentado o no una neuritis óptica se observa que los pacientes con NOR tienen con menor frecuencia lesiones características en la RM, bandas oligoclonales de IgG y de IgM en el LCR, sin que estas diferencias sean significativas, y en un año ningún paciente CIS iniciado con una NOR ha tenido un segundo brote. Este dato apoya el mejor pronóstico que tiene la NOR como síntoma inicial de esclerosis múltiple, hecho que se demostró ya en el año 2005 en dos estudios sobre la relación y posible evolución a EM de pacientes con una primera manifestación sugestiva de enfermedad desmielinizante (CIS), y donde también se establecieron factores de riesgo y pronósticos para dicha conversión^{1,3,227}. Además diversos estudios realizados en la década de los 90 muestran porcentajes similares a los nuestros en cuanto a la positividad de los pruebas paraclínicas (bandas oligoclonales en LCR y lesiones en RM)¹⁶⁻²⁰. La agudeza visual es significativamente más baja en los pacientes CIS con NOR, sin que haya ninguna diferencia entre CIS sin NOR y controles, mientras que a nivel de la campimetría también los CIS con NOR presentan una mayor alteración de forma significativa sobre todo en el momento basal, ya que al año recuperan parte del defecto. La campimetría representa un método subjetivo de medir la función visual que requiere la atención y colaboración por parte del paciente. Los campos visuales normalmente mejoran tras un primer episodio de neuritis óptica hasta valores normales o cerca de la normalidad. Por su parte, la OCT a menudo revela daño axonal permanente subclínico que no se refleja en exploraciones subjetivas. EL 60% de los pacientes con CV normales tienen medidas anormales de la CFNR en la OCT a los 6 meses¹⁶⁵. Hay que tener en cuenta que algunos pacientes presentan pérdida visual con un espesor normal de la CFNR, mientras que otros pacientes que muestran una disminución de la CFNR pueden no presentar alteración visual severa si la pérdida de fibras no afecta al haz papilo-macular. Además muchos pacientes con pérdida visual se adaptan con el tiempo a sus escotomas, mejorando su función visual al aprender a manejar sus limitaciones.

Los CIS sin NOR muestran discretamente peores valores que los controles sanos sin alcanzar la significación estadística, lo que puede significar una sutil alteración presente ya en estos pacientes pero que no detectamos con suficiente sensibilidad en las pruebas funcionales como ya ha sido demostrado por estudios previos^{150,165}. El análisis del espesor de la CFNR tanto en su valor promedio como por cuadrantes nos muestra que el orden respecto al grosor de la CFNR entre los grupos sería CIS con NOR < CIS sin NOR < Controles, sin que las diferencias alcancen la significación estadística salvo en los valores anuales por cuadrantes al comparar los CIS con NOR con los otros dos grupos. Hay que tener en cuenta que se están analizando pacientes en conjunto y no ojos sueltos, por lo que los valores en el caso del grupo de pacientes CIS con NOR es el resultado de la media entre el ojo afecto de neuritis y el adelfo “sano”, más similar teóricamente este último a los ojos de los sujetos del grupo CIS sin NOR, de ahí probablemente la existencia de diferencias pero que no alcanzan la significación estadística. Sin embargo, existen diferencias también entre el grupo CIS sin NOR y los controles, hecho que avalan estudios previos a largo plazo sobre el efecto de la neuritis óptica en el daño axonal progresivo de pacientes con EM, ya que se observa que la NOR no es un factor de riesgo para un aumento del daño crónico en los pacientes con EM sin recaídas oftálmicas. La pérdida de la CFNR causada por la degeneración progresiva asociada con la enfermedad^{228,229}. En el caso de los potenciales evocados visuales (PEV) y de la puntuación en la escala de discapacidad EDSS sólo comparamos los valores entre los dos grupos de pacientes CIS, los que presentan NOR y los que no, observando una mayor latencia no significativa en los PEV, dato esperable porque se incluyen todos los ojos con NOR en el mismo grupo, sin que se observen diferencias a nivel de la discapacidad. Respecto a los datos volumétricos en resonancia magnética, no se observan diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Para completar el análisis, consideramos por separado los **ojos** con neuritis óptica dado que las características clínicas de los ojos adelfos de los pacientes CIS con NOR son comparables a los ojos de los pacientes CIS sin NOR. En este análisis, al clasificar por ojos y en función de la afectación por una NOR, se observan datos clínicos esperables, las diferencias se hacen más evidentes, como la peor agudeza visual en los ojos con NOR, y un mayor defecto medio del campo visual que alcanza la significación estadística tanto en el momento basal como al año²¹⁷⁻²¹⁹. Estas diferencias alcanzan la significación estadística en la comparación de los ojos con NOR frente a los otros dos grupos (ojos CIS sin NOR y ojos sanos, que muestran características muy similares). Estos datos son similares a los hallados en el estudio realizado en 2011 por Sakai et al.²³⁰ en el que analizaban parámetros funcionales de visión (como son la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, y los potenciales visuales evocados) y parámetros estructurales (como la CFNR mediante OCT) en pacientes con EM en función de la presencia de NOR y sujetos sanos. Obtuvieron peores valores tanto funcionales como anatómicos en los ojos que habían padecido una neuritis óptica, seguidos de los ojos de los pacientes con EM que no la habían padecido, seguidos de los controles sanos. Además en ese estudio²³⁰ encuentran una correlación entre la pérdida de 7 ó más letras en la AV y/o 1.5 líneas en la prueba de sensibilidad al contraste con un adelgazamiento de la CFNR de

4.5 μ , datos que coinciden con un estudio previo realizado en 2008 por Costello y colaboradores²⁷. En el estudio de Henderson y colaboradores²³¹ realizado sobre el espesor de la CFNR de 23 pacientes con neuritis óptica unilateral aislada en el momento inicial y a los 3,6,12 y 18 meses obtuvieron primero un engrosamiento de dicha capa debido al fenómeno inflamatorio y a partir de 1.6 meses empezaba el adelgazamiento más marcado en los ojos afectados de neuritis que en los adelfos. Este adelgazamiento es más acentuado si los ojos afectados de neuritis no recuperaban su capacidad visual previa.

Respecto a los valores obtenidos con la OCT, a nivel basal el grosor medio de la CFNR es significativamente menor en los ojos con NOR que en los ojos de controles sanos. Al cabo de un año estas diferencias se acentúan y se hacen significativas tanto frente a los ojos CIS sin NOR y como a los ojos sanos, pues hay una mayor disminución del grosor de CFNR en los ojos con NOR que en los otros dos grupos. En todos los grupos se aprecia un menor espesor medio de la CFNR al cabo de un año, pérdida en parte fisiológica como ha sido descrita en estudios^{170,171} sobre el efecto de la edad en la CFNR medida mediante OCT, siendo el cuadrante más afectado el superior; de ahí que se haga imprescindible la comparación con un grupo control. La pérdida axonal causada por la enfermedad afecta difusamente toda la CFNR siendo el cuadrante temporal el más afectado y pudiéndose detectar esta afectación tan pronto como transcurridos dos meses después del evento comparado con el ojo adelfo y con sujetos sanos^{27,239,240}. Varios estudios^{162,164,239} han demostrado que el espesor del cuadrante temporal decrece entre un 25-34%, lo que refleja una afectación del haz papilo-macular que recoge información de la fovea, principal responsable de la función visual detallada y del color. En el presente trabajo la mayor diferencia tanto a nivel basal como al año se aprecia en el cuadrante temporal, como ya hemos comentado y ya ha sido descrito previamente en diferentes estudios^{150,182}, y que no coincide con el cuadrante más afectado por el paso del tiempo^{170,171} ni por el glaucoma^{132-135,140} que suele ser el inferior, seguido del superior. A nivel de los potenciales evocados, también los ojos con NOR muestran una mayor latencia que los ojos CIS sin NOR, esta diferencia se mantiene similar al año, puesto que no se produce ningún cambio significativo en las latencias de PEV realizadas a los 3 meses y al año del evento. Considerando estos dos hallazgos, la disminución del grosor de CFNR (reflejo de daño axonal) a lo largo de un año tras sufrir una neuritis óptica junto a la estabilización de los valores de las latencias de PEV (reflejo del grado de desmielinización del nervio óptico), podemos inferir que existe una pérdida de axones progresiva tras un único evento inflamatorio desmielinizante, sin que se hayan producido nuevos episodios desmielinizantes en el nervio óptico²³²⁻²³⁵. Estos hallazgos son los que han provocado un giro en el enfoque de la patogenia de la Esclerosis Múltiple; ya que durante mucho tiempo se consideró a la desmielinización como el sustrato fundamental. Sin embargo, se ha demostrado mediante diversos estudios^{167-169,175-177} que también existía pérdida axonal en la CFNR en pacientes con EM que nunca habían presentado un episodio de neuritis óptica o en los que no se producían nuevos episodios de NOR, viendo la existencia e importancia de un daño axonal progresivo, ya desde fases precoces, que sería la causa de los déficits neurológicos que marcan el grado de

discapacidad. Finalmente, la volumetría realizada por RM en el momento basal no mostró diferencias significativas en el volumen de sustancia gris ni de sustancia blanca cerebral, aunque sí hay mayor volumen de sustancia blanca cerebral en los controles sanos como han demostrado estudios previos^{222,223,236}, ya que las lesiones desmielinizantes que presentan los pacientes con EM, independientemente de haber sufrido episodios de NOR, predominan en la sustancia blanca, por lo que el volumen “sano” total de sustancia blanca en estos pacientes es menor que en sujetos sanos. En el análisis de comparaciones múltiples, vemos cómo los grosores de la CFNR basal y al año se correlacionan con los PEV basales, con el grado de discapacidad al año y con el volumen de sustancia gris como muestra el estudio de Almarcegui y colaboradores²³⁴ sobre la correlación estadísticamente significativa hallada entre los PEV y los parámetros de la OCT o el de Toledo y colaboradores¹⁸⁰ en el que encuentran una correlación entre el grado de atrofia de la CFNR medido mediante OCT y HRT y el grado de discapacidad cognitiva y física.

Actualmente, se conoce que en los momentos iniciales de una neuritis óptica se produce un engrosamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina secundaria al edema del disco óptico²⁶⁻²⁹, que se mantiene durante las primeras semanas, y que suele ser más importante en el caso de neuritis ópticas anteriores en comparación con las formas retrobulbares²³⁷. A los 3 meses, el edema ya ha desaparecido y se aprecia una disminución del grosor de esta capa en comparación con el ojo contralateral y con ojos de controles sanos^{27,164,165,238}. El presente estudio se ha realizado en el tercer mes tras el episodio desmielinizante, por lo que el edema del nervio óptico inmediato a la neuritis óptica no habrá interferido con los resultados. Tras las semanas iniciales, la disminución del grosor de CFNR ya ha sido descrita en varios estudios¹⁶³⁻¹⁶⁷, lo que corrobora los resultados obtenidos en este trabajo. Existen pocos estudios longitudinales a un año o más en los que se analice la pérdida de CFNR tras una NOR en pacientes con enfermedad desmielinizante, algunos trabajos han encontrado cambios no significativos en el grosor de CFNR tras NOR^{228,229}, observando que la NOR no es un factor de riesgo para un aumento del daño crónico en estos pacientes; sino que la pérdida de la CFNR es causada por la degeneración progresiva asociada con la enfermedad. Sin embargo, en la revisión realizada por Kallenbach K y colaboradores¹⁶³ en la que analizan diferentes estudios prospectivos estiman una pérdida de entre un 20-25% de la CFNR tras una NOR cuando comparas con el ojo adelfo^{164,165,239}, y el grado de disminución es mayor en la población asiática²⁴⁰ ya que su función visual se daña más severamente. En el presente trabajo, no hay diferencias significativas a nivel de OCT entre los ojos CIS sin NOR y los ojos de controles sanos, como ocurre en otros trabajos que tampoco han sido capaces de demostrar un adelgazamiento significativo de la CFNR de los ojos adelfos a una NOR si los comparas con controles sanos^{167,175,239,241}, lo que puede ser debido a que en estadios iniciales de la enfermedad la pérdida neuroaxonal es tan pequeña que la OCT no es suficientemente sensible para detectarla en ese momento y que se necesitaría más tiempo de evolución para detectar posibles cambios.

Respecto a los PEV, se ha visto que el aumento de la latencia refleja la desmielinización del nervio óptico y han sido utilizados clásicamente como marcador de lesión previa a este nivel, sirviendo como diseminación en espacio en los criterios diagnósticos de Poser⁶⁵ en los que se combinaban los hallazgos clínicos con los resultados de pruebas paraclínicas, como el estudio del LCR y los PEV, y McDonald⁶⁹ que fue el primero en introducir los datos obtenidos de la RM. En el estudio publicado por Brusa A y colaboradores²⁴² cuyo objetivo era confirmar las evidencias previas del acortamiento progresivo de la latencia de los PEV y determinar si existe alguna asociación con cambios clínicos a nivel del examen ocular, el CV o la sensibilidad al contraste, observaron que las latencias disminuían significativamente durante los dos años que duró el estudio, ocurriendo los cambios más acusados entre el tercer y el sexto mes. En los ojos no afectados de NOR no observaron cambios significativos en los parámetros de los PEV. Estos resultados coincidían con los previos en los que existía un acortamiento de la latencia de los PEV entre 6 meses y 3 años sin mejoría significativa funcional. Durante este periodo ocurría una prolongación de la latencia de los PEV en los ojos adelfos. En conjunto esto sugiere que procesos de recuperación y remielinización o posiblemente reorganización de canales iónicos continúan durante al menos dos años. La asociación de los efectos de desmielinización y degeneración axonal (porque ocurren en ojos adelfos) son inicialmente enmascarados por procesos de recuperación, pero gradualmente se convierten en más evidentes. Los datos del presente estudio son concordantes con los mostrados en el estudio de Brusa y colaboradores y en otros previos²⁴³⁻²⁴⁵, donde en situación basal, es decir a los tres meses, encontramos una latencia aumentada en los ojos con NOR que al año se acorta; mientras que aumenta levemente en los ojos sin NOR. En otro estudio realizado en 2009²⁴⁶ analizaron mediante potenciales evocados multifocales los ojos adelfos (no afectados) de pacientes con un episodio de neuritis óptica y los compararon con sujetos sanos durante un año, observando que las mayores latencias y disminuciones de amplitud 12 meses después del episodio inicial eran proporcionales al riesgo de EM.

No se encuentran diferencias significativas en los datos basales de volumetría por RM en el volumen de sustancia gris, aunque sí se ve un menor volumen de sustancia blanca cerebral en pacientes CIS, evidenciando que la pérdida neuroaxonal comienza en estadios iniciales de la enfermedad como han demostrado estudios previos^{222,223,236}. En el presente estudio se halla una correlación positiva entre el volumen de sustancia gris y los valores de OCT tanto basales como al año, hecho estudiado y presentado por S. Syc y colaboradores²⁴⁷ en el último congreso de la ECTRIMS (European Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis) celebrado en Ámsterdam del 19-22 de Octubre de 2011. En otros estudios como el realizado en la Clínica Universitaria de Navarra por Sepulcre y colaboradores¹⁷⁸ hallaron una correlación moderada entre el volumen de sustancia gris y de sustancia blanca medido por RM y el espesor de la CFNR, pero en sujetos con EM, sugiriendo que ambas técnicas miden un fenómeno similar como es la pérdida axonal²⁴⁸. El hecho de que el grado de correlación sea solo moderado puede ser debido a que la medida del espesor de la CFNR es una medida local del grado de atrofia global.

En la esclerosis múltiple se piensa que ocurren principalmente dos fenómenos fisiopatológicos: inflamación-desmielinización, que sería causante de los brotes de la enfermedad, y un daño neuroaxonal persistente que sería responsable del acúmulo de discapacidad a largo plazo^{60,249}. La relación entre ambos fenómenos no se conoce profundamente. Hay datos que apoyan la teoría de que se trata de procesos relacionados y que el daño neuroaxonal podría ser secundario a la inflamación y desmielinización, y hay otros estudios que no encuentran una relación tan estrecha²⁵⁰. La neuritis óptica es un síntoma típico de la esclerosis múltiple, que se produce por una inflamación-desmielinización a nivel del nervio óptico. En el presente trabajo se utiliza a la OCT para estudiar el efecto de la neuritis óptica a nivel neuroaxonal de la retina. Los resultados apoyan la existencia de una relación entre los dos fenómenos, pues vemos como sólo hay daño axonal persistente en ojos que han sufrido previamente un evento inflamatorio-desmielinizante (sólo se pierde grosor de forma significativa a lo largo de un año en los ojos de pacientes CIS tras NOR, que al mismo tiempo son los ojos que presentan las latencias PEV más alargadas), y hay una correlación entre el grosor de CFNR y la latencia de los PEV a nivel basal, no al cabo de un año pues los PEV no se modifican (o incluso existe un leve acortamiento de la latencia) en este tiempo mientras que sí se modifican los valores de OCT. Al mismo tiempo, el grosor de la CFNR, tanto a nivel basal como al año, se correlaciona con el volumen de sustancia gris (medida de integridad neuroaxonal) y con el grado de discapacidad (relacionado a largo plazo con el daño neuroaxonal), lo que apoya que esta medida sea un buen marcador de daño neuroaxonal.

8.2. PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En este apartado se estudia a dos subgrupos de pacientes con EM, los del tipo remitente-recurrente (EMRR) y los del tipo primaria-progresiva (EMPP). Como características intrínsecas de ambos tipos de EM se aprecia que hay un mayor número de pacientes con EMRR y que éstos son más jóvenes que los del grupo EMPP (alcanzando la significación estadística las diferencias en la edad de inicio), ya que este subtipo de enfermedad, EMRR, es más frecuente (en torno a un 85% para los EMRR y 10-15% para los EMPP) y el comienzo de la misma es anterior. Evidentemente por la fisiopatología de la enfermedad, en la EMPP no se contabilizan episodios de neuritis óptica ya que no cursa en forma de brotes. Las diferencias en el grado de discapacidad tanto basal como al año alcanzan la significación estadística entre ambos grupos, presentando menores valores, y por tanto, menor discapacidad los pacientes con EMRR. En cuanto a los parámetros aportados por la tomografía de coherencia óptica no se hallan diferencias significativas ni en los valores maculares (volumen macular y espesor foveal) ni en los valores medios del espesor de la CFNR ni en el momento basal ni al año, salvo en el cuadrante nasal. Estos datos concuerdan con los presentados por Oberwahrenbrock y colaboradores²⁵¹ en el congreso de ECTRIMS de 2011 en los que no hallaron diferencias estadísticamente significativas en los datos de OCT entre los subgrupos de EM al corregirlos en función de la duración de la enfermedad, aunque sí encontraron reducciones más severas del espesor de la CFNR en los pacientes con EMSP, y reducciones más moderadas en los grupos de EMPP y EMRR comparadas con sujetos sanos. Estos últimos datos coinciden con los publicados en otros estudios^{169,252} en los que la disminución del espesor de la CFNR era mucho mayor en las formas progresivas de la enfermedad y no se hallaron diferencias significativas entre los subtipos EMRR y EMPP¹⁸². Según Costello y colaboradores²⁵³ las diferencias entre los subtipos de EM son más difíciles de apreciar en ojos sin NOR. En el caso de haber presentado un episodio de neuritis óptica la disminución en el espesor era siempre mayor independientemente del subtipo de enfermedad.

Se analizan las posibles correlaciones existentes entre las diferentes variables del estudio en el conjunto de los pacientes con EM (EMRR+EMPP). En general los parámetros de discapacidad basal y al año se correlacionan entre sí, del mismo modo que lo hacen los parámetros de la OCT. Fundamentalmente los espesores de la CFNR se correlacionan muy bien entre ellos a lo largo del tiempo (basal, uno y dos años) y lo hacen marcando una tendencia al correlacionarse con el volumen macular basal con el espesor CFNR basal que alcanzan la significación estadística al año.

Estos datos son similares a los presentados por Pulicken y colaboradores¹⁶⁹ en los que muestra una disminución significativa en el volumen macular en ojos con NOR de pacientes con EM y en el subtipo de esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) comparadas con sujetos control. Si analizaban los ojos adelfos al de la neuritis y a pacientes con EM sin NOR lo que se observaba era una tendencia. Si consideraban a todos los subgrupos juntos de pacientes con EM las diferencias no alcanzaban la significación estadística. Al examinar las posibles correlaciones entre variables, sí hallaron relación entre la CFNR y el VM tanto en controles como en los subtipos de EM. En otro estudio²²⁹ hallaron también una correlación significativa entre el espesor de la CFNR y el volumen macular en los pacientes con EM subtipo remitente-recurrente.

Si analizamos ambos subgrupos por separado corregidos por sexo y edad obtenemos correlaciones diferentes. En el caso de los pacientes con EMPP obtenemos correlación entre el valor del espesor medio de la CFNR en el momento basal con los espesores medios al año y a los dos años y con la EDSS basal. Sin embargo, no ocurre lo mismo con el grupo EMRR que solo muestra correlaciones entre los parámetros de discapacidad entre ellos y los de espesor de la CFNR entre ellos. A este respecto existen estudios que avalan ambos resultados. Son varios los trabajos^{175,178,180,254,255,256} que muestran una correlación entre la CFNR medida mediante OCT y el grado de discapacidad medido mediante la escala EDSS y otros^{177,252,257,258} los que no hallan dicha correlación. Las diferencias en estos estudios pueden deberse a diferencias en el status neurológico de la población estudiada, y a la capacidad de compensación cerebral en la EMRR que hace que el nivel de discapacidad no alcance grados importantes de correlación con otras medidas como el volumen lesional o el grado de atrofia. También se ha encontrado una correlación moderada entre la CFNR y el tiempo desde el inicio de la esclerosis múltiple^{167,177,251,259}.

8.3. PACIENTES CIS+ EM+ CONTROLES SANOS

Por último se realiza un análisis del espesor de la CFNR medio y por cuadrantes y de discapacidad, basales y tras un año de evolución, de los diferentes grupos estudiados: sujetos sanos, pacientes con síndrome clínico aislado (estadio muy precoz de la enfermedad) y pacientes con dos subtipos de Esclerosis Múltiple, los remitente-recurrentes (EMRR, que cursan a brotes) y los primaria-progresiva (EMPP, cursa de manera progresiva sin brotes claramente definidos). No se hallan diferencias significativas en cuanto al sexo entre los diferentes grupos, pero sí en la edad, hecho intrínseco a las características de cada grupo. Estas diferencias se obtienen al comparar a cualquier grupo con los EMPP ya que éstos son sustancialmente más mayores. La edad ha sido asociada^{170,171,259} con el adelgazamiento de la CFNR pero los resultados del presente estudio han sido sometidos a un análisis covariante para eliminar este factor. También han sido identificadas²⁶⁰ diferencias inter-raciales en la CFNR pero en este trabajo todos los participantes, tanto CIS como con EM como sujetos control son de raza blanca caucásica.

En cuanto a los valores del espesor medio de la CFNR en el momento basal, se hallan diferencias significativas entre los grupos, mostrando los espesores más altos los pacientes sanos, seguidos de los CIS, los EMRR y por último los EMPP. Estos datos concuerdan con los mostrados en otros estudios¹⁶⁹ en los que el orden en cuanto a grosor medio de la CFNR (ajustados por edad y duración de la enfermedad) es el mismo: CIS>RR>PP>SP. En el presente estudio se marca una tendencia al comparar al grupo control con los pacientes CIS (hecho esperable ya que se trata de pacientes en un estadio muy precoz), que se hace significativa al comparar al grupo control con cualquiera de los otros subtipos de pacientes ya diagnosticados de EM. Estas diferencias se mantienen si comparamos a los pacientes con EM con los pacientes CIS, pero no si lo que comparamos son los sujetos de ambos subtipos de EM, los EMRR frente a los EMPP. Este hecho también ha sido defendido en el trabajo de Pulicken¹⁶⁹ en el que la CFNR en la forma progresiva muestra una tendencia al adelgazamiento pero que no es significativa al compararla entre los subtipos de EM (EMRR vs EMPP, EMRR vs EMSP). El marcado adelgazamiento en la CFNR de los pacientes con EMPP que no tienen historia de eventos agudos, sugiere que posibles neuritis ópticas subclínicas puedan también dañar los axones en las formas puramente progresivas de EM. El adelgazamiento de las formas progresivas es mayor que en los EMRR dato que concuerda con la idea de que las formas progresivas de EM se asocian con mayor pérdida axonal. Esto puede ser explicado por dos mecanismos: el primero sería la existencia de un proceso microscópico subclínico inflamatorio de desmielinización y daño axonal en las formas progresivas que causa una desmielinización crónica que conduce a un adelgazamiento o pérdida axonal secundaria; el segundo abogaría porque el proceso fisiopatológico primario en EM sería de muerte neuronal que conduciría a los cambios secundarios y al daño axonal. Al centrar el análisis en los cuadrantes, se aprecian diferencias significativas pero sólo al comparar los distintos grupos frente a controles, excepto en el cuadrante temporal que no muestra significación y el cuadrante nasal que lo hace también frente a pacientes CIS. Otros estudios¹⁶⁹ sí han mostrado diferencias significativas en los espesores por cuadrantes entre los subtipos de EM, sobre todo al comparar EMRR con formas progresivas. Los pacientes con EMRR muestran valores más altos en los cuatro cuadrantes pero las mayores diferencias las marcan los cuadrantes nasal y superior. Una situación muy similar se produce al analizar los valores al año, salvo por el hecho de que ahora no se hallan diferencias significativas en el espesor medio de la CFNR entre pacientes CIS y pacientes con EMRR, hecho que puede deberse a que transcurrido un año las características de los pacientes CIS se asemejen más a la de los pacientes con EMRR, incluso alguno de estos pacientes haya evolucionado a una forma definida de EM. Se aprecian también diferencias significativas entre los grupos de pacientes en las variables de discapacidad basales y al año. En estudios previos se observa la correlación de la atrofia de la CFNR con la discapacidad en el momento basal del estudio y con la duración de la enfermedad¹⁷⁸ y la correlación del espesor de la CFNR con la discapacidad cognitiva¹⁸⁰, en pacientes con EM, aunque no distingue entre subgrupos. Del mismo modo observaron que los pacientes con EM con mayor actividad de la enfermedad mostraban una atrofia en el cuadrante temporal más marcada comparada con pacientes más estables, concluyendo que la atrofia en el cuadrante temporal en el

momento basal se asociaba a la presencia de nuevos brotes y cambios en la escala de discapacidad EDSS¹⁷⁸ y otros relacionaban a esta atrofia del cuadrante temporal con el grado de discapacidad física¹⁸⁰. Este último dato sobre el cuadrante temporal no concuerda con los resultados de este trabajo. En el estudio de Roosendaal y colaboradores²⁶² obtuvieron que el volumen de sustancia gris es menor en EMSP<EMRR<CIS, y que es este parámetro el que mejor se relaciona con el daño cognitivo y físico, siendo su grado de extensión lo que mejor explica la discapacidad y no las lesiones focales de sustancia blanca o gris, hecho ya descrito en estudios previos²⁶³⁻²⁶⁴.

En el apartado anterior no hemos tenido en cuenta la presencia de neuritis óptica, dato que sí vamos a considerar ahora, comparando al grupo resultante de unir tanto a los pacientes CIS como con EM que hayan presentado una NOR frente al grupo de CIS+ EM que no la hayan presentado frente a controles; no encontrándose diferencias significativas en cuanto a la edad entre grupos. En líneas generales, tanto los pacientes que han presentado NOR como los que no, muestran un adelgazamiento significativo de su CFNR en el momento basal al compararlos con las personas sanas; hecho que ya ha sido demostrado en diferentes estudios^{162,164,167,175,257} que determinaron la existencia de un menor espesor de la CFNR tanto en los ojos con NOR de pacientes con EM, como en los ojos adelfos de esos pacientes, como en los ojos de los pacientes con EM que nunca han presentado una neuritis al compararlos con ojos sanos. En todos estos estudios el menor espesor es siempre para los ojos EM con NOR^{184,265}, pero no existen diferencias significativas entre los ojos con NOR y los sin NOR, como ya mostraron estudios previos^{162,164,167,178}. En el espesor por cuadrantes las diferencias significativas se alcanzan de nuevo al comparar ambos grupos frente a controles sanos, salvo en el caso del cuadrante temporal que sí muestra diferencias significativas entre los pacientes con NOR y los que no. Este dato concuerda con el mostrado en el trabajo de Gundogan²⁶⁷ en el que solo hallaron diferencias significativas entre ojos con y sin NOR de pacientes con EM en el cuadrante temporal. En la evaluación al año, se mantienen las diferencias significativas entre el grupo con NOR frente a los otros dos grupos, pero no entre los sujetos sanos y los pacientes CIS+EM sin NOR aunque todos muestran una CFNR más fina que el año anterior. Estos datos coinciden con los publicados en British Journal of Ophthalmology en 2011²⁶⁸ en los que hallaban una reducción significativa en el momento basal pero que no se mantenía significativa en la evaluación a los dos años. Otros estudios longitudinales, uno con una media de seguimiento de 18 meses²⁶⁶ (mínimo 6 meses y máximo 4.5 años) y otro a 24 meses¹⁷⁸ encontraron una disminución del espesor de la CFNR de 2 μ por año o 4.8 μ tras dos años similar en pacientes con y sin NOR.

9. CONCLUSIONES

El espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina ha mostrado ser un marcador fiable de daño axonal tras un episodio inflamatorio-desmielinizante en formas precoces de esclerosis múltiple, mostrando una pérdida neuroaxonal progresiva en la retina tras una neuritis óptica, y correlacionando con otros parámetros que reflejan daño axonal, como el volumen de sustancia gris y el grado de discapacidad. Este hallazgo es de gran utilidad en la práctica clínica, pues permite utilizar el espesor de la CFNR medido por OCT como marcador subrogado de daño axonal tras neuritis óptica para control de tratamientos neuroprotectores o neuroregeneradores.

No existen diferencias significativas en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina ni basal ni al año entre pacientes CIS en su conjunto y sujetos sanos.

Los ojos de los pacientes CIS afectados de neuritis óptica presentan un menor grosor de la CFNR que se hace más significativo al año, tanto frente a los ojos CIS sin neuritis como a los sanos. No existen diferencias entre los ojos CIS sin NOR y los ojos de los sujetos sanos.

El cuadrante más afectado en los ojos que han sufrido una NOR es el temporal que refleja una mayor afectación y pérdida axonal del haz papilo-macular que recoge la información de la fóvea, principal responsable de la función visual detallada y del color.

Existe una mayor latencia de la onda P100 de los potenciales visuales evocados en los ojos CIS con NOR frente a los demás en el momento basal que se mantiene similar al año.

Considerando la disminución del grosor de CFNR (reflejo de daño axonal) a lo largo de un año tras sufrir una neuritis óptica junto a la estabilización de los valores de las latencias de PEV (reflejo del grado de desmielinización del nervio óptico) y la correlación inversa existente entre ellos (a menor grosor de la CFNR mayor latencia de la onda P100), podemos inferir que existe una pérdida de axones progresiva tras un único evento inflamatorio desmielinizante, sin que se hayan producido nuevos episodios desmielinizantes en el nervio óptico.

Existe una correlación directa entre el espesor de la CFNR basal y al año con el volumen de sustancia gris en el momento basal y una correlación inversa con el grado de discapacidad en la escala EDSS al año.

No existen diferencias en los valores maculares aportados por la OCT (espesor foveal y volumen macular) ni en el espesor de la CFNR (media ni por cuadrantes) al comparar a los pacientes con EMRR y EMPP. Si se observan diferencias significativas en el momento basal, pero no al año, al comparar el espesor de la CFNR de pacientes CIS (pacientes en estadio muy inicial) con pacientes de EM de ambos grupos (EMRR y EMPP), mostrando los espesores más altos los pacientes sanos, seguidos de los CIS, de los EMRR y de los EMPP. El adelgazamiento de las formas progresivas es mayor que en los EMRR dato que concuerda con la idea de que las formas progresivas de EM se asocian con mayor pérdida axonal.

Existe una correlación inversa entre la CFNR y el grado de discapacidad en los pacientes CIS (al año) y en los pacientes con EMPP (basal). En los pacientes EMRR no se llega a ver esta relación, lo que puede ser secundario a la capacidad de compensación cerebral que existe en esta fase de la enfermedad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(5):281-288.
2. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-782.
3. Montalban X. The importance of long-term data in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006; 253:9-15.
4. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20 year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-817.
5. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
6. The Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final Optic Neuritis Treatment Trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008;65:727-732.
7. Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, et al. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical test. *J Neurol.* 1999;246:770-775.
8. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002;346:158-164.
9. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109:1673-1678.
10. Percy AK, Nobrega FT, Kurland LT. Optic neuritis and multiple sclerosis: an epidemiologic study. *Arch Ophthalmol.* 1972;87:135-139.
11. Rodriguez M, Siva A, Cross SA, et al. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995;45:244-250.
12. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 2008; 115:1079-1082.
13. Arruga J, Sánchez-Dalmau B, Roig C, et al. Protocolos diagnósticos en las neuropatías ópticas. In: Arruga J, Sánchez-dalmau B, eds. *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento.* Sociedad Española de Oftalmología; 2002:293-304.
14. Burde RM, Savino PJ, Trobe JD. Optic neuropathies. In: *Clinical decisions in neuro-ophthalmology.* Mosby Inc.2002;27-59.
15. Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J. Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* 1998;50:708-714.
16. Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, et al. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1991;41:657-660.
17. Rolak LA, Beck RW, Paty DW, et al, and the Optic Neuritis Study Group. Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1996;46:368-372.
18. Nikoskelainen E, Frey H, Salmi A. Prognosis of optic neuritis with special reference to cerebrospinal fluid immunoglobulins and measles virus antibodies. *Ann Neurol.* 1981;9:545-550.
19. Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S, et al. A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. *Ann Neurol.* 1990;27:386-393.
20. Martinelli V, Comi G, Filippi M, et al. Paraclinical tests in acute-onset optic neuritis: basal data and results of a short follow-up. *Acta Neurol Scand.* 1991;84:231-236.

21. Fillipini G, Comi G, Cosi V, et al. Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol.* 1994;241:132-137.
22. Frederiksen JL, Larsson HB, Oleson J. Correlation of magnetic resonance imaging and CSF findings in patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand.* 1992; 86:317-322.
23. Frederiksen JL, Madsen HO, Ryder LP, et al. HLA typing in acute optic neuritis: relation to multiple sclerosis and magnetic resonance imaging findings. *Arch Neurol.* 1997; 54:76-80.
24. Ogden TE. Nerve fiber layer of the primate retina: thickness and glial content. *Vision Res.* 1983;23:581-587.
25. Sergott RC. Optical coherence tomography: measuring in-vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:346-350.
26. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, et al. Acute demyelinating optic neuritis. *Curr Opin ophthalmol.* 2002; 13:375-380.
27. Costello F, Hodge W, PanYI, et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler.* 2008; 14:893-905.
28. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The prevalence of cupping in end-stage arteritic and nonarteritic anterior ischemic neuropathy. *Ophthalmology* 2001; 108:593-598.
29. Rebolleda G, Muñoz FJ. Edema de papila. In: *Protocolos en Neuro-oftalmología.* Sociedad Española de Oftalmología Nº35. 2010; 21-33.
30. CHAMPS Study Group. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:463-471.
31. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357:1576-1582.
32. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and Mc Donald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
33. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389-397.
34. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Insights into the molecular pathogenesis of progression in multiple sclerosis: potential implications for future therapies. *Arch Neurol.* 2006;63:25-33.
35. Charcot JM. *Histologie de la sclerose en plaques.* *Grazette Hospital (Paris).* 1968; 41:554-566.
36. Fernández O. *Esclerosis Múltiple.* Fundación Española de Esclerosis Múltiple. Málaga, 2000. Alta Grafics.
37. Smith C, Scheinberg L. Clinical features of multiple sclerosis. *Sem Neurol.* 1995;(5):85-93.
38. Miller A. Clinical features. In S. Cook (Ed.), *Handbook of multiple sclerosis.* NY: Marcel Dekker, 1990; 169-186.
39. Martyn C. The epidemiology of multiple sclerosis. In W. Maththews, A. Compston, Allen IV, C. Martyn, & McAlpine's (Eds.), *Multiple sclerosis.* Edimburgh: Churchill Livingstone, 1991; 3-40.
40. Harder WJ, Elliot M, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis in London and Middlesex County, Ontario, Canada. *Neurology* 1988; 38(4):617-621.
41. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. MS: update risks for relatives. *Am J Med Genet.* 1988; 29(3):533-541.
42. Sadovnick AD, Yee IM, Ebers GC, et al. Effect of age at onset and parental disease status on sibling risks for MS. *Neurology* 1998;50:719-723.

43. Robertson NP, Fraser M, Deans J et al. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with MS. *Brain* 1996; 119:449-455.
44. Weinshenker BG. Epidemiology of MS. En Riggs JF (Ed.) *Neurologic Clinics: Neuroepidemiology*. Philadelphia, Saunders 1996;14:291-308.
45. Fernández O. Factores genéticos y ambientales en la EM. *Rev Neurol*. 2000;30(10):964-967.
46. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (Eds.). *Handbook of clinical neurology*. Vol.3. amsterdam: Elsevier; 1985:259-287.
47. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci*. 1993; 20:17-29.
48. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985;1:1313-1315.
49. Villoslada P, Juste C, Tintoré M et al. The immune response against herpesvirus is more prominent in the early stages of MS. *Neurology* 2003;24:1944-1948.
50. Maghzi AH, Marta M, Bosca I, et al. Viral pathophysiology of multiple sclerosis: A role for Epstein-Barr virus infection?. *Pathophysiology* 2011;18:13-20.
51. Simmons A. Herpesviruses and Multiple Sclerosis. *Herpes* 2002;8:60-63.
52. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in MS susceptibility. *J Neuroimmunol*. 1994;54(1-2):1-17.
53. Bulman DE, Sadovnick AD, Cripps J et al. Age of onset in siblings concordant for multiple sclerosis. *Brain* 1991;114:937-950.
54. Olerup O, Hiller J. HLA clase II associated with genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue antigen*. 1991;58:1-15.
55. Villoslada P, Barcellos LF, Río J, et al. The HLA locus and multiple sclerosis in Spain. Role in disease susceptibility, clinical course and response to interferon-beta. *J Neuroimmunol*. 2002;130:194-201.
56. Brosnan CF, Raine CS. Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis. *Brain Pathology* 1996;6:243-257.
57. Martínez EM. Controversias en la patogenia de la esclerosis múltiple. *Neuroinmunología* 1998;2:36-43.
58. Washington R, Burton J, Toood RF et al. Expression of immunologically relevant endothelial cell activation antigens on isolated CNS microvessels from patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;35:89-97.
59. Hickey W. Migration of hematogenous cells through the blood brain barrier and the initiation of CNS inflammation. *Brain Path*. 1991;1:97-105.
60. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338:278-285.
61. Luchinetti CF, Bruck W, Rodriguez M et al. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol*. 1996;6(3):259-274.
62. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911.
63. Petzold A. Isolated, relapsing and progressive demyelinating diseases of the central nervous system. *J Neurol*. 2008;255(Suppl 6):69-76.
64. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F et al. New diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000; 47:831-835.
65. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983;13:227-231.

66. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Manfredonia F, et al. Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter study. *Ann Neurol*. 2008;63:790-793.
67. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 2 predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419-1428.
68. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206(2):135-137
69. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121-127.
70. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58:840-6.
71. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-146.
72. Miller DH, Hornabrook RW, Urdie G. The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:341-346.
73. Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JM et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain* 1991;114:1057-1067.
74. Fisher JS, Rudick RA, Cutter GR et al. For the National Ms Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): an integrate approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler*. 1999;5:244-250.
75. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871-882.
76. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P et al. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenic and clinical implications. *Brain* 1990;113:1477-1489.
77. Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE et al. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology* 1995;195:725-732.
78. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain* 1996;119:709-714.
79. Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, et al. 1H Magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:736-742.
80. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S et al. Criteria for increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-1825.
81. Paty DW. Trial measures in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials. *Neurology* 1988;38:82-83.
82. Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-2069.
83. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:702-706.
84. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;74:427-434.
85. Miller DH, Grossman IR, Reingold SC et al. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1988;111:3-24.

86. Miller DH, Runge P, Johnson G et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988;111:927-939.
87. Miller DH, Austin SJ, Connelly A et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of an acute and chronic lesion in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:58-59.
88. Pascual AM, Martínez-Bisbal MC, Boscá I, et al. Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69:63-67.
89. Carbonell-Caballero J, Manjón JV, Martí-Bonmatí L, et al. Accurate quantification methods to evaluate cervical cord atrophy in multiple sclerosis patients. *MAGMA*. 2006;19:237-246.
90. Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*. 2006; 66:576-578.
91. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:897-902.
92. Boscá I, Magraner MJ, Coret F, et al. The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands. *J Neuroimmunol*. 2010; (14)226:143-146.
93. Thangarajh M, Gomez-Rial J, Hedström AK, et al. Lipid-specific immunoglobulin M in CSF predicts adverse long-term outcome in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:1208-1213.
94. Bosca I, Villar LM, Coret F, et al. Response to interferon in multiple sclerosis is related to lipid-specific oligoclonal IgM bands. *Mult Scler*. 2010;16:810-815.
95. Casanova B, Bosca I, Parra S, et al. Early abnormalities in evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:521-522.
96. Weinshenker BG, Issa M, Bskarville J. Long-term and short-term outcome of multiple sclerosis. A 3-year follow-up study. *Arch Neurol*. 1996;53:353-358.
97. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117-134.
98. Interferon beta-1b study group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University OF British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
99. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1° Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
100. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1° for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996;39:285-294.
101. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-1276.
102. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007;61:14-24
103. Edan G, Miller D, Clanet M et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:112-118.
104. Hartung HP, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (M(IMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;360:2018-2025.
105. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.

106. Singh M, Cugati G, Singh P, et al. Fingolimod: the first oral drug approved by food and drug administration: a breakthrough in treatment of multiple sclerosis. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011; 3(3):460-461.
107. Huggins A, Sergott RC. Background and rationale for mechanism of action, efficacy, and safety of fingolimod (Gilenya), the first oral therapy for relapsing-relapsing multiple sclerosis: with special emphasis upon visual safety. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(6):447-450.
108. Mehling M, Kappos L, Derfuss T. Fingolimod for multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and futures directions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(5):492-497.
109. Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008;71:265-271.
110. Hee MR, Izatt JA, Swanson MS et al. Optical Tomography of the Human Retina. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113:325-332.
111. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schumann JS et al. Optical Coherence Tomography. *Science* 2001; 254:1178-1181.
112. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D et al. In vivo retinal imaging by Optical Coherence Tomography. *Opt Lett.* 1993; 18:1864-1866.
113. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Huang D et al. Micron-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical Coherence Tomography. *Arch ophthalmol.* 1994; 112:1584-1589.
114. Born M, Wolf E. *Principles of Optics.* 6th edition New york: Pergamon Press; 1980.
115. Youngquist RC, Carr S, Davies DEN. Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique. *Opt Lett.* 1987;12:158-160.
116. Takaad K, yokohoma I, Chida k et al. New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique. *Appl Opt.* 1987; 26:1603-1606.
117. Gilgen HH, Novak RP, Slathe RP et al. Submillimeter optical reflectometry. *IEEE J Lightwave Technol.* 1989;7:1225-1233.
118. Schenk JO, Brezinski ME. Ultrasound induced improvement in optical coherence tomography (OCT) resolution. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(15):9761-9764.
119. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. *Optical coherence tomography of ocular diseases.* 2nd ed. USA. Ed Slack Incorporated, 2004.
120. Puliafito C, Hee MR, Schuman JS et al. *Optical coherence tomography of ocular diseases.* Zeiss, 2001.
121. Díaz M, Salom D. Tomografía de coherencia óptica, en Menezo JL, España E. *Técnicas exploratorias en oftalmología,* (491-500), Barcelona: Ed. Espaxs. 2006.
122. Schuman JS, Pedut-Kloizman T Hertzmark E et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; 103:1889-1898.
123. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-1724.
124. Vernon SA, Rotchford AP, Negi A et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in highly myopic caucasians as measured by Stratus optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1076-1080.
125. Wakitani Y, Sasoh M, sugimoto M et al. Macular thickness measurements in healthy subjects with different axial lengths using optical coherence tomography. *Retina* 2003; 23(2):177-182.
126. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360-370.

127. Watanabe M, Oshima Y, Emi K. Optical cross-sectional observation of resolved diabetic macular edema associated with vitreomacular separation. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129:264-267.
128. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T et al. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128:185-191.
129. Imai M, Iijima H, Gohdo T et al. Optical coherence tomography of successfully repaired idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128:621-627.
130. Mikajiri K, Okada A, Ohji M et al. Analysis of vitrectomy for idiopathic macular hole by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128:655-657.
131. Ripandelli G, Coppe AM, Bonini S et al. Morphological evaluation of fullthickness idiopathic macular holes by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol.* 1999; 9:212-216.
132. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF et al. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J ophthalmol.* 2003; 135(4):513-520.
133. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, et al. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003; 110(1):190-195.
134. Schuman JS, Hee MR, Arya AV et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995; 6:89-95.
135. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113:586-596.
136. Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. *Arch ophthalmol.* 1979; 97:1444-1448.
137. Sommer A, Miller MR, Pollack I et al. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch ophthalmol.* 1977; 95:2149-2156.
138. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999; 106:570-579.
139. Sánchez-Galeana C, Bowd C, Blumenthal EZ et al. Using optical imaging summary data to detect glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108:1812-1818.
140. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S et al. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2011;20(4):252-259.
141. Johns JK, Leonard-Martin T, Feman S. The effect of panretinal photocoagulation on optic nerve cupping. *Ophthalmology* 1989;96(2):211-216.
142. Gupta N, Yucel YH. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(2)110-114.
143. Frank RN. Visual fields and electroretinography following extensive photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1975;93(8):591-598.
144. Lim M, Tanimoto S, Furlani B et al. Effect of diabetic retinopathy and panretinal photocoagulation on retinal nerve fiber layer and optic nerve appearance. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(7):857-862.
145. Repka M, Kraker R, Tmakins S, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;148:143-147.
146. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2224-2230.
147. Repka M, Goldenberg-Cohen N, Edwards A. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:247-251.

148. Samarawickrama C, Huynh SC, Liew G, et al. Birth weight and optic nerve head parameters. *Ophthalmology* 2009;116:1112-1118.
149. Fortuna F, Barboni P, Liguori R et al. Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia. *Brain* 2009; 132(1):116-123.
150. García E, Pueyo V, Martín J, et al. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(1):167-173.
151. Savino PJ. Evaluation of the retinal nerve fiber layer: descriptive or predictive?. *J Neuroophthalmol.* 2009; 29(3):245-249.
152. Subei AM, Eggenberger ER. Optical coherence tomography: another useful tool in a neuro-ophthalmologist's armamentarium. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(6):462-466.
153. Ophir a. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):744-745.
154. Medeiros FA, Moura FC, Vessani RM. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(3):406-408.
155. Johnson L, Diehl M, Hamm C et al. Differentiating optic disc edema from optic nerve head drusen on optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(1):45-49.
156. Martínez A, Poupim N, Sanchez M. Retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1069-1075.
157. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, et al. Morphological and functional retinal impairment in alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1860-1867.
158. Danesh-Meyer HV, Birch H, Ku JY, et al. Reduction of optic nerve fibers in patients with alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology* 2006;67:1852-1854.
159. Hajee M, March W, Lazzaro D, et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(6):737-741.
160. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, et al. Retinal nerve fiber layer thinning in parkinson disease. *Vision Res.* 2004;44:2793-7.
161. Altıntalf O, Ifleri P, Ozkan B, et al. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in parkinson's disease. *Doc Ophthalmol.* 2008;116:137-146.
162. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2520-2527.
163. Kallenbach K, Fredericksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol.* 2007; 14:841-849.
164. Costello F, Coupland S, Hodge W et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol.* 2006; 59:963-969.
165. Noval S, Contreras I, Rebolleda G et al. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006; 84:790-794.
166. Albrecht P, Fröhlich R, Hartung HP, et al. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol.* 2007;254:1595-1596.
167. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005;58:383-391.
168. Pueyo V, Martín J, Fernández J, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14:609-614.
169. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69(22):2085-2092.
170. Sung KR, Wollstein G, Bilonick RA, et al. Effects of age on optical coherence tomography measurements of healthy retinal nerve fiber layer, macula, and optic nerve head. *Ophthalmology* 2009;116:1119-1124.

171. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC et al. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology* 2007;114:921-926.
172. Laron M, Cheng H, Zhang B, et al. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2010;16(4):412-426.
173. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, et al. The relationship between visual fields and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(12):5798-5805.
174. Chorazy M, Drozdowski W, Sherkawey N, et al. Asymptomatic visual field disturbances in multiple sclerosis patients without a history of optic neuritis. *Neurol Neurochir Pol*. 2007;41(3):223-228.
175. Fisher J, Jacobs D, Markowitz C, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-332.
176. Merle H, Olindo S, Donnio A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(1):158-166.
177. 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.
178. Sepulcre J, Murie-fernandez M, Salinas A et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007; 68:1488-1494.
179. Trip SA, Scholttmann PG, Jones SJ et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fiber layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage* 2006; 15; 31:286-293.
180. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:906-912.
181. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci*. 2009;282:96-105.
182. Siepmann T, Wefers M, Hintzen R. Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Neurol*. 2010;257:1654-1660.
183. Pueyo V, Ara JR, Martín J. La retina como marcador biológico de daño neuronal. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(5):163-164.
184. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66:1366-1372.
185. Jacob M, Raverot G, Jouanneau E, et al. Predicting visual outcome after treatment of pituitary adenomas with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:64-70.
186. Lawthom C, Smith P, Wild J. Nasal retinal nerve fiber layer attenuation: a biomarker for vigabatrin toxicity. *Ophthalmology* 2009;116:565-571.
187. Clayton LM, Dévilé M, Punte T, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in vigabatrin-exposed patients. *Ann Neurol*. 2011;69(5):845-854.
188. Vizzeri G, Bowd C, Medeiros F, et al. Effect of signal strength and improper alignment on the variability of stratus optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:249-255.
189. Cheung CY, Leung CK, Lin D, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer measurements and signal strength in optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008;115:1347-1351.

190. Budenz DL, Chang RT, Huang X, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2440-2443.
191. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1716-1724.
192. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with Stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008;115:661-666.
193. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: A variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology* 2009;116:1257-1263.
194. Bock M, Brandt AU, Dörr J, et al. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: A comparative cross-sectional study. *Mult Scler.* 2010;16:893-896.
195. Johnson DE, El-Defrawy SR, Almeida DR, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements from time domain and spectral domain optical coherence tomography systems. *Can J Ophthalmol.* 2009;44:562-566.
196. Syc SB, Warner CV, Hiremath GS, et al. Reproducibility of high resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16:829-839.
197. Luciana VF, Leonardo P, Roberto FS et al. Comparison of fourier-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:56-63.
198. Knight OJ, Chang T, Feuer W, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1271-77.
199. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2008;65:1218-1222.
200. Vizzeri G, Weinreb RN, González-García AO, et al. Agreement between Spectral-domain and Time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:775-781.
201. Rim K, Yoon D, Bae S, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1264-70.
202. Sanchez-Dalmau B, Llorenç V, Ortiz S et al. Comparación de tres instrumentos de tomografía de coherencia óptica, un time-domain y dos Fourier-domain, en al estimación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2010;85(5):165-173.
203. Hood DC, Raza AS, Kay KY, et al. A comparison of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness obtained with frequency and time domain optical coherence tomography (OCT). *Opt Express.* 2009;17:3997-4003.
204. Wu Z, Vazeen M, Varma R, et al. Factors associated with variability in retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:56-63.
205. Krebs I, Falkner-Radler C, Hagen S, et al. Quality of the threshold algorithm in age-related macular degeneration: Stratus versus Cirrus OCT. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:995-1000.
206. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, et al. Prospective comparison of Cirrus and Stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:267-275.
207. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, et al. Comparison of macular thickness between Cirrus HD-OCT and Startus OCT. *Ophthalmic surg Lasers Imaging.* 2009;40:135-140.

208. Della Mea G, Bacchetti S, Zepieri M et al. Nerve fiber layer analysis with GDx with a variable corneal compensator in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmologica* 2007;221(3):186-9.
209. Zaveri MS, Conger A, Salter A, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65:924-928.
210. Steel DH, Waldock A. Measurements of the retinal nerve fiber layer with scanning laser polarimetry in patients with previous demyelinating optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:505-509.
211. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:627-636.
212. Iester M, Cioli F, Uccelli A et al. Retinal nerve fiber layer measurements and optic nerve head analysis in multiple sclerosis patients. *Eye* 2009;23(2):407-12.
213. Nagai-Kusuhara A, Nakamura M, Fujioka M et al. Association of retinal nerve fibre layer thickness measured by confocal scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography with disc size and axial length. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:186-190.
214. Moreno-Montañes J, Antón A, García N et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness values using Stratus Optical Coherence Tomography and Heidelberg Retina Tomograph-III. *J Glaucoma*. 2009 Sep;18(7):528-34.
215. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002;17:479–489.
216. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23:S208–219.
217. Optic Neuritis Study Group: The clinical profile of optic neuritis. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109:1673–1678.
218. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, et al. Visual field profile of optic neuritis: one year follow-up in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112:946–953.
219. Oreja C, Noval S, Manzano B et al. Optic neuritis, multiple sclerosis-related or not: structural and functional study. *Neurologia* 2010 Mar;25(2):78-82.
220. Outteryck O, Zephir H, Defoort S, et al. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1373-1377.
221. Costello F, Hodge W, Pan YI, et al. Retinal nerve fiber layer and future risk of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(4):482-487.
222. Rojas JI, Patrucco L, Besada C, et al. Brain atrophy in clinically isolated syndrome. *Neurologia* 2010 Sep;25(7):430-434.
223. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et-al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338:278-285.
224. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, et-al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003; 60:1157-62.
225. Peterson JW, Bö I, Mörk S, et-al. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001; 50:389-400.
226. Evangelou N, Konz D, Esiri MM, et-al. Size-selective neuronal changes in the anterior optic pathways suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124:1813-1820.
227. Brodsky M, Nazarian S, Orengo-Nania s, et al. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Archives of Neurology* 2008; 65(6):727-732.
228. Garcia-Martin E, Pueyo V, Ara JR, et al. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2011;17(7):830-837.

229. Fjeldstad C, Bembem M, Pardo G, et al. Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *J Clin Neurosci*. 2011;18(11):1469-1472.
230. Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, et al. Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol*. 2011 Dec;31(4):362-373.
231. Henderson APD, Altmann DR, Trip AS, et al. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. *Brain* 2010;133:2592-2602
232. Holder GE, Gale RP, Acheson JF, et al. Electrodiagnostic assessment in optic nerve disease. *Curr Opin in Neurol*. 2009;22(1):3-10.
233. Balnytė R, Ulozienė I, Rastenytė D, et al. Diagnostic value of conventional visual evoked potentials applied to patients with multiple sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(5):263-269.
234. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin*. 2010 Jun;40(3):129-135.
235. Alpay A, Guney T, Unal A, et al. Comparison of retinal nerve fibre layer thickness with visual evoked potential and visual field in patients with multiple sclerosis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 Feb; 40(1):e25-31.
236. Costello F, Hodge W, Pan YI. Exploring the Association between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Initial Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute Optic Neuritis. *Mult Scler Int*. 2011.
237. Noval S, Contreras I, Muñoz S, et al. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: An Update. *Mult Scler Int*. 2011.
238. Kupersmith MJ, Mandel G, Anderson S, et al. Baseline, one and three month changes in the peripapillary retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis: relation to baseline vision and MRI. *J Neurol Sci*. 2011 Sep15;308(1-2):117-123.
239. Bertuzzi F, Suzani M, Tagliabue E, et al. Diagnostic validity of optic disc and retinal nerve fiber layer evaluations in detecting structural changes after optic neuritis. *Ophthalmology* 2010; 117(6):1256-1264.
240. Wang XL, Yu T, Xia DEZ, et al. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness in optic atrophy eyes of patients with optic neuritis using optical coherence tomography. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2010; 248(7):1013-1018.
241. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Axonal loss and myelin in early on loss in postacute optic neuritis. *Annals of Neurology* 2008; 64(3):325-331.
242. Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long-term remyelination after optic neuritis. A 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain* 2001;124:468-479.
243. Brusa A, Jones SJ, Kapoor R, et al. Long-term recovery and fellow eye deterioration after optic neuritis, determined by serial visual evoked potentials. *J Neurol*. 1999;246:776-782.
244. Chiappa KH. Evoked potentials in multiple sclerosis and optic neuritis. In: Luders H, editor. *Advanced evoked potentials*. Boston; Kluwer:1989. P.161-180.
245. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, et al. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology* 1993;100:691-697.
246. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Fellow eye changes in optic neuritis correlate with the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(8):928-32.
247. Syc S, Ratchford J, Shiee N, et al. Cortical grey-matter atrophy correlates with retinal neuronal but not retinal axonal loss in multiple sclerosis. *ECTRIMS (European Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis)*, Amsterdam, 19-22 de Octubre de 2011.

248. Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. *NeuroRx*. 2004;1:284-294.
249. Kalkers NF, Bergers E, Castelijns JA, et al. Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology* 2001;57:1253-1258.
250. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, et al. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2000;107(2):161-166.
251. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Young KL, et al. Pattern of retinal alteration in different types of multiple sclerosis measured by high-resolution optical coherence tomography ECTRIMS (European Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis), Amsterdam, 19-22 de Octubre de 2011.
252. Henderson APD, Trip AS, Schlottmann PG, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008;(1) 131:277-287.
253. Costello F, Hodge W, Pan YI, et al. Using retinal architecture to help characterize multiple sclerosis patients. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2010; 45(5):520-526.
254. Rath EZ, Rehany U, Linn S, et al. Correlation between optic disc atrophy and aetiology: anterior ischaemic optic neuropathy vs optic neuritis. *Eye* 2003;17(9):1019-1024.
255. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69(16):1603-1609.
256. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008; 268:12-17.
257. Pueyo V, Ara JR, Almarcegui C, et al. Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmologica* 2010; 88(7):748-752.
258. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72(12):1077-1082.
259. Khanifar AA, Parlitsis GJ, Ehrlich JR, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clinical Ophthalmology* 2010; 4(1):1007-1013.
260. Da Pozzo S, Iacono P, Marchesan R, et al. The effect of ageing on retinal nerve fibre layer thickness: an evaluation by scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:375-379.
261. Racette L, Boden C, Kleinhandler SL, et al. Differences in visual function and optic nerve structure between healthy eyes of blacks and whites. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1547-1553.
262. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, et al. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler*. 2011; 17(9):1098-1106.
263. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, et al. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol*. 2008; 64: 255-265.
264. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009; 66:1144-1150.
265. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, et al. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; 74: 321-328.
266. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2010; 9(9):921-932.
267. Gundogan FC, Demirkaya S, Sobaci G, et al. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? A structural and functional evaluation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2007; 48(12):5773-5781.

268. Garcia-Martin E, Pueyo V, Almarcegui C, et al. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(11):1577-1582.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre y apellidos)..... con
DNI/Pasaporte/NIE..... de años

He sido informado de la finalidad del estudio y de las pruebas de las que consta, su procedimiento y sus posibles riesgos.

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio y respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He sido informado/a por el Dr. /Investigador:.....

Entiendo que la participación es voluntaria.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

- Cuando lo desee.
- Sin que tenga que dar explicaciones.
- Sin que ello afecte a mis cuidados médicos.

Doy mi consentimiento para la extracción de datos necesarios en la investigación de la que se me ha informado y para que sean utilizadas las muestras.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para manifestar mi deseo de participar en este estudio sobre, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos.

Nombre del colaborador:

Nombre del investigador:

DNI/pasaporte/NIE:

DNI/pasaporte/NIE:

Firma:

Firma:

Fecha:

Fecha:

- **EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA:**

Se le van a realizar las siguientes exploraciones completamente inocuas para usted.

- Toma de la agudeza visual: con usted colocado a cierta distancia mirará un panel con una serie de símbolos sobre los que le preguntaremos. Esto nos indica cómo de bien ve.
- Autorrefractómetro: es un aparato en el que sólo con mirar a un objeto nos medirá su defecto de refracción, es decir, las dioptrías que puede tener.
- Motilidad ocular extrínseca: evaluación de los músculos extraoculares, simplemente usted deberá seguir un objeto con la mirada, sin mover la cabeza.
- Biomicroscopía de polo anterior: es la exploración de la parte más anterior del ojo a través de un aparato llamado lámpara de hendidura.
- Valoración pupilar: es ver cómo reacciona su pupila tras un estímulo luminoso (generalmente con una linterna).
- Toma de la presión intraocular con neumotonómetro: con usted colocado delante de un aparato que emite un soplido de aire a su ojo que determina la presión que tiene.
- Exploración fundoscópica: consiste en la visualización de la parte más posterior de su ojo (nervio óptico y retina).

- **PERIMETRÍA (CAMPO VISUAL):**

La perimetría es una prueba inocua utilizada para conocer el estado de su campo visual. Se entiende por campo visual al área total en la cual un objeto puede ser visto en la visión periférica mientras el ojo está enfocado en un punto central, es decir, el espacio que capta el ojo cuando mantenemos la mirada fija en un punto.

El paciente debe sentarse frente a una cúpula cóncava y fijar la vista en un punto central dentro de la cúpula. Un programa computarizado hace centellear pequeñas luces en diferentes lugares de la superficie de la cúpula y el paciente debe presionar un botón de un mando que sostendrá en su mano para indicar que detectó las pequeñas luces en su visión periférica. Esta prueba se realiza con cada ojo, cubriendo mientras el otro con un parche. Las respuestas del paciente se comparan con grupos de control de edades equivalentes para determinar la presencia de defectos en el campo visual.

- **TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT):**

La tomografía de coherencia óptica es una técnica de imagen que nos permite estudiar estructuras internas del ojo como la retina y el nervio óptico de una manera no invasiva e inocua. Usted deberá colocarse delante del aparato, con la barbilla colocada en la mentonera y la frente en el soporte superior y mirar fijamente a una luz (generalmente en forma de aspa o cruz) durante un breve periodo de tiempo (aproximadamente en torno a un minuto) sin parpadear para que el aparato pueda captar la imagen (a modo de fotografía) de sus estructuras retinianas y del nervio óptico.

