

EVALUACIÓN MORFOLÓGICA Y MORFOMÉTRICA DE
NEUROIMÁGENES RETINIANAS Y CEREBRALES COMO
FACTOR PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN VISUAL EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Doctoranda:

Ana Llorca Cardeñosa

DIRECTORAS:

María Dolores Pinazo Durán

Antonia Fons Moreno

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN MORFOLÓGICA Y MORFOMÉTRICA DE
NEUROIMÁGENES RETINIANAS Y CEREBRALES COMO
FACTOR PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN VISUAL EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Doctoranda:

Ana Llorca Cardeñosa

Licenciada en Medicina y Cirugía

Especialista en Oftalmología

Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado: Medicina

Facultad de Medicina y Odontología

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

2013

MARÍA DOLORES PINAZO DURÁN, Doctora en Medicina y Cirugía, Directora de la Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia" y Profesora Asociada de la Universidad de Valencia

ANTONIA FONS MORENO, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Titular de Oftalmología de la Universidad de Valencia

CERTIFICAN

Que **ANA LLORCA CARDEÑOSA**, Licenciada en Medicina y Cirugía, Médico Interno Residente de Oftalmología en el Hospital General de Castellón, ha realizado bajo su co-dirección el trabajo de investigación clínica

"EVALUACIÓN MORFOLÓGICA Y MORFOMÉTRICA DE NEUROIMÁGENES RETINIANAS Y CEREBRALES COMO FACTOR PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN VISUAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE"

el cual reúne las condiciones necesarias para ser presentado y defendido como tesis doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia

Y para que conste a todos los efectos se firma la presente en

Valencia, Febrero del 2013

María Dolores Pinazo Durán

Antonia Fons Moreno

Ana Llorca Cardeñosa

"Lo esencial es invisible para los ojos"

Antoine De Saint-Exupéry

A la DRA. MARÍA DOLORES PINAZO DURÁN, por haber aceptado la dirección de esta tesis y por ser un referente en un mundo de ciencia, una amiga y un ejemplo de amor incondicional.

A la DRA. ANTONIA FONS MORENO, por haber accedido a acompañarme en este proyecto de tesis doctoral y por el apoyo, orientación y confianza demostrados durante su realización.

A todos mis compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital General de Castellón por su amistad, orientación, consejo y colaboración constante.

A Juan Luís Gómez, por su ayuda y asesoramiento en el análisis estadístico de los datos.

A todos los pacientes que accedieron a participar en este estudio, por su dedicación y amabilidad.

A mis amigos por haberme animado a seguir en los momentos de dificultad y por estar cerca de mí.

Por último, a Dios, por haberme regalado a mis padres, Pedro y Sara, y a mis hermanas, Sara y Marta. Sin vosotros a mi lado, nada de esto hubiera sido posible.

RESUMEN

TESIS DOCTORAL:

EVALUACIÓN MORFOLÓGICA Y MORFOMÉTRICA DE NEUROIMÁGENES RETINIANAS Y CEREBRALES COMO FACTOR PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN VISUAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

PROPÓSITO:

Estudiar la proporción de pérdida neurológica en el tiempo a nivel cerebral y retiniano en relación con la deficiencia sensorial y motora en pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple.

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra está constituida por 35 pacientes clasificados en tres grupos en función del subtipo de enfermedad (síndromes clínicos aislados, formas remitentes-recurrentes y formas progresivas) diagnosticados de esclerosis múltiple según los criterios de McDonald, aunque a efectos del análisis estadístico, las unidades de observación fueron los 70 ojos correspondientes.

Se recopiló información mediante la anamnesis y revisión de la historia clínica de los pacientes recogiendo el tipo de esclerosis múltiple, tiempo de evolución, edad de comienzo, antecedentes de neuritis óptica, tratamiento, grado de discapacidad neurológica (EDSS) y análisis de bandas Oligoclonales.

Se llevó a cabo una exploración oftalmológica que consistió en el examen de la agudeza visual, biomicroscopía, medición de presión ocular y dilatación pupilar para valorar el fondo de ojo y posteriormente realizar un análisis refiniano mediante Tomografía Óptica de Coherencia modelo Stratus OCT 4.07 (132) Carl Zeiss Meditec Inc con los programas Fast Macular Thickness Map y Fast RNFL thickness 3.4.

Se procedió al análisis morfológico de las exploraciones de Resonancia Magnética Nuclear y al cálculo del volumen cerebral lesional mediante la aplicación del software Steronauta. El cálculo de los volúmenes correspondientes a cada compartimento cerebral se determinó mediante un software automático llamado SIENAX. Las medidas longitudinales de atrofia cerebral entre los estudios de imagen realizados a tiempo basal y al año se calcularon mediante el programa automatizado SIENA.

RESULTADOS:

Al analizar la variación porcentual al año del volumen cerebral y volumen macular, se observó una correlación directa pudiendo afirmarse que **la variación del volumen macular fue un predictor significativo de la variación del volumen cerebral** ($p=0,037$).

El análisis anual de los estudios de Resonancia Magnética Nuclear permitió detectar cambios relevantes en el volumen cerebral (SIENA) ($p<0,001$) y cortical cerebral ($p=0,018$), así como una fuerte tendencia para la disminución del volumen de sustancia blanca ($p=0,083$).

Al comparar las mediciones de los parámetros retinianos en el momento basal y en el control anual se evidenció la disminución del espesor medio de la capa retiniana de fibras del nervio óptico ($p=0,002$), el SMAX ($p<0,001$), SAVG ($p<0,001$) y de la fovea en algunos sectores específicos (Temporal Outer Macula $p=0,047$). El mínimo espesor foveal, por su parte, experimentó un incremento relevante ($p=0,029$).

CONCLUSIÓN

La tomografía de coherencia óptica constituye una técnica disponible, relativamente fácil y no invasiva para facilitar el abordaje del pronóstico neuromotor y neurosensorial en la esclerosis múltiple ya que permite establecer una relación mantenida entre los hallazgos neuroanatómicos observados en ambas estructuras, el sistema nervioso central y la retina.

Sugerimos que la exploración mediante OCT debería protocolizarse en el seguimiento de todo paciente diagnosticado de Esclerosis Múltiple con el objetivo de separar en el tiempo la realización de otras pruebas más incómodas para el paciente y de mayor coste, tal como la Resonancia Magnética Nuclear.

TESI DOCTORAL:

AVALUACIÓ MORFOLÒGICA Y MORFOMÈTRICA DE NEUROIMATGES RETINIANES I CEREBRALS COM A FACTOR PRONÒSTIC DE LA FUNCIÓ VISUAL EN PACIENTS AMB ESCLEROSI MÚLTIPLE

PROPÒSIT:

Estudiar la proporció de pèrdua neurològica en el temps a nivell cerebral i retinià en relació amb la deficiència sensorial i motora en pacients diagnosticats d'esclerosi múltiple.

MATERIAL I MÈTODES:

La mostra està constituïda per 35 pacients classificats en tres grups en funció del subtipus de malaltia (síndrome clínica aïllat, formes remitents-recurrents i formes progressives) diagnosticats d'esclerosi múltiple segons els criteris de McDonald, encara que a efectes de l'anàlisi estadística, les unitats d'observació van ser dels 70 ulls corresponents.

Es va recopilar informació mitjançant l'anamnesi i revisió de la història clínica dels pacients recollint el tipus d'esclerosi múltiple, temps d'evolució, edat de començament, antecedents de neuritis òptica, tractament, grau de discapacitat neurològica (EDSS) i anàlisi de bandes oligoclonals.

Es va dur a terme una exploració oftalmològica que va consistir en l'examen de l'agudesia visual, biomicroscopia, mesurament de la pressió ocular i dilatació pupil·lar per valorar el fons d'ull i posteriorment realitzar una anàlisi retiniana mitjançant Tomografia de Coherència Òptica model Stratus OCT 04/07 (132) Carl Zeiss Meditec Inc amb els programes Fast Macular Thickness Map i Fast RNFL thickness 3.4.

Es va procedir a l'anàlisi morfològic de les exploracions de Ressonància Magnètica Nuclear i al càlcul del volum cerebral lesional mitjançant l'aplicació del software Steronavigator. El càlcul dels volums corresponents a cada compartiment cerebral es va determinar mitjançant un software automàtic anomenat SIENAX. Les mesures longitudinals d'atrofia cerebral entre els estudis d'imatge realitzats a temps basal i a l'any es van calcular mitjançant el programa automatitzat SIENA.

RESULTATS:

En analitzar la variació percentual a l'any del volum cerebral i volum macular, es va observar una correlació directa. Podem afirmar, per tant, que la variació del volum macular constitueix un predictor significatiu de la variació del volum cerebral ($p = 0,037$).

L'anàlisi anual dels estudis de Ressonància Magnètica Nuclear va permetre detectar canvis rellevants en el volum cerebral (SIENA) ($p < 0,001$) i cortical cerebral ($p = 0,018$), així com una forta tendència decreixent del volum de substància blanca ($p = 0,083$).

En comparar les medicions dels paràmetres retinians en el moment basal i en el control anual es va evidenciar la disminució de l'espessor mitjà de la capa retiniana de fibres del nervi òptic ($p = 0,002$), el SMAX ($p < 0,001$), AVG ($p < 0,001$) i de la fòvea en alguns sectors específics (Temporal Outer Macula $p = 0,047$). El mínim espessor foveal, a diferència, va experimentar un increment rellevant ($p = 0,029$).

CONCLUSIÓ:

La Tomografia de Coherència Òptica constitueix una tècnica disponible, relativament fàcil i no invasiva per facilitar l'abordatge del pronòstic neuromotor i neurosensorial en l'esclerosi múltiple ja que permet establir una relació mantinguda entre les troballes neuroanatòmics observats en ambdues estructures, el sistema nerviós central i la retina. Suggestim que l'exploració mitjançant OCT s'hauria de protocol·litzar en el seguiment de tot pacient diagnosticat d'Esclerosi Múltiple amb l'objectiu de separar en el temps la realització d'altres proves més incòmodes per al pacient i més costoses, tal com la Resonància Magnètica Nuclear.

DOCTORAL THESIS:

MORPHOLOGIC AND MORPHOMETRIC EVALUATION OF RETINAL AND BRAIN
NEUROIMAGING AS A PREDICTOR OF VISUAL FUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS
PATIENTS

PURPOSE:

To study time-related neurological brain and retinal loss regarding motor and sensorial impairment in patients diagnosed of multiple sclerosis.

MATERIAL AND METHODS

The sample consisted of 35 multiple sclerosis patients classified into three groups according to the disease subtype (clinically isolated syndromes, relapsing-remitting subtype and progressive forms) diagnosed according to the McDonald criteria although the seventy corresponding eyes were considered for statistical analysis.

Information was obtained by clinical interview and systematic review of the medical history of patients collected disease subtype, duration, age at onset, history of optic neuritis, treatment, neurological disability assessed by EDSS and oligoclonal bands analysis.

An ophthalmological examination was performed testing best corrected visual acuity, slit lamp exploration, intraocular pressure measurement and pupillary dilation for funduscopy examination and Optical Coherence Tomography testing by Stratus OCT 4.07 (132) Carl Zeiss Meditec Inc, using Fast Macular Thickness Map and Fast RNFL thickness 3.4 programs.

Morphological analysis of Magnetic Resonance Imaging scans was performed and brain lesion volume calculated by Steronauta software application. Each brain compartment volumes were automatically calculated by SIENAX software. Longitudinal measurements of brain imaging atrophy between baseline and one-year control were assessed by SIENA.

RESULTS:

A direct correlation was found when analyzing the Percentage Brain Volume Change and retinal macular volume. That is the reason why macular volume is a significant predictor of brain volume changes ($p = 0.037$).

Significant changes in brain volume (SIENA) ($p < 0,001$) and cerebral cortical volume ($p = 0,018$) were detected by annual analysis of Magnetic Resonance Imaging. We also observed a strong decrease tendency for white matter volume ($p = 0,083$).

When comparing the measurements of retinal parameters at baseline and one-year monitoring, decrease in retinal nerve fiber layer average was evidenced ($p = 0,002$), and also in SMAX ($p < 0,001$), SAVG ($p < 0,001$) and specific macular

sectors (Temporal Outer Macula $p=0,047$). Thickness foveal minimum, by contrast, underwent a significant increase ($p=0,029$).

CONCLUSION:

Optical coherence tomography represents an easy and noninvasive approach to assess neurosensory and neuromotor impairment dynamics regarding incapacity prognosis in multiple sclerosis patients. The establishment of a maintained relationship between neuroanatomical central nervous system and retinal findings is allowed by this technique.

OCT examination should be protocolized in monitoring multiple sclerosis patients in order to separate in time more expensive and uncomfortable tests, such as Magnetic Resonance Imaging.

INDICE DE ABREVIATURAS

AV: Agudeza Visual

BET: Brain Extraction Tool

BPF: Brain Parenchyma Fraction

CCG: Capa Celular Ganglionar

CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina

CNE: Capa Nuclear Externa

CNI: Capa Nuclear Interna

CPE: Capa Plexiforme Externa

CPI: Capa Plexiforme Interna

DESV. EST: Desviación Estándar

DIF. % 1 AÑO – BASAL: Diferencia porcentual entre la medición anual y basal

DVCOR: Variación no porcentual del volumen cortical

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EM: Esclerosis Múltiple

fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging

IAVG: Inferior Average of Retinal Nerve Fiber Layer

IMAX: Inferior Maximum Retinal Nerve Fiber Layer thickness

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

M: Micras

MM³: Milímetros cúbicos

mmHg: Milímetros de Mercurio

N.S: No significativo

NAVG: Nasal Average of Retinal Nerve Fiber Layer

NFL: Nerve Fiber Layer

NO: Neuritis Óptica

OCT: Optical Coherence Tomography

OIN: Oftalmoplejía Internuclear

PBM: Proteína Básica Mielina

PBVC: Percentage Brain Volume Change

PET: Positron Emission Tomography

PVCOR: Variación porcentual del volumen cortical

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer

SAVG: Superior Average of Retinal Nerve Fiber Layer

SD-OCT: Spectral Domain Optical Coherence Tomography

SIENA: Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy

SMAX: Superior Maximum Retinal Nerve Fiber Layer thickness

SNC: Sistema Nervioso Central

TAVG: Temporal Average of Retinal Nerve Fiber Layer

TC: Tomografía Computerizada

TD-OCT: Temporal Domain Optical Coherence Tomography

TE: Tiempo de Eco

TR: Tiempo de Repetición

VCORBASAL_MEAN: Mediana del volumen cortical en la medición basal

VCORT1_MEAN: Mediana del volumen cortical en la medición al año

VOL. CER: Volumen Cerebral

VOL. CORT: Volumen Cortical

VOL. N. GEN. LAT: Volumen del Núcleo Geniculado Lateral

VOL. S. BLANCA: Volumen de Sustancia Blanca

VOL. S. GRIS: Volumen de Sustancia Gris

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	9
1.1.1. Patogenia de la Esclerosis Múltiple	11
1.1.1.1. Epidemiología	11
1.1.1.2. Anatomía	12
1.1.1.3. Fisiología	14
1.1.1.4. Inmunología	15
1.1.2. Manifestaciones clínicas	17
1.1.3. Formas evolutivas de la Esclerosis Múltiple	24
1.1.4. Discapacidad Neurológica en Esclerosis Múltiple	26
1.1.5. Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple	28
1.1.5.1. Criterios Paraclínicos	28
1.1.5.2. Criterios diagnósticos de McDonald	29
1.1.6. Tratamiento de la Esclerosis Múltiple	29
1.2. VÍA ÓPTICA	33
1.3. RETINA HUMANA	44
1.3.1. Recuerdo anatómico funcional de la retina	44
1.3.2. Anatomía de la capa de fibras nerviosas	45
1.3.3. Efecto de la edad sobre la capa de fibras nerviosas de la retina, la mácula y la cabeza del nervio óptico	48
1.4. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	50
1.4.1. Introducción	50
1.4.2. Principios de la tecnología de la OCT	52
1.5. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	62
2. OBJETIVOS	69
3. METODOLOGÍA	73
3.1. Material	75
3.1.1. Sujetos	75
3.1.2. Criterios de inclusión/exclusión	76
3.1.2.1. Criterios de inclusión	76
3.1.2.2. Criterios de exclusión	77
3.2. Métodos	78
3.2.1. Entrevista clínica	78
3.2.2. Recogida de datos	79
3.2.2.1. Revisión historia clínica neurológica de los pacientes	79
3.2.2.2. Exploración oftalmológica básica	79

3.2.2.3. Tomografía de Coherencia Óptica	80
3.2.3. Conflicto de intereses	89
3.2.4. Manejo de las imágenes de RMN:	
Segmentación y Volumetría	90
3.2.4.1. Volumetría	90
3.2.4.2. Segmentación	93
3.2.5. Estudio estadístico	94
4. RESULTADOS	101
4.1. Características de los pacientes	103
4.2. Datos neurológicos	104
4.2.1. Tipo de enfermedad	104
4.2.2. Tiempo de evolución	104
4.2.3. Cuestionario de evaluación de la discapacidad:	
Expanded Disability Status Scale (EDSS)	105
4.2.4. Tratamiento	107
4.2.5. Bandas Oligoclonales	107
4.3. Evolución Neurológica	109
4.3.1. Influencia del tiempo de evolución en las variaciones	111
4.3.2. Influencia del tipo de EM en las variaciones neurológicas	114
4.4. Datos oftalmológicos	118
4.4.1. Agudeza Visual	118
4.4.2. Presión Intraocular	118
4.4.3. Diagnóstico previo de neuritis óptica	119
4.5. Evolución de los parámetros retinianos	119
4.5.1. Evolución del espesor medio de la capa retiniana de	
fibras del nervio óptico (average thickness of the RNFL)	124
4.5.1.1. Neuritis óptica	125
4.5.1.2. Tipo de EM	126
4.5.1.3. Sexo	127
4.5.1.4. Edad	128
4.5.1.5. Tiempo de evolución	130
4.5.2. Evolución del espesor máximo del sector superior de la	
CFNR(SMAX)	134
4.5.3. Evolución del SAVG	139
4.5.4. Evolución del espesor foveal mínimo	
(thickness foveal minimum (TFM))	140

4.6.	Relación entre parámetros neurológicos y retinianos	145
4.6.1.	Porcentaje volumen cerebral (SIENA)	145
4.6.2.	Comportamiento de las variables en el paciente	151
4.6.2.1.	Correlaciones en basal	152
4.6.2.2.	Correlaciones en el seguimiento a un año	161
4.6.3.	Correlaciones entre variables de parámetros retinianos medidos por OCT y neurológicos determinados por RMN	167
4.7.	Resumen de los resultados	176
5.	DISCUSIÓN	179
5.1.	Sobre el diseño y planteamiento general del estudio	181
5.2.	Sobre los cuestionarios de evaluación de la incapacidad: Expanded Disability Status Scale (EDSS)	185
5.3.	Sobre el tratamiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple	186
5.4.	Sobre las bandas oligoclonales	187
5.5.	Sobre la exploración neurológica	188
5.6.	Sobre la exploración oftalmológica	189
5.7.	Sobre la comparación entre los parámetros retinianos y cerebrales en los pacientes con Esclerosis Múltiple	191
6.	CONCLUSIONES FINALES	197
7.	BIBLIOGRAFÍA	201
8.	ANEXOS	219

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es considerada actualmente el paradigma de las enfermedades desmielinizantes. Como tal, se caracteriza por la coexistencia de inflamación y destrucción selectiva a nivel del sistema nervioso central (SNC) de una sustancia llamada mielina. No hay afectación del sistema nervioso periférico.

La EM constituye una de las más frecuentes e incapacitantes enfermedades neurológicas que afectan a la población adulta joven del norte de Europa. Afecta alrededor de 1.1 millones de personas a nivel mundial. En occidente, la EM ocupa el segundo lugar en frecuencia tras los traumatismos craneoencefálicos como causa de discapacidad neurológica en las etapas tempranas de la vida adulta (Hauser et al., Kurtzke, 1983).

La tríada característica de la enfermedad la constituyen la **desmielinización** (áreas focales -placas- con integridad axonal) **inflamación** inmunomediada y **gliosis** astrocítica. En la gran mayoría de los pacientes, la evolución de la enfermedad viene caracterizada por brotes de actividad que alternan con periodos de remisión que son atribuidos al desarrollo agudo de placas de desmielinización en lugares topográficamente determinables, aunque puede seguir un curso progresivo desde el diagnóstico.

Las lesiones suelen tener una amplia distribución temporoespacial. Aunque las lesiones pueden aparecer a lo largo de todo el SNC, hay lugares por los que la enfermedad muestra cierta predilección como son el nervio óptico, el

troncoencéfalo, cerebelo y la médula espinal, lo que explica la aparición de los déficits clínico-neurológicos típicos de la enfermedad.

La edad media de aparición de la EM está en torno a los 31 años y la enfermedad en este momento de la vida es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres (Palace, 2001). La evolución de la enfermedad presenta una variabilidad enorme, encontrando en un extremo casos rápidamente letales que acaban con la vida de la persona en menos de un año. En el otro extremo podemos encontrar pacientes con un leve déficit neurológico incluso 50 años después de ser diagnosticada la EM. No obstante, la mayoría de los pacientes, tras una evolución inicial remitente-recurrente, entran en una fase en la cual se produce un deterioro continuo e inexorable (conocido como progresión secundaria) al cual pueden añadirse exacerbaciones agudas de la enfermedad con el consecuente déficit neurológico que conllevan.

La duración de la EM también es ampliamente variable. La supervivencia media está en torno a 28 años tras el diagnóstico en varones y 33 años en las mujeres (Bronnum-Hansen et al. 1994). El grado de incapacidad que produce la enfermedad con el paso del tiempo también puede variar (Kurtzke, 1983). Un 40 % de los pacientes necesitarán asistencia para caminar tras 15 años de enfermedad (Weinshenker et al. 1989) y perderán el control de esfínteres en fases finales en un porcentaje mayor aún. Ello predispone a la infección urinaria, causa frecuente de muerte en estos pacientes. La muerte directamente atribuible a la EM es rara (W.I Mc Donald and M.A Ron, 1999).

1.1.1. Patogenia de la Esclerosis Múltiple

1.1.1.1. Epidemiología

La edad de comienzo de la EM suele estar comprendida entre los 20 y los 40 años y la frecuencia es aproximadamente el doble en mujeres que en varones. Se ha observado que la edad de inicio se retrasa en el sexo masculino.

Sugieren la existencia de cierta susceptibilidad genética las observaciones siguientes:

- Los familiares de primero, segundo y tercer grado de pacientes con EM están expuestos a un mayor riesgo de enfermedad. Los hermanos de sujetos afectados tienen un riesgo permanente de 2 a 5 %, en tanto que el riesgo para los hijos de los individuos afectados o para padres de los mismos es un poco menos.
- El índice de concordancia en estudios con gemelos monocigóticos es del 25 al 30%, en comparación con 2 a 5% en los dicigotos (se trata de un riesgo similar al que presentan los hermanos no gemelos).
- La prevalencia de EM es diferente en grupos étnicos que residen en el mismo entorno.

Resulta imposible explicar el mecanismo genético de la EM con un simple modelo genético. La susceptibilidad es probablemente poligénica. Se ha postulado también la existencia de susceptibilidades diferentes entre los distintos individuos (heterogeneidad genética). Hasta la fecha, el complejo principal de histocompatibilidad en el cromosoma 6p21 (que codifica para una proteína que interviene en el mecanismo de presentación antigénica a los linfocitos T) constituye la región más importante de susceptibilidad de padecer la enfermedad. Se han identificado otros genes que parecen contribuir a la mayor susceptibilidad genética en los cromosomas 19 y 17.

La susceptibilidad de padecer EM se vincula con la región de clase dos del complejo mayor de histocompatibilidad, específicamente con su alelo DR2.

1.1.1.2. Anatomía

El tamaño de las placas de desmielinización oscila de 1 o 2 mm a varios centímetros. En la fase aguda, se observa histológicamente un infiltrado perivenular celular constituido por linfocitos T y macrófagos que también se encuentran infiltrando la sustancia blanca en su vecindad. Por tanto, existe una disrupción de la barrera hematoencefálica en los lugares donde predomina el fenómeno inflamatorio.

Se ha detectado la presencia de autoanticuerpos específicos frente a la mielina hasta en un 50 % de los pacientes, lo que desencadena el proceso de desmielinización y activación secundaria de macrófagos y células microgliales que se encargan de la digestión de los productos de la desmielinización. Al

progresar las lesiones se produce la activación de los astrocitos, lo que se conoce como gliosis.

Las células de la oligodendroglía que sobreviven a la desmielinización o aquéllas que se diferencian a partir de los neuroblastos pueden producir parcialmente la remielinización axonal, formándose lo que se denomina placas de sombra.

Existen diferencias a nivel ultraestructural en las lesiones de la EM de los distintos sujetos en lo relacionado con el tipo celular inflamatorio presente, intervención del complemento, presencia de autoanticuerpos y en si es la propia vaina de mielina o el cuerpo celular del oligodendrocito lo que desencadena el proceso inmunopatológico.

La EM se ha caracterizado clásicamente por el daño neuronal con preservación de la función axonal, pero también puede haber destrucción axónica. Se ha sugerido que es la pérdida axónica la causa más importante de discapacidad neurológica irreversible en esta enfermedad (Dutta, Ranjan et al, 2007, Bjartmar et cols. 2003). El daño cerebral irreversible asociado a la disfunción axonal se ha descrito ya en fases muy precoces de la enfermedad, en pacientes diagnosticados de síndromes clínicos aislados, pero no parece estar relacionado con el tiempo de evolución de la misma. Estudios cuantitativos con neuroimágenes por resonancia magnética nuclear (RMN) han mostrado de modo consistente la existencia de afectación axonal ya en estadios muy precoces de la enfermedad (Rovaris et al, 2005).

1.1.1.3. Fisiología

La conducción del impulso nervioso a través de los nervios mielinizados es característicamente saltatoria. Es decir, el impulso "salta" de un nudo de Ranvier al siguiente sin que se produzca una despolarización axonal a nivel de la zona internodal. Con esto se logra aumentar significativamente la velocidad de conducción nerviosa.

Con la desmielinización progresiva que caracteriza a la EM con frecuencia se produce un bloqueo de la conducción temporal antes de que los canales de sodio (localizados en los sujetos normales a nivel de los nódulos de Ranvier) tengan la posibilidad de redistribuirse a lo largo del axón sin mielina. Finalmente, se acaba produciendo una redistribución que permite que tenga lugar una propagación continua de los potenciales de acción nerviosos a lo largo de todo el segmento desmielinizado, pero antes de la instauración de este fenómeno "reparador", las corrientes de fuga son demasiado grandes para que el impulso nervioso salte la distancia internodal, y no se produce la conducción. A veces el bloqueo de la conducción del impulso nervioso es incompleto. Algunos estímulos como son la hipertermia corporal o alteraciones metabólicas (ejercicio físico o fiebre) podrían desencadenar un bloqueo variable en la conducción nerviosa que explicaría el empeoramiento del estado general de los pacientes con EM cuando son sometidos a estos estímulos.

Cuando se van extendiendo las zonas de desmielinización tiene lugar un entortecimiento de la conducción puesto que la desmielinización impide que tenga lugar de manera correcta la conducción saltatoria (rápida) del impulso nervioso y tiene lugar una propagación continua del mismo (lenta).

1.1.1.4. Inmunología

Se han aislado linfocitos T reactivos activados frente a la proteína básica mielina (PBM) en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o incluso en lesiones de EM.

La ávida unión del alelo DR2 del complejo mayor de histocompatibilidad en algunos pacientes con EM a una secuencia determinada de aminoácidos de la proteína básica mielina parece activar la respuesta de los linfocitos T contra ella.

Existen autoanticuerpos dirigidos frente a antígenos presentes en la mielina, como lo son la glucoproteína mielínica de los oligodendrocitos y parecen colaborar en la producción de las lesiones desmielinizantes de los pacientes con EM. De hecho, la presencia en suero de autoanticuerpos frente a esta glucoproteína en pacientes con síndromes aislados clínicamente tiene alto valor predictivo del desarrollo futuro de EM.

Característicamente, en el LCR de los pacientes con EM se han aislado complejos de ataque a la membrana y una alta concentración de inmunoglobulinas. Asimismo, y al igual que en otras enfermedades inflamatorias

crónicas e infecciones, se ha detectado inmunoglobulina oligoclonal en el LCR de estos pacientes.

Se ha estudiado el papel de las citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleuquinas e interferón gamma) en la patogenia de la EM, ya que parece que podrían lesionar directamente los oligodendrocitos o las membranas de mielina. No obstante, las terapias basadas en el uso de citoquinas reguladoras a menudo han resultado inútiles y los inhibidores del factor de necrosis tumoral incluso dañino en ocasiones (Martinez et al, 2006).

No se conocen con exactitud los estímulos desencadenantes de los brotes de actividad de la enfermedad, puesto que se han demostrado en imágenes de resonancia magnética episodios de actividad patológica mucho más frecuentes de los que se manifiestan clínicamente. Esto implica que existe gran cantidad de patología subclínica en la EM, mayormente durante las etapas tempranas de la enfermedad.

Algunos pacientes experimentan recidivas de infecciones de vías respiratorias altas coincidiendo con la aparición de un brote de enfermedad, lo que sugiere que en la patogenia de la EM podría intervenir un mimetismo molecular entre virus y antígenos presentes en la mielina o la presencia de superantígenos víricos que podrían activar linfocitos T patógenos. Existe un modelo experimental de enfermedad desmielinizante inducida por virus (coronavirus murino de Theiler) en el que produce una infección crónica del oligodendrocito con infiltración de linfocitos y desmielinización que semeja mucho a las lesiones producidas en los pacientes con EM. En el suero y LCR de los pacientes con EM se han detectado títulos elevados de anticuerpos frente al virus de la varicela,

herpes simple, sarampión, virus de Epstein-Barr, rubéola, algunas cepas de parainfluenza e influenza C. No obstante, no se ha corroborado la participación de ningún agente infeccioso en la EM.

Existe un aumento del riesgo de padecer EM en las personas de estatus socioeconómico alto, lo cual parece sugerir la existencia de cierta predisposición en las personas que por razones de higiene elevada ha sufrido exposiciones iniciales tardías a ciertos agentes infecciosos.

1.1.2. Manifestaciones clínicas

El inicio de la enfermedad puede ser agudo o insidioso y la sintomatología en el momento del diagnóstico ser florida o haber pasado desapercibida (Kurtzke, 1995). Se han descrito diagnósticos casuales de la enfermedad durante la realización de necropsias en pacientes que han fallecido por otra causa o incluso como hallazgo durante la realización de pruebas de imagen cerebrales por otro motivo.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variadas y dependen de la localización a nivel del SNC de las lesiones (McDonald et al., 2001, Palace, 2001). Al explorar a los pacientes, es común identificar signos de disfunción neurológica a menudo en sitios asintomáticos.

Los síntomas iniciales de la EM más comunes se citan en orden de frecuencia a continuación:

1. Pérdida sensitiva (37%)
2. Neuritis óptica (36%)
3. Debilidad (35%)
4. Parestesias (24%)
5. Diplopía (15%)
6. Ataxia (11%)
7. Vértigo (6%)
8. Ataques paroxístico (4%)
9. Síntomas vesicales (4%)
10. Signo de Lhermitte (3%)
11. Dolor (3%)
12. Demencia (2%)
13. Pérdida visual (2%)
14. Parálisis facial (1%)
15. Impotencia (1%)
16. Miocimia (1%)
17. Epilepsia (1%)
18. Caídas (1%)

La *pérdida sensitiva* de las extremidades suele manifestarse como disminución de la potencia, fatiga o dificultad para la marcha. Es una manifestación característica de la enfermedad la debilidad de miembros inducida por el ejercicio. Esta manifestación es característica de la afectación de la motoneurona superior por lo que con frecuencia se asocia con otros síntomas piramidales como la hiperreflexia, signo de Babinski y espasticidad. Si la lesión ha afectado a las fibras reflejas aferentes a nivel medular pueden perderse los reflejos tendinosos.

La **espaſticidad** a menudo se asocia con espasmos musculares que pueden ser espontáneos o aparecer con la ejercitación muscular, y por lo general es dolorosa. Dificulta la deambulaci3n y el autocuidado del paciente.

La **neuritis 3ptica** es con frecuencia la primera manifestaci3n de la EM. El cuadro inicial suele debutar con disminuci3n variable de la agudeza visual (AV) con un cl3sico escotoma central en el campo visual, alteraci3n de la percepci3n de los colores y disminuci3n de la sensibilidad al contraste. Acompa~ando a la p3rdida visual puede aparecer dolor ocular, que se exagera con los movimientos oculares. En muchas ocasiones se observa defecto pupilar aferente o pupila de Marcus Gunn propio de la neuritis. En un tercio de los pacientes, los movimientos oculares pueden desencadenar la aparici3n de fosfenos. Aunque no suele encontrarse en la fase aguda de la neuritis 3ptica se ha descrito una disminuci3n de la AV con el ejercicio f3sico, la ingesta de alimentos calientes o la inmersi3n del paciente en agua caliente, lo que se denomina fen3meno de Uhthoff. Es t3pica la aparici3n de una disminuci3n de la amplitud de los potenciales evocados. Entre los defectos de campo visual en la EM se incluyen la disminuci3n conc3ntrica del campo visual, escotomas centrales, defectos altitudinales y aumentos de la mancha ciega (Pula et al, 2009). En la gran mayor3a de las ocasiones, durante la fase de recuperaci3n espont3nea de la AV, el escotoma central t3pico se vuelve parcheado y acaba dejando como secuela un aumento de la mancha ciega con un escotoma arqueado (McDonald et al, 1992).

Aunque cl3sicamente se localizan a nivel del nervio 3ptico y c3rtex las lesiones t3picas desmielinizantes de la enfermedad, se ha observado en las necropsias de pacientes diagnosticados de EM que el quiasma 3ptico, las cintillas y

radiaciones ópticas están lesionados de la misma manera. En dos tercios de los pacientes con neuritis óptica aguda con lesiones cerebrales múltiples silentes en el debut de la enfermedad, las radiaciones ópticas estaban afectas en casi la totalidad de los casos (McDonald et al, 1992).

El fenómeno de Pulfrich es una ilusión en la que un objeto en movimiento parece tener una trayectoria diferente cuando se mueve entre un ojo y otro. La descripción clásica de este fenómeno es la de un péndulo en movimientos en un eje paralelo al eje coronal de la cabeza del paciente que parece describir una trayectoria elíptica. Está causado por una asimetría en la velocidad de conducción nerviosa entre ambos nervios ópticos. Una estereopsis empobrecida por este fenómeno puede ser el síntoma de presentación de la EM.

Por lo general los síntomas son monoculares y si se afectan ambos ojos, el grado de afectación suele ser asimétrico. La neuritis óptica es la causa más frecuente de pérdida de visión espontánea y reversible en adultos jóvenes del norte de Europa (McDonald et al, 1992).

El nervio óptico puede tener una apariencia normal o encontrarse edematizado, en cuyo caso hablamos de papilitis. No obstante, la exploración del fondo de ojo es normal hasta en un 50% de los pacientes por tratarse de una neuritis retrobulbar (McDonald et al, 1992). Como consecuencia de los brotes de neuritis óptica podemos encontrar en el fondo de ojo una papila óptica pálida, atrófica. La coexistencia de uveítis debería hacernos pensar en otros diagnósticos.

Con los estudios de RMN se ha puesto en evidencia que las lesiones del nervio óptico de gran longitud (superior a 1 mm) en las que está implicada la porción nerviosa que atraviesa el canal óptico están relacionadas significativamente con un peor pronóstico visual a largo plazo. Este peor pronóstico visual de las lesiones nerviosas intracanaliculares puede ser debido al fenómeno inflamatorio con el edema acompañante que se produce en una región sin espacio para que el nervio se expanda. El hecho de que la arteria oftálmica transcurra por este mismo canal puede añadir al fenómeno inflamatorio y desmielinizante un componente isquémico que contribuiría a la pérdida de función visual (McDonald et al, 1992).

El riesgo de desarrollar EM a los 15 años de haber padecido un brote de neuritis óptica es predecible a partir de la RMN realizada en el momento del diagnóstico de la neuritis óptica (NO). Un paciente sin lesiones cerebrales en la RMN basal tiene una probabilidad de un 25% de desarrollar una EM en 15 años. Si se evidencia una sola lesión en la RMN, la probabilidad aumenta a un 60%. Si el número de lesiones en la RMN basal aumenta a tres o más, la probabilidad de desarrollar con los años la enfermedad es del 78%. Con independencia de la RMN, el riesgo total de desarrollar la enfermedad tras un brote de NO asciende a un 50% a los 15 años (Pula et al, 2009).

Como consecuencia de la oftalmoplejía internuclear (OIN) o de la parálisis de los pares craneales puede aparecer una **diplopía**. En la oftalmoplejía internuclear aparece una limitación a la aducción de un ojo por lesión del fascículo longitudinal medial ipsilateral y en el ojo que abduce se observa un nistagmo horizontal. La presencia de una OIN bilateral es un signo de alta

sospecha de EM y constituye una lesión del sistema visual eferente que no sólo conlleva un mal pronóstico visual sino que también es un factor predictivo positivo para el deterioro generalizado de los pacientes (Pula et al, 2009).

Dentro de la categoría de **síntomas sensitivos** encontramos las parestesias y las hiperestesias. En más de la mitad de los pacientes con EM se añade como síntoma el dolor. Puede comenzar en cualquier parte del cuerpo y cambiar con el paso del tiempo a otras localizaciones.

La **ataxia** se suele manifestar como temblores cerebelosos, pudiendo aparecer incluso una disartria cerebelosa conocida como habla escándida si se afecta la voz.

Múltiples causas conducen a la **disfunción vesical** que está presente en más del 90% de los individuos con esclerosis múltiple. Forma parte del cuadro sintomatológico de estos pacientes la disfunción intestinal, apareciendo hasta en un 30% de los pacientes estreñimiento. Es menos frecuente que aparezca incontinencia rectal.

La **disfunción cognitiva** puede incluir amnesia, dificultad para la resolución de problemas, disminución de la capacidad de atención, lentitud en el procesamiento de la información y problemas de desplazamiento entre tareas cognitivas. Es rara la aparición de una disfunción cognitiva severa.

La **depresión** aparece hasta en un 50-60 % de los pacientes, y el suicidio en personas diagnosticadas de EM es 7.5 veces más frecuente que en personas

sanas de la misma edad. Es muy frecuente el insomnio en los pacientes, tanto como síntoma de la EM como por efecto secundario de la medicación (Bøe Lunde et al., 2012).

Un 90% de los pacientes presentarán a lo largo del curso de la enfermedad **fatiga** de carácter moderado o severo. Sus manifestaciones incluyen debilidad motora generalizada, laxitud extrema, escasa capacidad para la concentración, disminución de la resistencia física, anergia y una sensación abrumadora de agotamiento máximo que obliga a la persona a reposar o dormir. Esta sintomatología se ve exacerbada con las temperaturas elevadas, la depresión, por perturbaciones del sueño y con la realización de esfuerzos excepcionales para realizar las actividades de la vida diaria.

La **disfunción sexual** es un síntoma frecuente en la enfermedad.

La **debilidad facial** se debe a una lesión de la vía intraparenquimatosa del VII p.c. y es confundida a menudo con la parálisis idiopática de Bell.

El **vértigo** puede simular una laberintitis aguda. La hipoacusia no suele aparecer en los pacientes con EM.

Hay una serie de **síntomas complementarios** que son muy característicos de la enfermedad. Lo son la *sensibilidad elevada al calor*, que es responsable del empeoramiento transitorio de los síntomas de la enfermedad durante enfermedades febriles o durante, por ejemplo, una ducha caliente o el ejercicio físico.

El *síntoma de Lhermitte* es una sensación similar a un choque eléctrico que es desencadenado por la flexión del cuello u otro movimiento. Pueden aparecer neuralgias en estos pacientes.

La miocimia facial consiste en contracciones rápidas y persistentes de la musculatura de predominio inferior de la cara y es consecuencia del daño de los fascículos corticobulbares o del nervio facial en su trayecto en el tallo encefálico.

1.1.3. Formas evolutivas de la Esclerosis Múltiple

En hasta un 80% de los casos la enfermedad comienza con algún signo o síntoma de déficit neurológico a lo que se añaden brotes o recaídas (definidos como aparición de síntomas o signos nuevos de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración o deterioro significativo de sintomatología preexistente que se encontraba estable durante el último mes).

De los pacientes que inician así el curso de su enfermedad, hasta la mitad en los años sucesivos seguirán un curso progresivo de deterioro de sus capacidades neurológicas (serán las formas secundariamente progresivas). En un 15-20% de los casos habrá progresión desde el momento mismo del diagnóstico, correspondiendo este grupo de pacientes a las formas primariamente progresivas de la enfermedad.

El síndrome clínico aislado o síndrome desmielinizante aislado es un episodio puntual de síntomas neurológicos compatible con la EM, como por ejemplo un brote de NO. Alrededor de un 80% de las personas que lo padecen y que presentan lesiones en la RMN, terminarán desarrollando una EM. Debe utilizarse

los criterios diagnósticos de McDonald para el diagnóstico de esta forma clínica de enfermedad (Dalton et al., 2002).

En resumen, las principales formas evolutivas de la EM son las siguientes:

- **SÍNDROMES CLÍNICOS AISLADOS:** episodio puntual de síntomas neurológicos compatible con la EM.
- **FORMAS REMITENTES-RECURRENTES:** Brote con posterior recuperación completa o parcial. No hay progresión de la enfermedad entre brote y brote. Es la forma de debut de la EM en un 80% de los pacientes.
- **FORMAS PRIMARIAMENTE PROGRESIVAS:** Hay progresión en el deterioro neurológico desde un principio.
- **FORMAS SECUNDARIAMENTE PROGRESIVAS:** Inicio como formas remitentes-recurrentes, pero con progresión posterior.

En nuestro estudio los pacientes fueron agrupados en tres categorías diferentes en función de su forma clínica de EM, tal y como se muestra en la figura 1:

1. SÍNDROMES CLÍNICOS AISLADOS
2. FORMAS REMITENTES-RECURRENTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
3. FORMAS PROGRESIVAS DE LA ENFERMEDAD

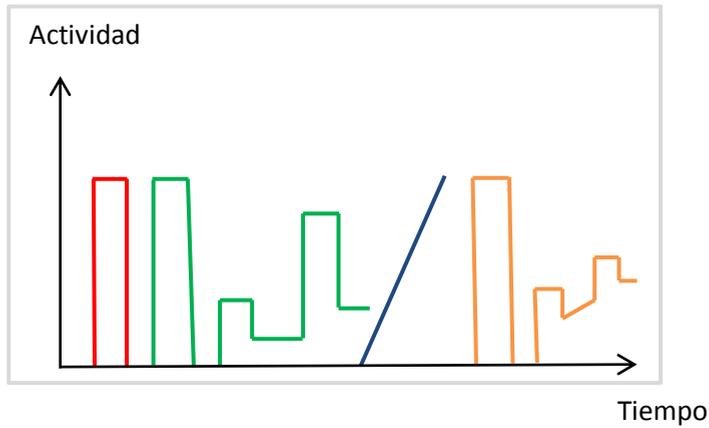


Figura 1. Representación de las principales formas evolutivas en el tiempo de EM en función de su curso clínico en escala cromática (rojo: síndrome clínico aislado; verde: remitente-recurrente; azul: primariamente progresiva; naranja: secundariamente progresiva) (Llorca, 2012)

1.1.4. Discapacidad neurológica en Esclerosis Múltiple

La "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) tiene como finalidad clasificar a los pacientes diagnosticados de EM en función de su nivel de discapacidad, y sirve para llevar a cabo un seguimiento del curso evolutivo de la enfermedad en el tiempo.

Se trata de una escala ordinal que utiliza Sistemas Funcionales que valoran desde la puntuación 0 a 9'5 la capacidad de deambulación y grado de dependencia, correspondiendo el máximo, o puntuación de 10 puntos, al fallecimiento secundario a la enfermedad. Se utiliza como medida estándar de

la capacidad funcional cuando hablamos de la EM (Kurtzke, 1983). Ha sido ampliamente criticada por enfatizar aspectos de la vida cotidiana como la deambulación dejando al margen otros como la capacidad cognitiva, fatiga, calidad de vida, calidad de visión, entre otros. Algunos autores han apuntado que no existe una relación lineal entre el aumento de puntuación en la escala EDSS y la pérdida de calidad de vida de estos pacientes (Twork et al., 2010).

Algunos grupos han estudiado el grado de información acerca de la enfermedad que obtienen los pacientes recientemente diagnosticados de EM, el origen de la misma y el conocimiento acerca de la existencia de predisposición a padecer brotes de NO a lo largo del curso de la enfermedad en estos pacientes (Matti et al., 2010).

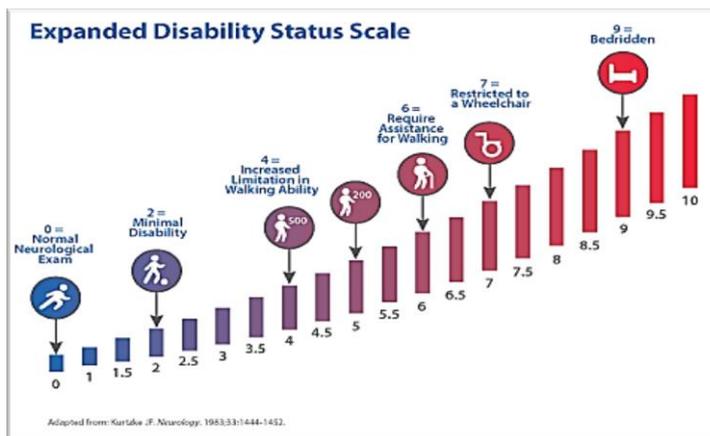


Figura 2. Expanded Disability Status Scale.

Imagen extraída de <http://www.mobilitymattersinms.com/site/assessment-tests.aspx>

1.1.5. Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple

Para diagnosticar una EM en la actualidad nos basamos en una serie de lo que se conoce como criterios paraclínicos y en criterios diagnósticos (Schumacher et al., 1965; Poser et al., 1983; Thompson et al., 2000; McDonald et al., 2001).

1.1.5.1. Criterios Paraclínicos:

- **PUNCIÓN LUMBAR:** mediante su uso se analiza la presencia de bandas oligoclonales, producidas por la presencia de anticuerpos en el LCR. Es típico de la EM encontrar una elevación discreta de las proteínas totales y la elevación del porcentaje de inmunoglobulinas (Ig G en un 70-80%) (Andersson et al., 1994).
- **POTENCIALES EVOCADOS:** se valora la integridad funcional de las vías nerviosas principales mediante estímulos visuales, sonoros y sensitivos.
- **RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR:** es la mejor forma de objetivar las lesiones desmielinizantes como luego desarrollaremos.

1.1.5.2. Criterios diagnósticos de Mc Donald

Los criterios diagnósticos en los que nos basamos para la realización de nuestro estudio fueron los de Mc Donald, que se aportan a continuación:

Manifestación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
Dos o más ataques, evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Ninguno (aunque deseable)
Dos o más ataques, evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio por RM o Dos o más lesiones en RM coherentes con EM y evidencia positiva en LCR o Ataque clínico adicional que implique otra localización
Un ataque, evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en tiempo por RM o Segundo ataque clínico
Un ataque, evidencia clínica objetiva de una lesión (manifestación monosintomática, síndrome clínico aislado)	Diseminación en espacio por RM o Dos o más lesiones en RM coherentes con EM y evidencia positiva en LCR Y Diseminación en tiempo por RM o Segundo ataque clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	Evidencia positiva en LCR Y Diseminación en espacio demostrada por nueve o más lesiones cerebrales en T2 o 2) 2 o más lesiones medulares o 3) Entre cuatro y ocho lesiones cerebrales y una lesión medular o PEV anormales asociados con 4-8 lesiones cerebrales o con menos de 4 lesiones cerebrales y una lesión medular demostrado por RM Y Diseminación en tiempo por RM o Progresión continuada durante 1 año

Tabla 1: Criterios diagnósticos de McDonald et al. (2001)

1.1.6. Tratamiento de la Esclerosis Múltiple

Las bases terapéuticas de la EM se asientan en dos grandes pilares terapéuticos: tratamiento inmunomodulador (interferón beta o acetato de glatíframero) e inmunosupresor (azatioprina, ciclofosfamida o mitoxantrona, entre otros).

El tratamiento de la EM tiene dos objetivos fundamentales: controlar los brotes de la enfermedad y modificar el curso de la misma con el objetivo de evitar o

atenuar el número de exacerbaciones y la progresión en la discapacidad neurológica.

1.1.6.1. Tratamiento de los brotes de la enfermedad: Corticoesteroides

En el tratamiento de los brotes de EM, los corticoides han demostrado ser eficaces, acortan la duración del brote y enlentecen la progresión de la discapacidad neurológica (Andersson, et al., 1998, Marx, 1995).

1.1.6.2. Tratamientos que modifican el curso de la enfermedad

- Interferón-beta

Se encuentran comercializados el interferón beta-1a Avonex® y Rebif® y el beta-1b (Betaseron®). Su administración crónica ha demostrado disminuir el número de brotes de la enfermedad y enlentecer la progresión de la discapacidad neurológica de los pacientes.

El interferón beta-1a ha mostrado tener cierto efecto neuroprotector al reducir la degeneración axonal y neuronal (Sattler et al., 2006) así como la atrofia cerebral (Hardmeier et al., 2005, Frank et al., 2004) en los pacientes con EM.

- Acetato de glatíramero

Conjunto de aminoácidos mielina-like, que tienen como mecanismo una supresión de la actividad inmunológica frente a la mielina. Es igual de efectivo

que el interferón para disminuir la severidad y frecuencia de los brotes de EM. Es el Copaxone®.

- Mitoxantrona

Es el Novantrone®, un derivado de la antraciclina con elevada actividad antitumoral. Utilizado como tratamiento de neoplasias, disminuye en un 86% el número de brotes y retrasa la progresión de la enfermedad. Sin embargo no reduce significativamente las lesiones captantes de gadolinio visibles en la RMN (Krapf et al., 2005).

1.1.6.3. Otros tratamientos de la Esclerosis Múltiple

- Natalizumab (Tysabri®)

Se trata de un anticuerpo humanizado anti-integrina que se une a la superficie de los linfocitos T activados. Fue retirado del mercado al describirse varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociados a su administración (Hohlfeld et al., 2005). Ensayos posteriores afirmaban que el riesgo de este efecto adverso era bajo (Yousry et al., 2006).

- Gammaglobulinas policlonales

- Azatioprina

Es un análogo inmunosupresor derivado de la mercaptopurina. No es un fármaco de primera línea por lo que se da en caso de intolerancia a los mismos.

- Ciclofosfamida

Es un citostático con propiedades inmunosupresoras y antimitóticas. Presenta múltiples efectos adversos.

- Otros inmunosupresores

No hay resultados concluyentes que aprueben el uso general de estas sustancias en los pacientes diagnosticados de EM. Son la ciclosporina A, linomida, mielina oral, sulfasalazina, trasplante autólogo de células madre, etc.

1.2. VÍA ÓPTICA

La vía óptica sensorial primaria en el ser humano representa un sistema complejo en el que intervienen un gran número de estructuras como son la retina, los nervios ópticos, el quiasma, el núcleo geniculado lateral y radiaciones ópticas, núcleos visuales cerebrales (colículos superiores y pretectoria), el núcleo hipotalámico, el pulvinar y el sistema óptico accesorio, las radiaciones geniculoestriadas, el córtex estriado, las áreas corticales de asociación e infinidad de conexiones interhemisféricas (Duane et all. 2008). Como consecuencia de la estrecha relación de la vía óptica con estructuras vasculares, óseas y del sistema ventricular encefálico, los defectos de la vía óptica (objetivados mediante campimetría u otros métodos) constituyen un buen indicador topográfico de la patología neurológica.

Así, como elementos constituyentes del sistema visual figuran:

- El globo ocular (retina)
- Nervio óptico
- Quiasma óptico
- Cintilla o tracto óptico
- Cuerpo geniculado lateral
- Radiaciones ópticas
- Córtex occipital
- Córtex visual de asociación

Desde el punto de vista funcional, la vía óptica está compuesta por la siguiente secuencia de células: fotorreceptores, células bipolares, células ganglionares (primera neurona), neuronas del núcleo geniculado lateral (segunda neurona,

que equivale a la neurona talámica de la vía sensitiva) y las neuronas de la corteza occipital (tercera neurona).

La vía óptica tiene su inicio en la retina, donde encontramos numerosos tipos celulares. Los fotorreceptores (conos y bastones) realizan su sinapsis directamente con las células bipolares, que a su vez lo hacen con las **células ganglionares**, cuyos axones (en número aproximado de 1'2 millones) se organizan para formar el nervio óptico.

El **nervio óptico** tiene una longitud aproximada de 50 mm y se extiende desde el globo ocular hasta el quiasma óptico diferenciándose en cuatro porciones: la intraocular (el disco óptico), la orbitaria, la porción intracanalicular y la intracraneal.

Este nervio envía proyecciones a ocho núcleos visuales denominados primarios: núcleo supraquiasmático, supraóptico, y para ventricular, núcleo del sistema óptico visual accesorio, núcleo del área pretectal, colículo superior, núcleo pulvinar y núcleo geniculado lateral (recibe aproximadamente un 85% de los axones que constituyen el nervio óptico). Si durante el desarrollo embrionario se produce una alteración en la mielinización de estos axones (por alguna enfermedad, alcohol u otras drogas, por ejemplo), el desarrollo completo del nervio óptico no llega a tener lugar y pueden establecerse conexiones aberrantes entre las fibras nerviosas y sus eferencias a nivel del sistema nervioso central (Bort et al. 2002, Melo et al., 2008, Pons et al., 2008, Pons-Vázquez et al., 2011). Las fibras nerviosas que van desde la retina al núcleo geniculado lateral son los axones de las células ganglionares de la retina y en conjunto se les conoce como *fibras retinogeniculadas*.

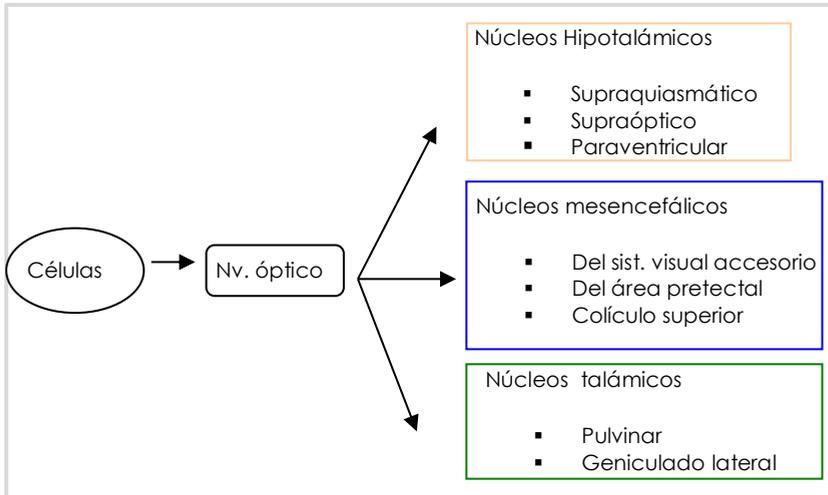


Figura 3. Proyecciones retinianas a los ocho núcleos primarios

El término quiasma deriva de la letra griega chi (X) y en el sistema visual hace referencia a la apariencia de la unión de los dos nervios ópticos. El **quiasma óptico** tiene su localización en la base del hipotálamo y constituye el lugar donde tiene lugar la decusación parcial de las fibras nerviosas procedentes de la retina (Sadun, Alfredo A. 2004). Las fibras nasales (aproximadamente un 53% del total) se decusan a nivel quiasmático hacia el tracto óptico contralateral. El restante 47% corresponde a las fibras temporales y no se decusa, continuándose con el tracto óptico ipsilateral. Por tanto, la información procedente de la mitad izquierda del campo visual de ambos ojos se transmite al córtex cerebral derecho, y la procedente de la mitad derecha de ambos campos visuales al córtex cerebral izquierdo.

Es la anatomía propia del quiasma óptico y su relación con otras estructuras nerviosas la que justifica los distintos patrones de pérdida visual así como gran número de disfunciones de los pares craneales, neurológicas y endocrinas (Rubin, Richard M. 2004).

Los axones de las células ganglionares retinianas continúan como un haz compacto a partir del quiasma, la **cinilla óptica**. Esta estructura discurre sobre la superficie del pie del pedúnculo cerebral en su unión con el hemisferio y termina en el núcleo geniculado lateral del diencefalo.

El **núcleo geniculado lateral** es el centro de procesamiento primario de la información visual que proviene de las células ganglionares a través del tracto óptico. Consta de seis capas celulares en el ser humano con finas láminas de mielina entre ellas. Las capas celulares se numeran del 1 al 6, desde la más anterior a la más posterior. Las capas 1 y 2 de este núcleo están formadas por células con somas grandes, por lo que reciben el nombre de magnocelulares. Las capas 3 a 6 contienen células pequeñas y por ellos se denominan capas parvocelulares.

Los axones de las células ganglionares que nacen en la retina temporal siguen su trayecto en el mismo lado al pasar a través del quiasma óptico y terminan en el núcleo geniculado lateral ipsilateral. Por el contrario, los axones procedentes de la retina nasal cruzan por el quiasma y terminan en el núcleo geniculado lateral contralateral.

Las células de relevo que forman las capas del núcleo geniculado lateral reciben información desde las células ganglionares (fibras retinogeniculadas) y envían sus axones a la corteza visual primaria ipsilateral como un gran haz de fibras mielínicas, las radiaciones ópticas. Las radiaciones ópticas también reciben el nombre de vía geniculoestriada o geniculocalcarina porque la corteza visual primaria está localizada en los labios superior e inferior del surco calcarino.

Las lesiones producidas a nivel de las radiaciones ópticas pueden ser de pequeño tamaño y tener como consecuencia una cuadrantanopsia. Los términos congruencia e incongruencia se aplican cuando se habla de lesiones a nivel de las radiaciones y cintillas ópticas. Se dice que un déficit es congruente cuando la pérdida de campo visual de un ojo se puede superponer a la pérdida de campo visual del otro ojo. Cuanto más anterior es la lesión en la cintilla o radiación óptica, más probabilidad de incongruencia hay. Por el contrario, cuanto más posterior en las radiaciones y corteza visual se encuentra el nivel lesional, más probabilidad de congruencia habrá.

La corteza visual primaria recibe gran parte de los axones procedentes del núcleo geniculado lateral y tiene su localización en ambos labios del surco calcarino, localizado a nivel del lóbulo occipital. También se la denomina área 17, corteza estriada o V1. El labio superior del surco calcarino recibe la información correspondiente a la parte inferior de los hemicampos contralaterales. Al labio inferior llega la información procedente de la parte superior de los hemicampos. La mácula, o parte central del campo visual, está representada en la porción de la corteza visual primaria más cercana al polo occipital.

Se conoce que una parte importante del cerebro está dedicada al procesamiento y percepción del espacio visual. Las áreas 18 y 19, que rodean al área 17 del córtex occipital están también implicadas en la recepción e integración de información visual. Reciben información directa del área 17 y del núcleo pulvinar.

En la **corteza occipital o visual** termina la vía óptica constituyendo, por tanto, un área cerebral de proyección primaria. De la totalidad del córtex cerebral, la visual se distinguió por su apariencia estriada o en franjas en una sección transversal, lo que le dio el nombre de corteza estriada.

Tiene un área de superficie de aproximadamente un decímetro y su espesor se ha calculado en torno a los 2 milímetros.

A nivel del córtex visual se produce un fenómeno de inversión típico con el campo visual tanto a nivel temporal-nasal como superior-inferior. Por tanto, la información captada a nivel del campo visual superior derecho de ambos ojos acabará siendo proyectada en el labio inferior de la cisura calcarina, en la región occipital izquierda.

Anatómicamente la encontramos situada alrededor de lo que se llama *cisura calcarina* y se corresponde, según la nomenclatura neuroanatómica de Brodman, con lo que llamamos área 17. Hoy en día nos referimos a ella como **"área visual 1" o V1**.

El límite superior del lóbulo cerebral occipital lo constituye la cisura o surco parietoccipital. A nivel lateral, la *cisura occipital lateral* separa las agrupaciones de distinto tamaño y morfología que forman las *circunvoluciones occipitales*. En su cara medial, el lóbulo occipital está dividido en dos estructuras (*cuña* y *circunvolución lingual*) por la *cisura calcarina* que acaba anastomosándose con la *cisura parieto-occipital* rostralmente, mediante una bifurcación en "Y".

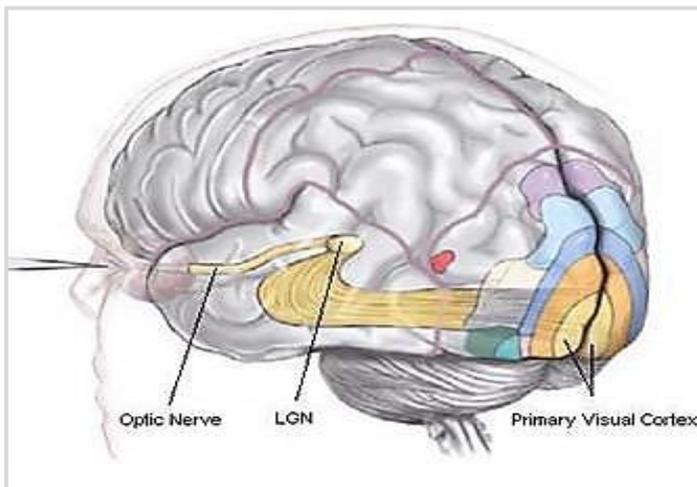


Figura 4. Representación gráfica de las principales estructuras involucradas en la vía óptica (*nervio óptico*, *núcleo geniculado lateral (LGN)* y *corteza visual primaria*).

Imagen extraída de:

<http://rocio.jimenez.tripod.com/blog/index.blog?start=1265689435>

Gran parte de la información procedente de esta área 17 o V1 acaba siendo enviada a la corteza visual de asociación, "área visual 2", V2, o también llamada *área 18 de Brodman* para que se lleve a cabo su integración y

procesamiento, y que anatómicamente se encuentra rodeando a la corteza visual primaria.

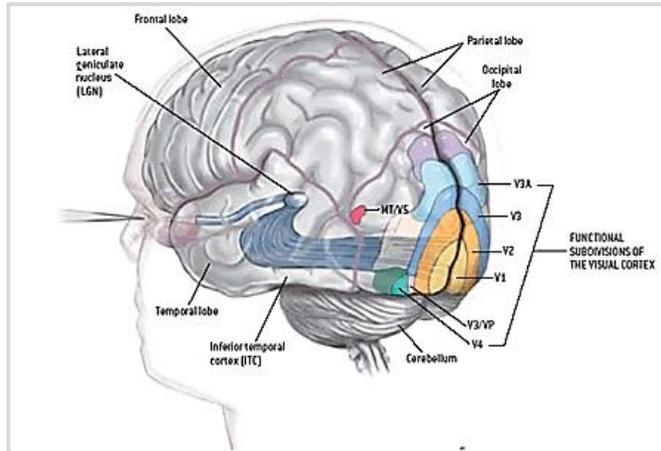


Figura 5. Representación gráfica de los lóbulos cerebrales y córtex visual.

Imagen extraída de: <http://www.tsbvi.edu/cvi-intro>

La información visual integrada en V2 puede ser proyectada a su vez a múltiples regiones occipitales denominadas "área visual 3" o V3, "área visual 4" o V4 o área 19. La información que desemboca en estas áreas puede tener un flujo anterógrado hacia otras áreas de la corteza cerebral, o retrógrado con función integradora, volviendo a otras áreas del córtex visual de nuevo.

El área 17 posee una gran complejidad estructural a nivel histológico puesto que se encuentra organizada de manera delaminada en distintas capas, que se comentan y esquematizan a continuación:

CAPA 1: está compuesta por una red sináptica densa entre dendritas de células piramidales de capas más profundas. Contiene un número escaso de neuronas entremezcladas con fibras nerviosas. Es fácil de identificar y delgada.

CAPAS 2 y 3: Se extienden hasta prácticamente la mitad del espesor del córtex visual. Son difíciles de reconocer. Contienen gran número de las somas celulares y dendritas de las células piramidales y se reciben a este nivel inputs con origen talámico y de capas más profundas. La capa tres se divide a su vez en 3A y 3B.

CAPA 4: Llega a alcanzar hasta casi un 60% de la profundidad de la corteza y está formada por células de pequeño tamaño. Se subdivide en múltiples estratos atendiendo a las conexiones que tienen lugar con los axones originados en el ganglio geniculado lateral y a las distintas formas celulares. Se subdivide según las conexiones que establece en 4A, 4B y 4C, subdividiéndose esta última en alfa y beta.

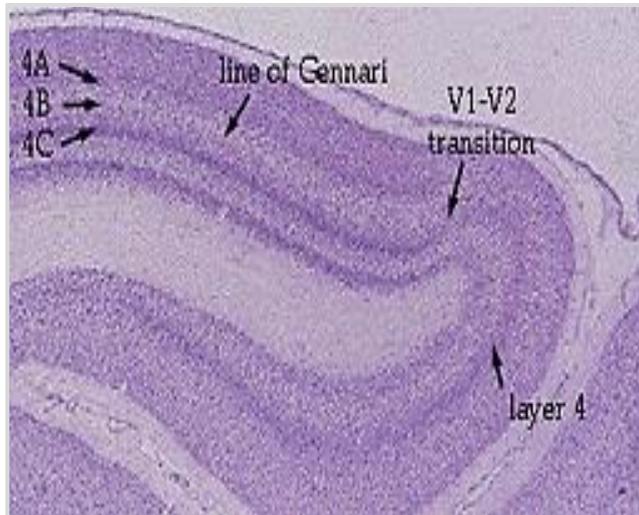
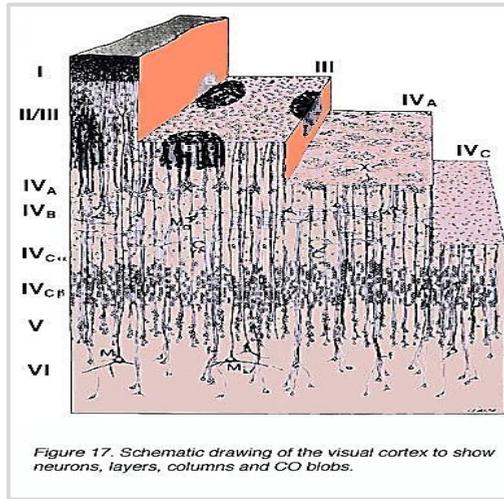
Las células estrelladas que componen la capa 4C con el lugar de desembocadura de las fibras que entrando desde la sustancia blanca cerebral tienen su origen en el ganglio geniculado.

La mitad superior de la capa 4C-alfa recibe los axones procedentes de las capas 1 y 2 de células magnocelulares del núcleo geniculado lateral. Los axones que proceden de las cuatro capas dorsales parvocelulares de este núcleo terminan en la mitad inferior de la capa 4C, razón por la cual se llama 4C-beta.

De cada una de estas subdivisiones de la capa 4C parten proyecciones nerviosas diversas a capas superiores.

CAPA 5: Está formada por cuerpos celulares de tamaño medio y grande, que envían sus axones a las capas previas con excepción de a la capa 4 y también al colículo superior.

CAPA 6: Contiene somas de pequeño tamaño y envía axones recurrentes a la capa 4C-beta. Recibe asimismo inputs directos del núcleo geniculado lateral. Se puede observar en las tinciones de cortes histológicos de esta área cerebral una capa de fibras con mielina, acelular, que se conoce como estria de Gennary y que es la que le da el nombre de estriada a esta área de corteza.



Figuras 6 y 7. Esquemización y corte histológico teñido de la organización en capas de las neuronas del córtex visual.

Imágenes extraídas de:

<http://webvision.med.utah.edu/book/part-ix-psychophysics-of-vision/the-primary-visual-cortex/>

1.3. RETINA HUMANA

1.3.1. Recuerdo anatómico funcional de la retina

La retina es una parte del encéfalo, y como tal, consta de los mismos elementos que él, aparte de algunas estructuras más complejas y especializadas imprescindibles para el funcionamiento de los fotorreceptores.

La estructura característica en capas de la retina determina la existencia de múltiples sinapsis neuronales a lo largo de la vía óptica. La **capa nuclear externa** (CNE) contiene los cuerpos celulares de los fotorreceptores, los conos y los bastones.

La **capa nuclear interna** (CNI) contiene los cuerpos celulares de las células horizontales, las células bipolares y las células amacrinas. Se encuentran aquí también los cuerpos celulares de los neuroglíocitos radiales (células de Müller).

La **capa celular ganglionar** (CCG) contiene células amacrinas desplazadas y células ganglionares que forman las señales salientes de la retina hasta el encéfalo a través del nervio óptico.

Estas tres capas de células están separadas por dos capas sinápticas o plexiformes, que contienen la inmensa mayoría de dendritas y sinapsis.

La **capa plexiforme externa** (CPE) se sitúa entre la CNE y la CNI.

La capa plexiforme interna (CPI) separa la CNI y la CCG. Cuando hablamos de la retina externa o distal nos referimos al lado escleral de la misma; cuando hablamos de la retina interna o proximal nos referimos al lado vítreo de la misma (Ryan et al. 2009).

CAPA	CONTENIDO
CAPA NUCLEAR EXTERNA	Fotorreceptores, bastones y conos
CAPA PLEXIFORME EXTERNA	Conexiones de fotorreceptores con células horizontales y células bipolares
CAPA NUCLEAR INTERNA	Células horizontales, células bipolares, células amacrinas, células de Müller
CAPA PLEXIFORME INTERNA	Conexiones de células bipolares con células amacrinas y células ganglionares
CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES	Células ganglionares, células amacrinas desplazadas

Tabla 2. Citoarquitectura de las cinco capas más importantes de la retina humana

1.3.2. Anatomía de la capa de fibras nerviosas

La membrana limitante interna es la que separa la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) del vítreo. Por lo tanto, constituye la capa situada más internamente en el fondo del ojo. Esta capa está formada por compartimentos organizados a modo de túneles que están formados por los astrocitos, la

vascularización y las células de Müller y que contienen los axones no mielinizados de las células ganglionares.

Así pues, cada axón que forma parte de la CFNR tiene su origen en una única célula ganglionar, que extendiéndose en dirección al vítreo acaba alcanzando esta capa. En la CFNR, los axones están organizados de modo que los que tienen su origen a nivel de las células ganglionares proximales están situados más internamente, mientras que las fibras que se originan más periféricamente se sitúan cerca de la capa del epitelio pigmentario de la retina. Las células ganglionares que se localizan en la retina más próximamente a la cabeza del nervio óptico discurren más profundamente de las que tienen su origen en zonas más periféricas de la retina. Es por ello que se observa que el grosor de la CFNR va aumentando cuando nos dirigimos de la periferia retiniana hacia el polo posterior. La confluencia organizada de los axones de las células ganglionares a nivel de la cabeza del nervio óptico es tal que los que se originan en la retina nasal, superior e inferior de esta capa, siguen una trayectoria rectilínea hacia la papila. Sin embargo, describen un trayecto arciforme los axones procedentes de la retina temporal, rodeando de este modo la mácula y se constituye así el rafe horizontal temporal a la mácula. El llamado haz papilomacular está constituido por los axones que tienen su origen en la misma fóvea, que siguen su recorrido hasta el borde temporal del nervio óptico.

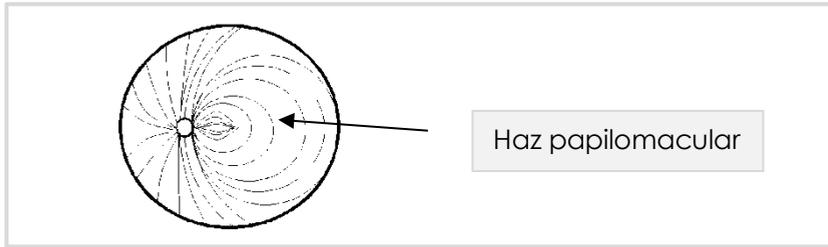


Figura 8. Esquema personal de la distribución axonal desde periferia retiniana hasta confluir en la cabeza del nervio óptico. Se observa un trayecto más rectilíneo desde nasal, superior e inferior y otro arqueado desde temporal. Se representa el haz papilomacular (Llorca, 2012)

La arteria y vena centrales de la retina originan las ramificaciones correspondientes que discurren superficiales a la CFNR y que se encargan de la vascularización de la retina.

El tamaño medio de la papila es variable, oscilando entre 1,2 y 5 mm y su diámetro visible está entre 1,5 y 1,9 mm. Los axones que formarán el nervio óptico salen del globo ocular por el agujero escleral posterior describiendo un giro en su trayectoria. Este cambio de dirección de las fibras a este nivel es responsable de la existencia variaciones fisiológicas en el patrón de salida, lo que puede explicar la gran variabilidad en el grosor de esta capa a nivel peripapilar.

Las fibras nerviosas se organizan en la parte más periférica de la retina formando lo que se conoce como anillo neuroretiniano. La porción central de la cabeza del nervio óptico está ocupada por tejido conectivo y vascularización, no conteniendo axones.

Durante la salida del nervio óptico a través del canal escleral posterior, a los axones de las células ganglionares se les incorporan prolongaciones colágenas procedentes de la esclera circundante creándose una estructura con funciones de soporte mecánico, la lámina cribosa. Una vez atravesada la estructura, los axones se mielinizan y siguen su recorrido hasta el núcleo geniculado lateral. Recubriendo al nervio óptico se encuentran láminas de tejido meníngeo que imbrican sus fibras con las capas más externas de la esclera.

1.3.3. Efecto de la edad sobre la capa de fibras nerviosas de la retina, la mácula y la cabeza del nervio óptico

En la retina del ser humano se ha descrito la disminución fisiológica y dependiente de la edad de las células ganglionares, a un ritmo de aproximado de un 0,6% anual. Esto induce secundariamente un adelgazamiento de un 0,2% al año de la CFNR (de 0,16 a 0,44 micras por año de edad) (Harwerth et al. 2008, Rim Sung et al. 2009).

Como se ha señalado anteriormente, la CFNR está constituida por tejido nervioso (axones de las células ganglionares) y por tejido no neuronal (tejido conectivo, glía y vascularización). La proporción de la CFNR formada por axones de las células ganglionares no es constante a lo largo de la vida, habiéndose cuantificado que la proporción del espesor total de esta capa compuesta por tejido no neuronal va aumentando con el paso del tiempo.

El adelgazamiento relacionado con la edad de la CFNR es de aproximadamente 0,21 micras al año (Harwerth et al., 2008), lo que explica que no se haya encontrado una relación directamente proporcional entre la pérdida de células ganglionares, la edad y la disminución del espesor de la CFNR.

Incluso los avances biotecnológicos como la OCT que cuantifican el espesor de la CFNR, no pueden discernir qué disminución de la CFNR es secundaria al detrimento fisiológico de fibras nerviosas y qué disminución de la CFNR es secundaria a la existencia de patología de base. Esta es precisamente la causa de que estos instrumentos consten de bases de datos que comparan las mediciones de cada paciente con las de personas de la misma edad.

Se han tratado de determinar cuantitativamente los efectos de la edad en las mediciones realizadas con OCT a nivel de la CFNR, mácula y cabeza de nervio óptico de individuos sanos. Se ha descrito una pérdida estadísticamente significativa a nivel de la CFNR asociada a la edad en todas las mediciones regionales de su espesor a nivel peripapilar y a nivel macular, con excepción del cuadrante temporal de la CFNR y los sectores correspondientes a las 8, 9 y 10 horas. En lo relativo al tamaño del disco óptico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la edad, pero el área de la copa y anillo (rim) sí mostraron cambios sugerentes de pérdida de tejido nervioso (Sung et al. 2009).

1.4. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

1.4.1. Introducción

La OCT ofrece la posibilidad de realizar cortes tomográficos de la microestructura interna de tejidos biológicos mediante la medición de la intensidad de onda y retraso de la reflexión de los ecos de una onda que se hace incidir sobre el objeto a estudio.

Mediante esta técnica podemos obtener imágenes in vivo y en tiempo real de la estructura tisular o de la patología de la misma con una resolución axial que ha ido disminuyendo con el avance tecnológico producido con los años del orden de 1-15 micras (Huang et al., 1991, Hee et al., 1995, Huang et al., 1998, Drexler et al., 2001, Gloesmann et al., 2003, Spaide et al., 2011), lo que amplía en una o dos veces la magnitud de las técnicas de imagen convencionales tales como los ultrasonidos (US), RMN o incluso tomografía computerizada (TC) (Huang et al., 1991, Fujimoto et al. 2003). Tanto es así, que estudios han demostrado una correlación sin precedentes hasta el momento entre las bandas con distinta señal obtenidas mediante la aplicación de OCT y las capas anatómicas obtenidas a través de cortes histológicos de retinas animales (Gloesmann et al., 2003).

Se trata de una técnica no invasiva, indolora y reproducible (Paunescu et al. 2004). La reproductibilidad entre visitas sucesivas, la intraobservador (Lleó-Pérez et al. 2004) e interobservador ha demostrado ser muy alta tanto en pacientes sanos como en pacientes con daño retiniano secundario, por ejemplo a

edema macular diabético (Massin et al., 2001) o glaucoma (García-Medina et al., 2012).

La OCT inicialmente fue concebida para el examen ocular, y en el momento actual constituye su principal aplicación. Los primeros análisis descritos del disco óptico y mácula datan de la década de los noventa (Huang et al., 1991, Swanson et al., 1993). El hecho de que sea capaz de analizar morfológicamente los 2-3 mm más superficiales de cualquier tejido hace que en ocasiones pueda ser usada como sustitución a la tradicional biopsia y análisis histopatológico (Toth et al., 1997). Asimismo ha sido empleada en dermatología, gastroenterología, urología, ginecología, cirugía, neurocirugía y reumatología, así como para el estudio de especímenes biológicos (Tearney et al., 1997).

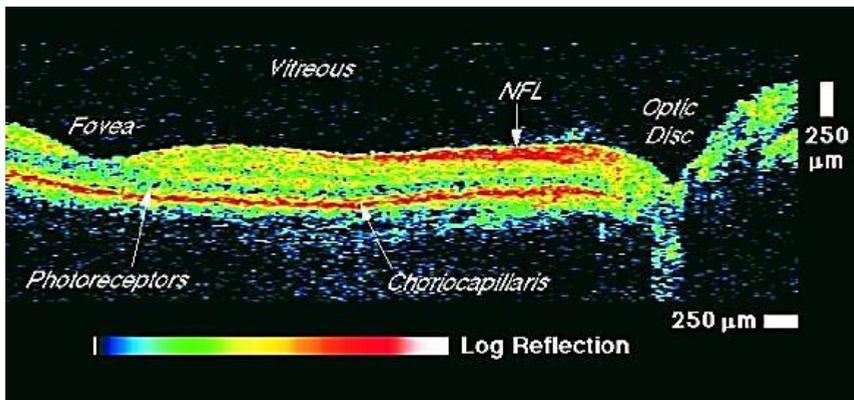


Figura 9. Representación gráfica de las capas de la retina humana con la OCT en una escala cromática.

Imagen extraída del libro *Optical Coherent Tomography of Ocular Diseases*.

Joel S. Schuman, Carmen A. Puliafito, James G. Fujimoto. Chapter 1, p.4.

1.4.2. Principios de la tecnología de la OCT

La manera más sencilla de comprender cómo funciona la OCT es a través de la ecografía (Hee et al., 1995). Encontramos muchas similitudes en el funcionamiento de ambos aparatos, ya que en ambos casos lo que se mide es la latencia y la intensidad con la que recibimos el reflejo de una onda que hemos hecho incidir sobre un tejido.

El A-scan es el registro axial de cómo se va modificando la radiación a medida que avanza en profundidad dentro del tejido sobre el que la hacemos incidir. Si conseguimos un corte transversal, haciendo que nuestro haz o A-scans se desplacen siguiendo una línea recta sobre el tejido a estudiar, obtenemos lo que recibe el nombre de B-scan. De igual modo, al poner en paralelo numerosos B-scans construimos una especie de cubo tridimensional que contiene toda la información de la estructura interna del objeto sobre el que hacemos incidir nuestra radiación (Muñoz Negrete et al).

La principal discrepancia entre ecografía y tomografía radica en el tipo de "radiación" que utilizan: ultrasonidos y radiación luminosa, respectivamente. A su vez, la diferencia fundamental entre ellos reside en que la velocidad de las ondas del sonido es mucho menor que la velocidad con la que se propaga la luz (1500 metros/segundo vs 3×10^8 metros/segundo). La consecuencia práctica de esta diferencia en la velocidad de propagación de ambos tipos de ondas es que la medición de la parte de la onda que se refleja tras hacerla incidir en un tejido es medible de forma directa mediante cristales piezoeléctricos en el caso del sonido, pero al hablar de magnitudes muy pequeñas, no lo es en el caso de las ondas lumínicas utilizadas por la OCT.

La solución a este problema la encontramos en lo que se conoce como interferometría (Muñoz Negrete et al, 2011).

Pero, ¿qué es la interferometría? Es una técnica ampliamente utilizada con un origen en la astronomía. Consiste en combinar la luz proveniente de múltiples receptores para obtener una imagen de mayor resolución. Veamos cómo se aplica en oftalmología.

En 1887, Michelson y Morley construyeron el primer aparato de interferometría, al que llamaron interferómetro de Michelson. Con este aparato lo que se hace es emitir un rayo de luz que tras pasar por un divisor de haces queda fragmentado en dos partes iguales. Una de ellas se hace pasar por lo que se llama brazo de referencia, que no es más que una vía de longitud conocida a través de un medio concreto y la otra mitad es la que se incide sobre el tejido objeto de estudio (brazo de prueba), modificándose su intensidad y latencia en función de la estructura interna del mismo. Tras recorrer ambos medios, ambos rayos se reflejan de modo que hacemos que toda la radiación procedente de ambos incida en un único punto, y tras "recombinarse" entre sí, registramos un patrón de interferencias. Al estudiar este patrón podemos deducir las características del medio del brazo de prueba por el que hemos hecho pasar a nuestra radiación (Muñoz Negrete et al, 2011).

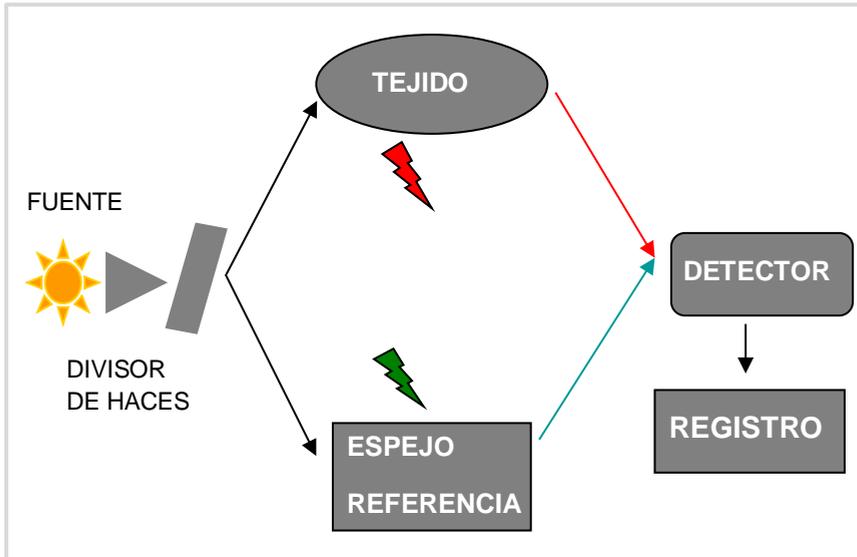


Figura 10. Esquema del funcionamiento de un aparato de interferometría (Llorca, 2012)

¿Qué significa la coherencia en el contexto de las ondas luminosas?

Este término define la capacidad de interferir entre sí (o recombinar) dos ondas de luz en el tiempo. Así pues, si en un mismo momento de tiempo se encuentran dos ondas luminosas y no interfieren, diremos que son incoherentes. Si, al registrar ambos haces de luz que se hacen incidir en un mismo detector, obtenemos un registro totalmente simétrico con un patrón de interferencia idéntico, diremos que son coherentes. Si el patrón de interferencia no es perfecto diremos que son parcialmente coherentes.

El principio del funcionamiento de la OCT es la INTERFEROMETRÍA DE BAJA COHERENCIA. A diferencia de la interferometría habitual (interferometría láser), que utiliza longitudes de coherencia, la interferencia de los rayos luminosos ocurre sobre distancias largas (metros). Para acortar esta interferencia hasta que tenga lugar a una distancia equivalente a micras, utilizamos fuentes de rayos luminosos de banda ancha (pueden emitir luz sobre una amplia gama de frecuencias). Los haces luminosos de banda ancha pueden generarse mediante la utilización de láseres con pulsos extremadamente cortos (p.e femtosegundo), mediante diodos superluminiscentes o por medio de la luz blanca (genera haces luminosos de banda ancha con energías más bajas).

Los dispositivos de OCT que se utilizan mayormente en oftalmología se basan en la tecnología de dominio temporal (TD-OCT: Temporal Domain Optical Coherence Tomography). Reciben este nombre porque en este tipo de interferómetros existe un espejo de referencia que en este caso se mueve para conseguir el mismo retraso que la señal sufre al penetrar las diferentes capas de la retina ((Muñoz Negrete et al, 2011). En este caso sólo habrá recombinación o interferencia de ambos rayos luminosos si el que atraviesa el brazo de prueba ha recorrido una trayectoria de exactamente la misma longitud que el que atraviesa el brazo de referencia. Si el haz de luz que atraviesa el brazo de prueba ha de recorrer más distancia que el que atraviesa el de referencia, no se recombinarán y no habrá coherencia en los registros obtenidos.

Si colocamos el espejo del brazo de referencia a una distancia determinada que conocemos de entrada, sabremos cómo se modifica el mismo rayo de luz que atraviesa el tejido que estudiamos cuando pasa por el brazo de prueba. Así pues, si seleccionamos un punto concreto del brazo de referencia,

sabremos cómo modifica la luz el material localizado exactamente a esa misma altura, pero en el brazo de prueba. Si desplazamos en el brazo de referencia el espejo que refleja el haz luminoso, obtendremos una imagen axial de cómo se comporta el haz de luz en esos puntos en concreto pero a nivel del brazo de prueba, lo que hemos definido como A-scan.

Una de las mayores limitaciones de la obtención de imágenes mediante este sistema residía en que el espejo del brazo de referencia tiene una velocidad máxima determinada (400 barridos por segundo). Para evitar esta desventaja se idearon las OCT de dominio espectral (SD-OCT: Spectral Domain Optical Coherence Tomography). En ella el espejo no se mueve y se obtienen imágenes en profundidad de todos los puntos simultáneamente de la estructura atravesada por los haces lumínicos. La recombinación del reflejo del haz procedente del tejido retiniano y del procedente del brazo de referencia se separa mediante un modo espectral y se capturan por una cámara de línea.

La parte del haz de prueba que se refleja al hacerlo incidir sobre el tejido atraviesa un difractor, que separa los rayos según su frecuencia, detectándose a la vez los de igual frecuencia por un dispositivo compuesto por distintos fotorreceptores que detectan haces de frecuencias determinadas, un dispositivo de carga acoplado (CCD) ((Muñoz Negrete et al, 2011)).

Mediante complejos cálculos matemáticos podemos calcular la profundidad de la que procede la radiación, pudiendo construirse finalmente mediante la combinación de múltiples A-scans cortes y cubos tridimensionales.

En la práctica clínica diaria, el uso de OCT de dominio temporal (TD) y de dominio espectral (SD) o de Fourier puede tener cierta importancia en la obtención de determinaciones de espesor macular (Alam et al., 2006, Chan et al., 2006, Burkholder et al., 2009, Spaide et al., 2011). También se han empleado para el estudio de otras estructuras oculares (García-Medina et al., 2012).

Se ha visto que comparando los valores obtenidos mediante el empleo de una OCT de Stratus de dominio temporal con los obtenidos con aparatos de tomografía de dominio espectral, los segundos ofrecen resultados de mayor reproducibilidad y cifras mayores de espesor retiniano (Huang et al. 2009).

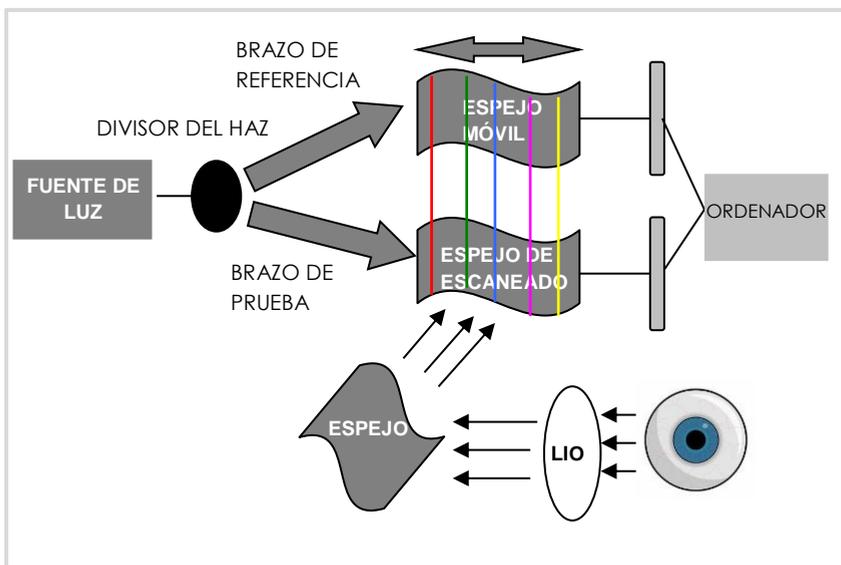


Figura 11. Esquema funcionamiento de la TD-OCT.

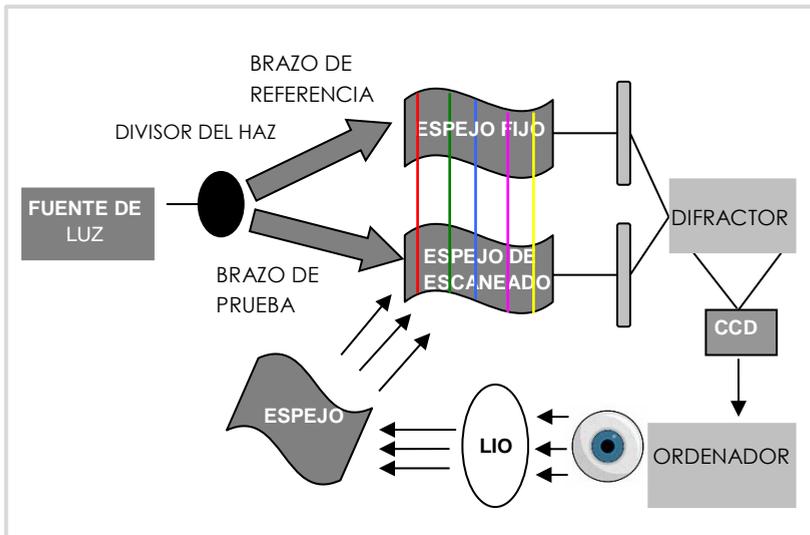


Figura 12. Esquema funcionamiento de la SD-OCT.

Las imágenes obtenidas mediante la OCT son representadas con una escala de color o de grises. La asignación del color viene determinada por la reflectividad del tejido.

Como hemos comentado, el interferómetro emite un haz luminoso monocromático y éste es separado en dos haces iguales por un divisor de haces. Uno de los haces recorrerá el brazo de referencia y el otro será enviado al tejido en estudio. La interferencia de la porción reflejada de ambos haces se procesa por el aparato y la distancia de las estructuras se mide en función de lo que tarda en recibirse la porción del haz emitido que se refleja y la intensidad con la que lo hace, que a su vez depende de las propiedades de las partículas que constituyen el tejido. El resultado de este procesamiento complejo es un registro en una escala de colores, siendo los colores brillantes (rojo a blanco) los

que se asignan a las estructuras constituidas por partículas con alta reflectividad y los colores fríos a las de reflectividad baja.

Que un tejido tenga reflectividad alta significa que sus partículas bloquean el paso de los fotones que constituyen el haz luminoso que se emite. En oftalmología suele tratarse de cicatrices, epitelio pigmentario de la retina, coriocapilar, fibrosis, depósitos o exudados lipídicos, etc.

Los colores negro y azul indican que el tejido refleja poco la luz y suele verse representando zonas encharcadas por líquido, por el humor vítreo, etc. También, debido a la organización estructural de los fotorreceptores en la retina, paralela a la luz incidente, la capa de fotorreceptores se representa con estas tonalidades.

Los tejidos que aparecen representados de color verde o amarillo representan estructuras con una reflectividad intermedia.

A continuación vamos a detallar cómo se visualizan y en qué gama de la escala cromática se representan cada una de las capas de la retina humana. El humor vítreo aparece como una estructura visible en el gráfico de la OCT sin reflectividad, es decir, de color azul oscuro-negro, y esto es debido a su alto contenido en agua.

La distancia que separa la primera y la última línea hiperreflectantes mide el grosor retiniano total.

En la región parafoveal se observa una línea delgada, en la parte más superior de la retina, que deja de apreciarse al llegar a la zona foveal y que se corresponde con la **membrana limitante interna**.

La primera capa de alta reflectividad que se objetiva en un corte de OCT se corresponde con la **capa de fibras nerviosas de la retina** (CFNR), que está constituida por los axones de las células ganglionares. La siguiente capa que figura es de reflectividad media y se corresponde con la **capa de células ganglionares**, que suele representarse junto con la **capa plexiforme interna**, que es del mismo color.

A continuación vienen la **capa nuclear interna**, representada con tonalidades oscuras y que contiene los somas de las células bipolares, horizontales, amarrinas y de Müller; y la **capa plexiforme externa** que posee una reflectividad media. Representada como una banda hiporreflectiva tenemos ya la **capa nuclear externa**. A continuación de la misma y apareciendo con colores verdosos correspondientes a la reflectividad media, vemos la **membrana limitante externa**.

En los aparatos más sofisticados y de mayor resolución distinguimos tres líneas hiperreflectantes más, separadas por una de reflectancia moderada. Son en orden de interna a externa la **capa de unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores**, la **capa del segmento interno de los fotorreceptores** (es la banda de reflectancia moderada), y la **capa del epitelio pigmentario de la retina-complejo membrana de Bruch-coriocapilar** (Muñoz Negrete et al, 2011).

A continuación se representan en una tabla las estructuras oculares refinianas en función de su índice de reflectividad (Perucho et al. 2008):

CAPAS DE LA RETINA	REFLECTIVIDAD DE LAS ESTRUCTURAS RETINIANAS
VITREO	Color negro
HIALOIDES POSTERIOR	Normalmente indistinguible de la superficie refiniana. Cuando se desprende del vítreo posterior, banda de débil reflexión
CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS	Aparece como una banda roja. Su grosor aumenta desde macula hacia nervio óptico
CAPA DE CELULAS GANGLIONARES Y NUCLEAR INTERNA	Color azul
CAPA DE FOTORRECEPTORES	Color azul
MEMBRANA LIMITANTE EXTERNA	No suele visualizarse. Puede verse en región foveal como una capa muy delgada verde debajo de la nuclear externa
UNION DE SEGMENTOS INTERNOS Y EXTERNOS DE LOS FOTORRECEPTORES	Capa roja delgada, especialmente visible a nivel subfoveal
EPITELIO PIGMENTARIO	Segunda banda roja. Indistinguible de la coriocapilar
CORIOCAPILAR Y COROIDES	Capas vasculares altamente reflexivas. Limitan la penetración de la luz hacia capas más profundas
VASOS SANGUINEOS RETINIANOS	Alta reflexión. Efecto pantalla sobre tejidos subyacentes

Tabla 3: Esquema de la reflectividad de las capas de la retina

1.5. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La neurorradiología como método de evaluación de los trastornos visuales ha sufrido un gran auge en las últimas décadas (Yanoff et al. 2004). Los pilares básicos de la misma los constituyen la tomografía computerizada (TC) y la RMN, aunque hoy día disponemos también de la tomografía de emisión de positrones (Positron Emission Tomography o PET), tomografía computerizada de emisión de fotones simples (single photon emisión computed tomography) y de la resonancia magnética nuclear funcional (functional magnetic resonance imaging o fMRI). Otros métodos modernos de imagen en que se sustenta el diagnóstico neurooftalmológico son la angiotomografía computerizada y la angiorresonancia magnética, la angiografía altamente selectiva por medio de catéteres, la aparición de nuevos materiales embolizadores, la resonancia magnética espectroscópica, el doppler carotídeo y transcraneal, etc.

La RMN tiene como fundamento el paradigma de que, al aplicar un campo magnético, los núcleos de los átomos se alinean o polarizan. Fue en 1973 que Hesselink y Karampekios sugirieron la posibilidad de realizar mapas de imágenes a partir de los gradientes magnéticos.

Los átomos están constituidos por unos polos, una capa de electrones y un núcleo central y describen un movimiento giratorio alrededor de un eje inclinado.

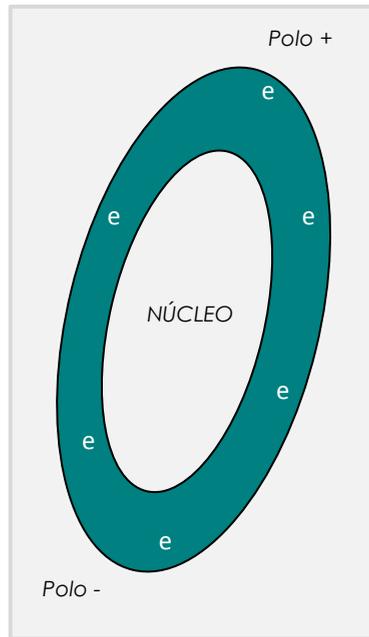


Figura 13. Esquemización de un átomo (Llorca, 2012)

La corriente eléctrica que acaba generando el campo magnético se produce con este movimiento giratorio de los electrones del átomo alrededor del eje. Los cambios magnéticos que ejercen unos átomos sobre los otros son responsables de su orientación aleatoria. Cuando exponemos a los protones a un campo magnético externo, los protones dejan de alinearse aleatoriamente para colocarse de modo paralelo al campo magnético al que se exponen, con mayor rapidez de giro en el ángulo que corresponde a mayor potencia del campo magnético.

Cuando a un paciente se le somete a una RMN todos los protones que constituyen sus tejidos corporales se alinean paralelamente al campo

magnético externo y giran todos en un ángulo determinado y a una frecuencia concreta.

El electromagnetismo alcanza los protones de nuestro organismo en pulsos de ondas que pueden tener diversas frecuencias de potencia (Haines et al, 2003). El protón sólo absorbe la energía cuando la potencia de frecuencia de la onda electromagnética coincide con la potencia de frecuencia del movimiento giratorio del protón. A este fenómeno lo llamamos resonancia y a él debemos el nombre de la RMN. Como consecuencia del fenómeno de resonancia algunos protones son frenados y anulados, y otros (aquéllos en los que coinciden las potencias de frecuencia de la onda electromagnética y de giro de los protones) aumentan su nivel de energía y sus efectos magnéticos.

Cuando dejamos de aplicar el campo magnético externo, se produce un nuevo fenómeno, denominado tiempo de relajación, que permite a los protones anulados recuperar su nivel de energía magnética inicial de una manera gradual con una constante de tiempo definida a la que llamamos T1 y a los protones que han sido estimulados con una mayor energía magnética ir perdiendo la fuerza magnética y volver a su estado inicial con una constante que denominamos T2. El tiempo de relajación T1 es mayor que el T2.

Los protones que pierden la energía que habían adquirido al aplicarles el campo magnético, lo hacen en forma de un "eco" de ondas de radio, que son captados por una antena receptora y esta información es procesada por una computadora que analiza las características de las ondas de radio emitidas por los distintos puntos de la porción del organismo sometida a estudio. De este modo se construye la imagen de RMN. Mediante la manipulación de los

tiempos de recepción de estos ecos podemos obtener imágenes potenciadas en T1 o en T2.

Recibe el nombre de *eco de espín* un complejo efecto en mecánica cuántica que define la recuperación parcial, después de un tiempo de espera, de la magnetización de una muestra después de haberse perdido totalmente. Se trata de un fenómeno muy utilizado en RMN para lo que se precisa la aplicación de un campo magnético en el tiempo por medio de pulsos.

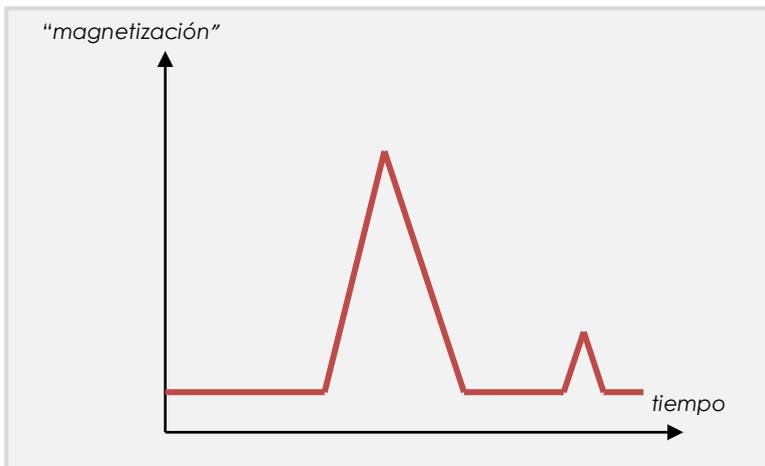


Figura 14. Esquematización del efecto eco de espín

Las secuencias habituales de espín de eco generan imágenes potenciadas en T1 o en T2, según el tiempo que exista entre las ondas de radio excitadoras. Este periodo de tiempo se conoce como *tiempo de repetición* (TR). El periodo de tiempo que transcurre hasta que recogemos las ondas de radio de los protones que se "desexcitan" se conoce como *tiempo de eco* (TE).

Así pues, en las secuencias de pulso de espín de eco, cuanto más cortos sean el TR y el TE, más potenciada en T1 será la imagen. Por el contrario, obtendremos una imagen potenciada en T2 cuanto más largos sean el TR y el TE.

En algunas ocasiones, para favorecer la correcta y mejor visualización de las estructuras del SNC se recurre al empleo de contrastes. El más empleado se emplea en inyección endovenosa y se denomina gadolinio, un metal pesado paramagnético. Éste compuesto potencia la señal acortando el tiempo de relajación para T1 mediante la relajación de los protones del agua, que se objetiva mediante la recepción de una señal brillante en las secuencias potenciadas en T1.

La RMN está contraindicada en pacientes portadores de marcapasos cardíacos, cuerpos extraños metálicos intraoculares, utilización de materiales metálicos tipo grapas para el tratamiento de aneurismas, implantes cocleares, prótesis metálicas, etcétera.

El uso de la RMN en la EM es actualmente fundamental tanto de cara al diagnóstico de esta enfermedad como en el seguimiento de la misma (Miller et al., 1998). También se ha empleado en estudios con la finalidad de comprender la naturaleza y comportamiento de la EM. Es el caso del trabajo de Swanton, mediante el cual cuantificaron el número de lesiones, su localización y su actividad en pacientes que habían sufrido NO en el momento basal y a los años de seguimiento, cuantificando también la atrofia cerebral. En aquellos pacientes que desarrollaban lesiones captantes de gadolinio en algunas localizaciones específicas a los meses de haber padecido los brotes de NO

podían predecir la discapacidad neurológica que tendrían más adelante (Swanton et al., 2009).

2. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Estudiar la proporción de pérdida neurológica a nivel cerebral y retiniano en relación con la deficiencia sensorial y motora en pacientes diagnosticados de EM en un seguimiento a un año.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Análisis demográfico y caracterización de los pacientes con EM incluidos en nuestro estudio.
2. Estudio neurológico de los pacientes desde un punto de vista dinámico, valorando las manifestaciones clínicas y el grado de discapacidad en relación al tiempo de evolución de la enfermedad y la expresión de marcadores pronósticos en LCR.
3. Evaluación de la variación dinámica de los parámetros neurológicos de los pacientes con EM mediante análisis morfológico y morfométrico de neuroimágenes obtenidos mediante RMN, en un seguimiento a un año.
4. Estudio oftalmológico sistematizado de los pacientes con EM y evaluación de la influencia de historia previa de NO en el curso de la enfermedad.
5. Valoración dinámica de los parámetros retinianos analizados mediante la OCT en los pacientes con EM, a un año de seguimiento.

6. Evaluación de la variabilidad de los parámetros neurológicos y retinianos en relación al tiempo de evolución, y establecer nexos cuantitativos entre ellos para correlacionarlos con el grado de discapacidad de los pacientes con EM.

7. Procesamiento estadístico de los datos y traslación de los resultados a la práctica clínica oftalmológica diaria.

3. METODOLOGÍA

3.1. Material

El presente estudio es un estudio dinámico prospectivo con un periodo de seguimiento de un año cuya recogida de datos se realizó en el periodo comprendido entre Noviembre del año 2008 y Mayo del año 2012 en el Hospital General de Castellón de la Plana.

3.1.1. Sujetos

Los sujetos a estudio de este proyecto fueron 35 pacientes diagnosticados de EM del área sanitaria del hospital de referencia.

La edad media de los mismos fue $41,2 \pm 9,2$ años, siendo un 74,3% de los mismos mujeres y el 25,7% restante, varones.

A efectos del análisis estadístico, las unidades de observación fueron los 70 ojos correspondientes.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron clasificados en tres grupos en función del tipo de EM:

- SÍNDROMES CLÍNICOS AISLADOS (20%)
- EM REMITENTE-RECURRENTE (65,7%)
- FORMAS PROGRESIVAS DE LA ENFERMEDAD (primaria y secundariamente progresivas) (14,3%)

3.1.2. Criterios de inclusión/exclusión

3.1.2.1. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de EM en el Servicio de Neurología del Hospital General de Castellón en función de los Criterios Diagnósticos de Mc Donald (McDonald et al.,2001, Tintoré et al. , 2003, Polman et al., 2011)
- Las edades de los participantes del estudio se encontraban entre los 20 y los 70 años de edad
- Valores de medición de presión intraocular comprendidos entre 0 y cifras de 22 mmHg
- Equivalente esférico inferior a 6 dioptrías (D) de miopía o hipermetropía, con astigmatismo inferior de 3 D
- No presentar ninguna enfermedad oftalmológica ni neurológica sobreañadida
- Carecer de antecedente de cirugía o láser oftalmológicos en el último año
- Capacidad de comprender la naturaleza del estudio y sus condiciones
- Capacidad de comprender el consentimiento informado y firmarlo

3.1.2.2. Criterios de exclusión

- Todos aquellos pacientes diagnosticados de enfermedades oculares (glaucoma, maculopatía senil, degeneraciones retinianas, retinopatía, etc) o neurodegenerativas sobreañadidas fueron descartados para seleccionar la muestra. En todos los pacientes se descartó la presencia de alteraciones tanto pupilares como funduscópicas
- Pacientes diagnosticados de otra enfermedad neurológica, que no cumplieran criterios diagnósticos de EM (McDonald) o en los que existían dudas diagnósticas en el momento del inicio de la realización del estudio
- Hábitos tóxicos o medicación agresiva (quimioterápicos, cistostáticos, etc.)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Cumplir criterios diagnósticos	Enfermedad no confirmada
Edad ≥ 20 años, ≤ 70 años	Edad < 20 años, > 70 años
PIO > 0 mmHg ≤ 22 mmHg	PIO < 0 mmHg, ≥ 23 mmHg
Equivalente esférico $< 6D$ miopía/hipermetropía, $< 3D$ astigmatismo	Equivalente esférico $\geq 6 D$ miopía/hipermetropía, $\geq 3 D$ astigmatismo
No diagnósticos oftalmológicos ni neurológicos concomitantes	Enfermedad ocular o neurológica sobreañadida
No cirugía ni láser ocular en año previo	Cirugía o láser ocular en año previo
Capacidad de comprender estudio	Incapacidad de comprensión del estudio
Firmar CI	Medicación agresiva, hábitos tóxicos

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio

3.2. Métodos

3.2.1. Entrevista clínica

En varias sesiones conjuntas con los profesionales sanitarios del servicio de Neurología del Hospital General de Castellón se recopilaron los datos personales y se informó a todos los participantes del estudio verbalmente y por escrito (hoja de información al paciente; ANEXO1) de la realización del estudio,

aceptando su participación en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado (ANEXO1).

3.2.2. Recogida de datos

3.2.2.1. Revisión historia clínica neurológica de los pacientes

Se procedió a la revisión sistemática de las historias clínicas de los pacientes seleccionados recogiendo los datos siguientes:

- Tipo de EM
- Tiempo de evolución
- Edad de comienzo de la enfermedad
- Antecedentes de NO o no (cualitativo) y ojo afecto
- Tratamiento aplicado (Bryant et al. 2001) (Martínez et al. 2006)
- EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Twork et al., 2010) (Kurtzke, 1983)
- Bandas Oligoclonales (Andersson et al. 1994)

3.2.2.2. Exploración oftalmológica básica

El protocolo oftalmológico aplicado a todos los pacientes que integraron la muestra de nuestro estudio fue:

- Valoración de la agudeza visual (AV) con o sin corrección mediante la escala visual de Snellen
- Obtención del equivalente esférico miosis con el auto refractómetro Ref-keratometer PRK-5000

- Exploración mediante biomicroscopía del polo anterior empleando la lámpara de hendidura modelo SL-450 Nidek
- Medición de la presión intraocular tras instilación de colirio de Flutest® con tonómetro de aplanación del Goldmann
- Dilatación pupilar mediante la instilación de una gota de tropicamida en cada ojo (espera 20 minutos)
- Adquisición y análisis de imágenes obtenidas mediante OCT

3.2.2.3. Tomografía de Coherencia Óptica

Se hará referencia en este apartado únicamente a los programas que se emplearon en el único dispositivo de OCT disponible en nuestro Servicio de Oftalmología en el momento de la realización del estudio, OCT Stratus.

- Protocolos de escaneado maculares

A modo de introducción se describirá cómo se fragmenta el área macular del ojo humano para su posterior estudio tomográfico:

- Se divide la anatomía macular concéntricamente en áreas de 1 mm, 3 mm y 6 mm, analizándose la fovea, el anillo interno y el anillo externo maculares respectivamente (Boyd et al. 2008).



Figura 14: Sectores de la mácula

- o Se puede también dividir la mácula en 9 sectores: la fóvea, el sector superior interno, sector superior externo, sector inferior interno, sector inferior externo, sector nasal interno, sector nasal externo, sector temporal interno y el sector temporal externo (Paunescu et al. 2004).

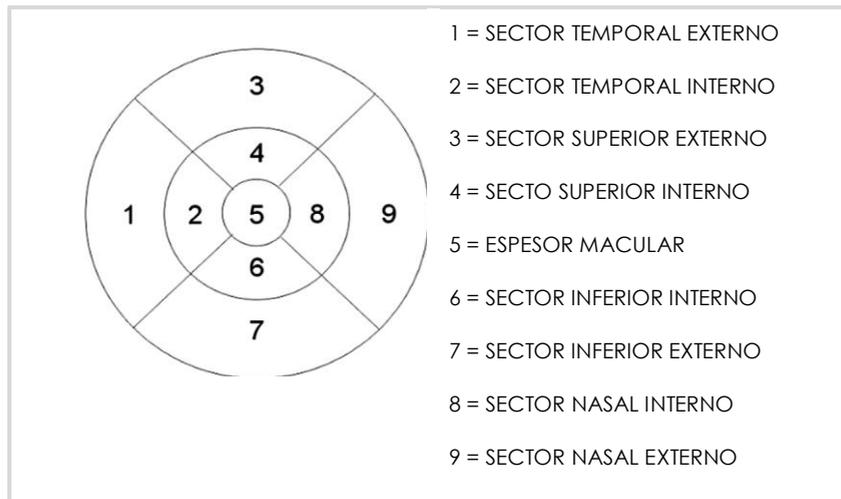


Figura 15: Sectores de la mácula

El modelo Stratus de OCT incluye dos programas de adquisición del escaneado macular: mapa de grosor macular y mapa rápido de grosor macular. El empleado por nuestro equipo fue éste segundo.

El MAPA RÁPIDO DE GROSOR MACULAR O FAST THICKNESS MACULAR MAP realiza 6 barridos lineales con un patrón radial de 6 mm en 1,92 segundos, fragmentando la mácula concéntricamente en 1 mm, 3 mm y 6 mm para un detallado análisis cuantitativo de la mácula.

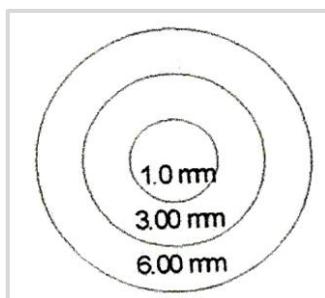


Figura 16. Fragmentación teórica de la mácula con el mapa rápido de grosor macular

Conseguimos el centrado en la fovea pidiendo al paciente que mire a un punto de fijación, que puede desplazarse manualmente, o haciendo que mire a un dispositivo de fijación externo en los casos en que lo primero se vea dificultado por las características visuales del paciente.

En cada exploración se realizan 768 barridos en modo-A.

El protocolo de análisis cuantitativo ligado al protocolo de adquisición de imágenes mapa rápido de grosor macular empleado en nuestro caso fue el de

grosor/volumen retinianos, formato tabular o retinal thickness tabular output report.

Obtenemos mediante el mismo dos mapas retinianos centrados en la fovea de cada ojo en los que se representan el grosor y el volumen retinianos a este nivel. El mapa superior representa el grosor retiniano en forma de código de colores. Los mapas inferiores podemos visualizar el grosor medio en micrómetros o el volumen en mm³ en cada uno de los 9 sectores.

Junto a ello aparece una tabla en la que se recogen las medias de grosor y volumen para cada uno de los cuadrantes y las diferencias entre un ojo y otro. Estos datos se comparan con la base de datos normativa mediante el código cromático habitual (Muñoz Negrete et al. 2011).

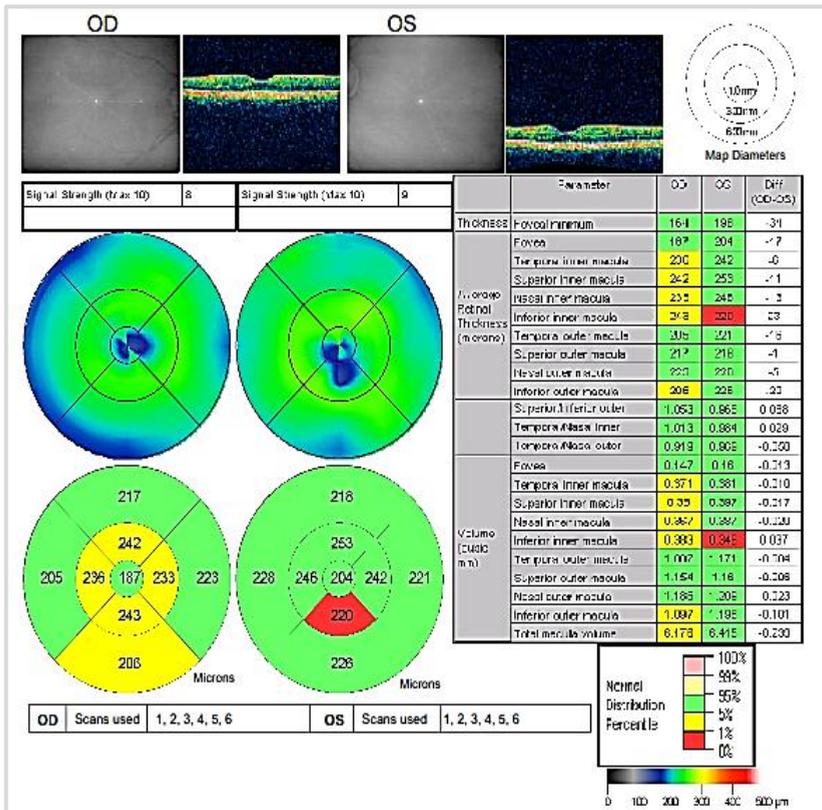


Figura 17. Ejemplo real del protocolo de análisis de grosor y volumen retinianos, formato tabular en una paciente efectuando previamente un mapa rápido de grosor macular

Se ha comprobado que existen variaciones en la medición del espesor macular en función del modelo de OCT empleado, lo que parece poder ser debido al empleo de diferentes algoritmos de segmentación en cada uno de los aparatos.

Todos los modelos de OCT de dominio espectral mostraban valores superiores a nivel del espesor central retiniano al compararlos con los obtenidos mediante modelos de OCT Stratus (Wolf-Schnurbusch et al. 2009).

Las variaciones intraobservador en el uso de la OCT para el análisis retiniano no han demostrado ser estadísticamente significativas en pacientes con una zona macular clínicamente estable (Browning et al. 2004, Gürses-Özden et al. 2004).

Los valores normales medios analizados por el Fast Macular Thickness Map al dividir la mácula en 3 áreas concéntricas en la población adulta son (Guedes et al. 2003):

ESPESOR MACULAR	VALORES NORMALES
RETINAL THICKNESS	185 micras
VOLUMEN FOVEAL 3 MM ³	2.4 mm ³
VOLUMEN FOVEAL 6 MM ³	6.9 mm ³

Tabla 5: Valores normales de la población adulta con el programa Fast Macular Thickness Map

En la población adulta, los valores medios normales analizados mediante el mapa rápido de grosor macular al dividirla en 9 sectores son (Schuman et al. 2004, Chan et al. 2006):

ESPEJOR MACULAR	VALORES NORMALES
FÓVEA	182 micras
SECTOR TEMPORAL INTERNO	251 micras
SECTOR TEMPORAL EXTERNO	210 micras
SECTOR NASAL INTERNO	267 micras
SECTOR NASAL EXTERNO	246 micras
SECTOR SUPERIOR INTERNO	255 micras
SECTOR SUPERIOR EXTERNO	239 micras
SECTOR INFERIOR INTERNO	260 micras
SECTOR INFERIOR EXTERNO	210 micras
FOVEAL THICKNESS MINIMUM	212 micras

Tabla 6: Valores normales en población adulta del mapa rápido de grosor macular

- Protocolos de escaneado de la CFNR

La estrategia de adquisición más habitualmente utilizada para el análisis de la CFNR es el FAST RNFL THICKNESS 3.4 que lleva a cabo una comparación con una base de datos normativa. Realiza 3 barridos circulares de 256 puntos sobre la cabeza del nervio óptico con un diámetro predeterminado de 3,46 mm que se alinea manualmente alrededor de la papila. Las imágenes así obtenidas

presentan una resolución axial/vertical de $x \leq 10 \mu\text{m}$ y una resolución transversal/horizontal de $x \leq 20 \mu\text{m}$ (Menke et al. 2004).

El tamaño del círculo de análisis sobre la cabeza del nervio óptico es un tema que ha suscitado gran controversia desde su origen, puesto que hay que considerar la gran variabilidad intrasujeto en el tamaño de la misma, lo que puede ocasionar que en según qué pacientes con papilas más grandes de lo normal sólo estemos midiendo una parte de la CFNR y no la totalidad de la misma.

El protocolo de análisis más frecuentemente utilizado tras la adquisición de las imágenes como se ha descrito es el análisis promedio de la CFNR o RNFL thickness average analysis. Como se ha dicho anteriormente este análisis compara los datos de cada paciente con una base de datos normativizada y ajustada por edad y en función del tamaño de la cabeza del nervio óptico.

Obtendremos la media global del espesor por cuadrantes y en doce sectores horarios. Asimismo nos proporcionará una tabla en la que se busca comparar los sectores entre ambos ojos de los pacientes.

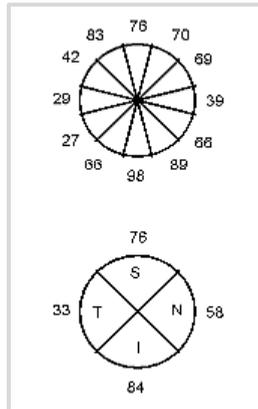


Figura 18: Representación de la media global del espesor medio, por cuadrantes y en doce sectores horarios

	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
Imax/Smax	1.08	1.18	-0.12
Smax/Imax	0.94	0.85	0.09
Smax/Tavg	2.96	3.44	-0.48
Imax/Tavg	3.14	4.05	-0.91
Smax/Navg	1.66	1.73	-0.07
Max-Min	80.00	92.00	-12.00
Smax	96.00	91.00	5.00
Imax	102.00	107.00	-5.00
Savg	76.00	69.00	7.00
Iavg	84.00	84.00	0.00
Avg.Thick	62.81	58.04	4.77

Figura 19. Comparación de los espesores medidos y el promedio de ambos ojos de un paciente tal y como se obtiene tras el análisis

Se ha demostrado que los valores medios obtenidos por cuadrante son similares tanto si se miden con modelos Stratus de OCT como Cirrus. Sin embargo, se ha demostrado que es preciso utilizar factores de corrección cuando las medidas a comparar se han obtenido mediante el uso de una OCT Stratus (Carl Zeiss Meditec) y una 3D OCT-2000 (Topcon) (Rupert et al. 2005). Los valores medios del espesor macular son mayores si se emplean aparatos de tomografía de dominio espectral o de Fourier (Huang et al. 2009).

Obtendremos también los perfiles de grosor TSNIT (Temporal, Superior, Nasal, Interior, Temporal) mostrando el grosor medio de cada punto del barrido a lo largo del círculo peripapilar. Se les puede añadir una escala cromática también.

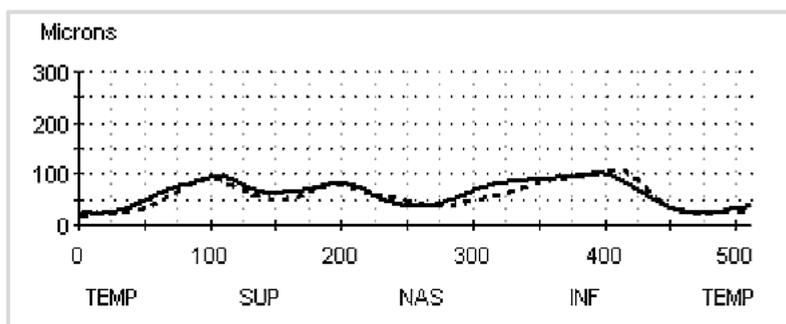


Figura 20. Perfil TSNIT

3.2.3. Conflicto de intereses

Apoyándose en las directrices de la Declaración de Helsinki, este proyecto de tesis doctoral fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Castellón (ANEXO 2).

3.2.4. Manejo de las imágenes de RMN: Segmentación y Volumetría

Se realizó un estudio de RMN cerebral al inicio de nuestro estudio y un nuevo control anual, estando ambos separados de la fecha de adquisición de las imágenes obtenidas mediante la OCT un máximo de 180 días. Los aparatos de RMN de los que disponíamos en el Hospital General de Castellón en el momento del estudio eran dos, con las siguientes características:

- ❖ MAGNETON AVANTO MCLASS 1.5 TESLAS, FABRICANTE SIEMENS, AÑO 2004.
- ❖ RESONANCIA MRI 1.5 TESLAS, FABRICANTE GENERAL ELECTRIC, AÑO 2001

3.2.4.1. Volumetría

Se realizó el análisis morfológico (número de lesiones hiperintensas en T2, número de lesiones captantes de Gadolinio), en cada una de las exploraciones (Truyen et al. 1996).

El volumen cerebral lesional se calculó en las imágenes de secuencia T2 de RM, de forma ciega por la neuróloga de nuestro equipo de investigación (MJMB) mediante la aplicación del software Steronauta.

El *Steronauta Volume* es un programa semiautomático (interviene el experimentador) basado en la segmentación manual. Utilizando una escala de grises, se delimitan las lesiones desmielinizantes que se observan en la

substancia blanca de los cortes axiales potenciados en T2 de cada resonancia (Truyen et al. 1996). El personal investigador selecciona cada una de las lesiones y va agregándolas al software, el cual, a través de un algoritmo específico, calcula el *Volumen Lesional Total Interpolado*.

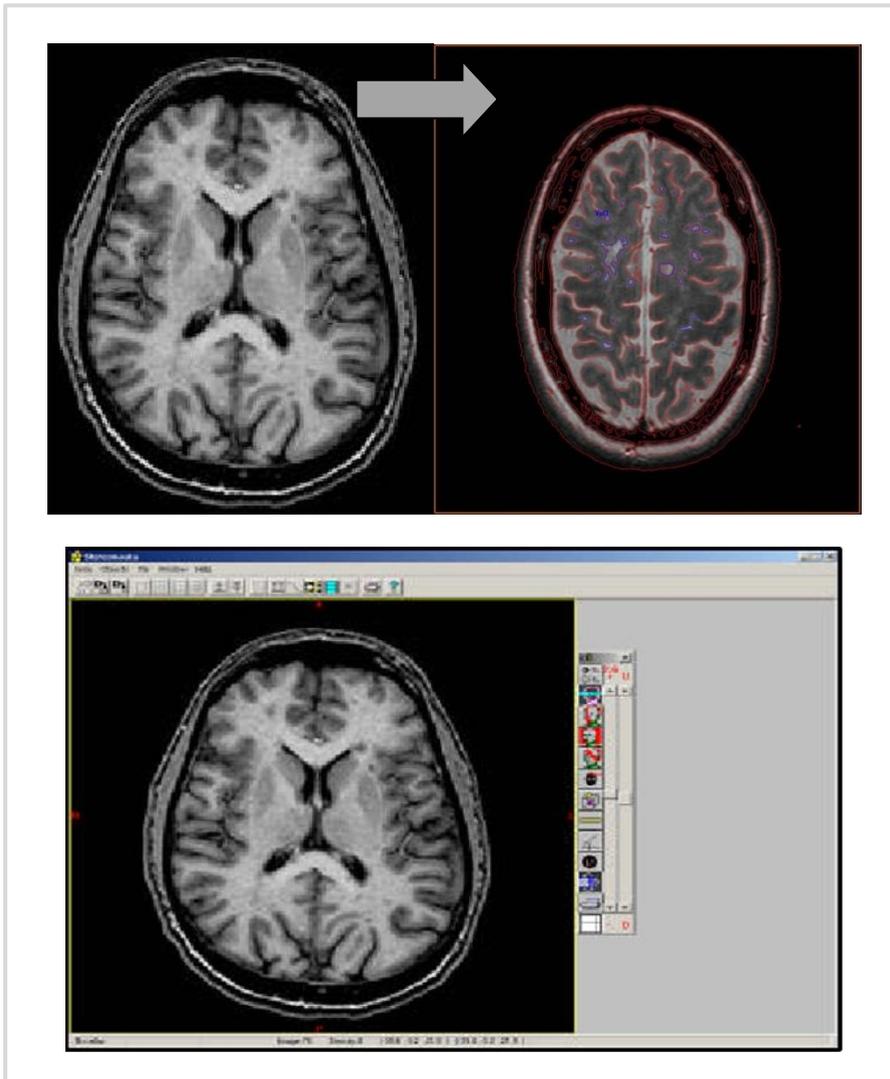


Figura 21. Imágenes de volumetría lesional adquiridas con Steronauta

El cálculo de los volúmenes correspondientes a cada compartimento cerebral (sustancia gris superficial o córtex, sustancia gris profunda, sustancia blanca, volumen ventricular, y volumen cerebral total normalizado para la talla cerebral), se determinó mediante un Software automático llamado **SIENAX**. A partir de estos volúmenes se calculó la fracción de parénquima cerebral correspondiente a cada momento del estudio.



Figura 22. Cálculo de Brain Parenchyma Fraction (BPF)

La fracción de parénquima cerebral o BPF se obtiene mediante la aplicación de una ecuación tal que:

$$\text{BPF} = (\text{WMV} + \text{SGM} + \text{PGM}) - \text{VV}/\text{NTV}, \text{ donde:}$$

WMV: Volumen de la sustancia blanca

SGM: Volumen de la sustancia gris profunda o subcortical

PGM: Volumen de la sustancia gris periférica, sustancia gris superficial o córtex cerebral

VV: Volumen ventricular

NTV: Volumen cerebral total normalizado por talla cerebral

Las medidas longitudinales de atrofia cerebral se calcularon con el programa automatizado **SIENA** (Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy), a través del porcentaje de cambio de volumen cerebral registrado entre los estudios de RMN a tiempo basal y al año.

3.2.4.2. Segmentación:

SIENA / SIENAX son dos programas de segmentación que permiten calcular el volumen cerebral global y parcializado a partir de una imagen (análisis transversal: SIENAX), o de dos imágenes sucesivas de un mismo paciente (análisis longitudinal: SIENA), con determinación a su vez del porcentaje de cambio de volumen cerebral en ese tiempo.

- En el análisis transversal (SIENAX) se estima el volumen total de tejido cerebral y los volúmenes segmentados de sustancia gris, blanca y volumen ventricular, a partir de una sola imagen, normalizados para el tamaño del cráneo.
 - SIENAX comienza por la extracción del tejido cerebral del resto de estructuras craneales (BET: Brain Extraction Tool).

- A continuación, con el fin de obtener el vector de escala volumétrica y utilizarlo como factor de normalización para el tamaño craneal, registra la imagen del cerebro en el espacio MNI152.
- Posteriormente se realiza la segmentación de estructuras con la estimación de los volúmenes parciales y se calcula la fracción de parénquima cerebral.
- Mediante el análisis longitudinal se estima el porcentaje de cambio de volumen cerebral (PBVC) entre las dos imágenes de entrada.
 - SIENA comienza por la extracción de imágenes del cerebro y del cráneo de cada estudio.
 - Las dos imágenes cerebrales son entonces alineadas en los tres planos del espacio y se determinan unos vectores de desplazamiento, con el fin de obtener la variación porcentual del volumen cerebral global a lo largo del tiempo.

3.2.5. Estudio estadístico

El objetivo fundamental del estudio es evaluar la correlación existente entre la variación anual medida en una serie de indicadores neurológicos y la registrada en indicadores oftalmológicos en pacientes diagnosticados de EM. En el caso de que tal asociación existiese, los cambios observados en la retina, de fácil medición, serían unos buenos predictores de la situación real de la corteza cerebral.

Algunos de los objetivos parciales a los que dará respuesta el estudio:

- Describir la situación neurológica de los 35 pacientes: Diagnóstico, tiempo de evolución, EDSS, etc...
- Describir la evolución de los parámetros neurológicos en el período de 1 año. Valorar la magnitud de las variaciones registradas.
- Describir la situación a nivel oftalmológico de los 70 ojos de los pacientes: brotes de NO, tensión ocular, AV, etc...
- Describir la evolución de los parámetros retinianos en el transcurso del año de estudio. Cuantificar las variaciones producidas.
- Comprobar si existe relación entre la variación de los parámetros retinianos y la de los neurológicos. Determinar la posible influencia de factores de perfil demográfico y de situación clínica en la expresión de esta relación.

El diseño del estudio se corresponde con un prospectivo con un período de seguimiento de un año. Partimos de la base de que las distintas variaciones de los parámetros retinianos y neurológicos podían asumir el rol de variable respuesta principal en las distintas fases del análisis, si bien los cambios en el volumen cerebral (medición por SIENA), en RNFL y en volumen macular iban a ser tratados como los indicadores más representativos de la dinámica evolutiva del paciente y ojo.

A efectos del análisis estadístico, las unidades de observación fueron los 70 ojos. A nivel oftalmológico, no se esperaba que existiera una correlación relevante

entre las medidas intra-individuo, ya que cada ojo presenta un historial específico de NO y otras manifestaciones.

Para poder comprender los gráficos y resultados que se aportarán en el apartado resultados caben las siguientes aclaraciones:

En el estudio de una variable respuesta, existen distintos factores que pueden influir en ella:

- Inter-sujetos: son aquellos que dividen a la muestra en dos grupos diferentes (por ejemplo el factor del antecedente de neuritis óptica, que divide a la muestra en dos grupos independientes)
- Las covariables: son medidas continuas como por ejemplo, el tiempo de evolución
- Intra-sujetos: es un factor que es medido en más de una ocasión a lo largo del estudio, como en este caso el tiempo (basal y anual)

En ausencia de correlación entre-ojos (o intra-individuo), se descarta la aplicación de modelos de ecuaciones de estimación generalizadas.

El análisis descriptivo contiene los estadísticos más relevantes para todas las variables de análisis:

- o Media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana para las continuas
- o Frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las categóricas

El análisis inferencial engloba todos los contrastes estadísticos necesarios para concluir sobre las hipótesis de la investigación:

- Test de la t-student para muestras dependientes: Se utiliza para contrastar si la media de un parámetro es o no la misma en dos muestras relacionadas, como son los dos tiempos característicos (basal y 1 año), en el que se realizan las mediciones, tanto de parámetros retinianos como neurológicos. Previo a la aplicación de esta prueba, se confirma el ajuste a la normalidad mediante test de Kolmogorov-Smirnov.
- Modelo lineal general de medidas repetidas para el estudio de la variación anual de los parámetros neurológicos de los pacientes en relación al tiempo de evolución de la EM. Para el análisis de la influencia del tipo de EM se empleará una prueba no paramétrica de tipo Kruskal-Wallis, dado que los subgrupos de ciertos diagnósticos cuentan con escaso tamaño muestral sobre el total de 35 sujetos.
- Modelo lineal general de medidas repetidas de tipo split-plot para el estudio de la variación anual de los parámetros retinianos, con factor intra-ojos el tiempo (basal, 1 año) e inter-ojos los antecedentes de NO, el tipo de EM y el sexo. Se contemplará asimismo el ajuste por las covariables Edad del paciente y tiempo de evolución de la EM. En este caso, la influencia de los factores puede evaluarse mediante este modelo, pues la muestra de trabajo es la conformada por los 70 ojos. Se utilizará la prueba de Box para contrastar la homogeneidad de las matrices de covarianzas de las variables dependientes en los grupos y la de Levene para la igualdad de las varianzas de los errores. Para medir los efectos intra-ojos se atenderá al contraste F sobre el valor de la traza de Pillais en la aproximación multivariada. Las comparaciones múltiples se realizan mediante la prueba de Bonferroni.

- Para evaluar la correlación entre las diferentes variaciones porcentuales registradas en parámetros retinianos y neurológicos, se obtendrá el coeficiente r de Pearson. La matriz de correlaciones permitirá detectar aquellos parámetros retinianos que guarden una mayor relación y que permitan predecir el comportamiento de los cambios neurológicos mediante modelos de regresión. Se considera adecuado utilizar estos modelos por su enfoque predictivo, con los habituales factores y covariables de ajuste: NO, tiempo de evolución, tipo de EM, sexo y edad. Se evitará la aplicación de procedimientos automáticos de eliminación hacia atrás de variables, utilizando selección manual. Para la validación del modelo, se realizarán inspecciones de la normalidad, homocedasticidad e incorrelación de los residuos.

El nivel de significación empleado en los análisis ha sido el 5% ($\alpha=0.05$) (cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación).

Para una prueba como el t-test de muestras dependientes, con un nivel de significación del 5% y considerando un tamaño del efecto a detectar de 0,5, la potencia alcanzada por el test es 0,98 en una muestra como la actual ($n=70$).

Por tanto, en el caso de que un parámetro cambie de manera relevante entre basal y un año, no habrá problemas en detectarlo mediante el test estadístico.

Un valor del coeficiente de correlación de Pearson de 0,3 será detectado con una potencia de 0,72 ($\alpha=0,05$, 2 colas) en la muestra actual.

4. RESULTADOS

4.1. Características de los pacientes

Para el estudio dinámico se seleccionaron 35 pacientes diagnosticados de EM y la investigación se llevó a cabo en 70 ojos.

La edad media de los pacientes fue de $41,2 \pm 9,2$ años, con un rango entre los 26 y los 61 años, y una mediana de 39 años. Según la distribución etaria, 2/3 de la muestra eran mujeres. Estos datos se presentan en la figura 23.

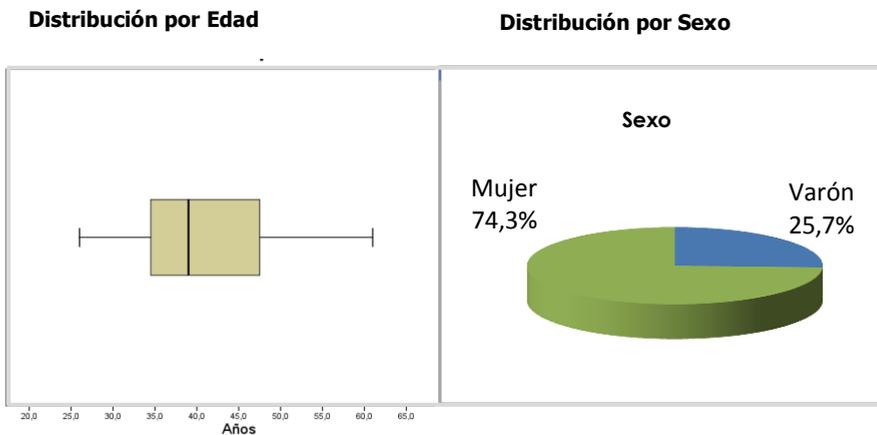


Figura 23.- El gráfico box-plot superior presenta la distribución por edad, con un 50% de los pacientes en el intervalo etario de 35 a 48 años

Todos los pacientes que participaron en el estudio eran de raza caucásica, residiendo la totalidad de los mismos en el área sanitaria de referencia del Hospital General de Castellón de la Plana.

4.2. Datos neurológicos

4.2.1. Tipo de enfermedad

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (65,7%) presentaba una forma remitente recurrente de la enfermedad, como se representa en el gráfico siguiente:

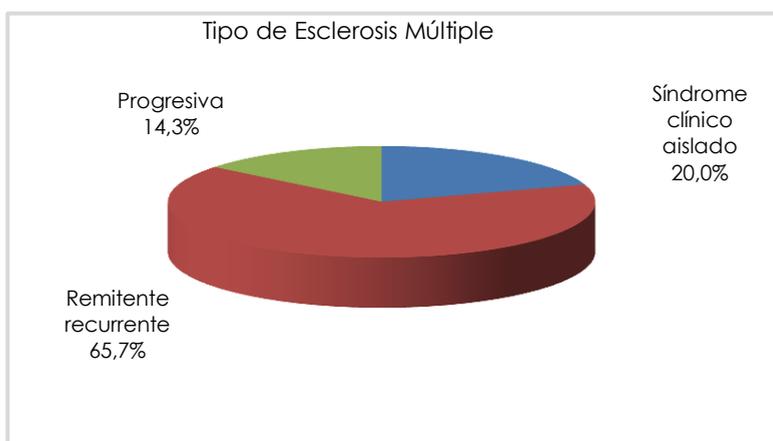


Figura 24. Formas clínicas de la EM en los pacientes del estudio

4.2.2. Tiempo de evolución

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de $11,3 \pm 8,2$ años, con un rango entre 1,0 y 30,6 años.

4.2.3. Cuestionario de evaluación de la discapacidad: Expanded Disability Status Scale (EDSS)

El grado de discapacidad neurológica del paciente fue valorado mediante el índice EDSS (escala 0-10), presentando una media de 2,4 \pm 1,6 y siendo la distribución exacta por grados de discapacidad la que se muestra en la tabla 7:

	N	%
TOTAL	35	100%
,00	1	2,9%
1,00	10	28,6%
2,00	11	31,4%
3,00	4	11,4%
3,50	4	11,4%
4,50	2	5,7%
5,50	1	2,9%
6,00	1	2,9%
7,00	1	2,9%

Tabla 7. Distribución por grados de discapacidad según el EDSS

En la tabla siguiente se refleja cómo varía el EDSS en función del tipo de diagnóstico de la EM. El test de Kruskal-Wallis confirmó que la distribución de valores de EDSS fue homogénea en los 3 grupos considerados ($p=0,148$). No obstante, al tratarse de grupos con tamaño muy pequeño, conviene reparar en los datos de la tabla, que indicaron un incremento de la mediana (y la media) del EDSS desde las formas aisladas a las progresivas:

	TIPO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE			
	TOTAL	SÍNDROME CLÍNICO AISLADO	REMITENTE-RECURRENTE	FORMAS PROGRESIVAS
N	35	7	23	5
MEDIA	2,4	1,6	2,6	2,9
DESV.TÍPICA	1,6	,8	1,8	1,0
MÍNIMO	,0	1,0	,0	2,0
MÁXIMO	7,0	3,0	7,0	4,5
MEDIANA	2,0	1,0	2,0	3,0

Tabla 8. Deterioro neurológico (EDSS) según tipo de EM

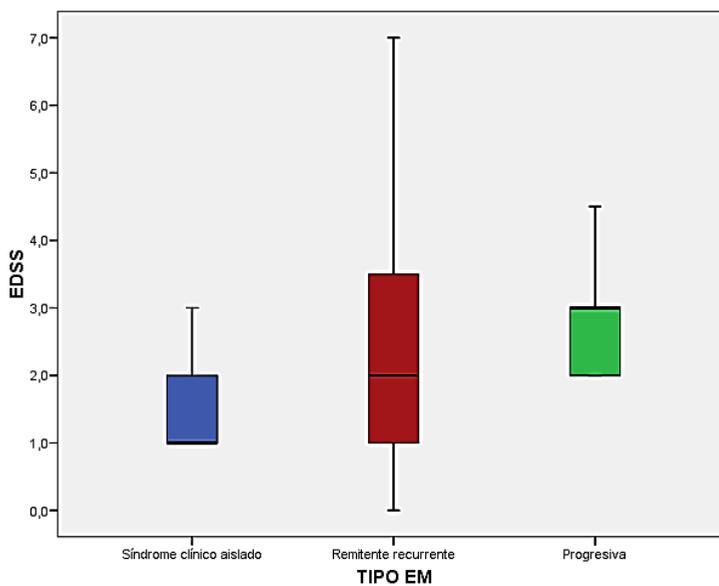


Figura 25. Representación gráfica mediante un diagrama de cajas que muestra el deterioro neurológico en función del tipo de EM

4.2.4. Tratamiento

Un 50% de los pacientes de este estudio recibieron como tratamiento interferón, mientras que las inmunoglobulinas constituyeron el tratamiento prescrito en el 23,5% de los pacientes con EM.

4.2.5. Bandas oligoclonales

Por último, las analíticas del LCR de todos los pacientes con EM, sea cual fuere la forma clínica de la misma, revelaron la presencia de bandas oligoclonales en el 29,4% de los pacientes.

La tabla siguiente resume la información relativa al diagnóstico neurológico:

		TOTAL (N=35*) MEDIA ± DESV.EST
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (años)		11,3 ± 8,2
GRADO EDSS		2,4 ± 1,6
TIPO ESCLEROSIS MÚLTIPLE	SÍNDROME CLÍNICO AISLADO (%)	20,0
	REMITENTE-RECURRENTE (%)	65,7
	FORMAS PROGRESIVAS (%)	14,3
TRATAMIENTO SEGUIDO	NINGUNO (%)	17,1
	INTERFERÓN (%)	48,6
	ACETATOO DE GLATIRAMATO (%)	5,7
	INMUNOGLOBULINAS (%)	25,7
	NATALIZUMAB (%)	2,8
BANDAS OLIGOCLONALES	NO (%)	41,2
	SI (%)	29,4
	EN ESPEJO (%)	29,4

Tabla 9. Datos de diagnóstico neurológico de los pacientes

4.3. Evolución neurológica

La tabla siguiente resume las variaciones registradas a nivel neurológico en la exploración de RMN, en relación al tiempo de evolución de la enfermedad.

Para analizar estos datos se ha aplicado un test t de Student de comparación de medias en muestras apareadas, previa comprobación de ajuste a la normalidad de las medidas implicadas ($p=0,146$ a $0,993$, en test de Kolmogorov-Smirnov).

	BASAL		ANUAL		VARIACIÓN % BASAL-ANUAL		p-valor
	MEDIA	DESV. EST	MEDIA	DESV. EST	MEDIA	DESV. EST	
VOL. CORT	561.294,3	84.077,5	501.036,8	117.924,6	-8,79	25,3	0,018*
VOL. S.GRIS	631.430,2	57.763,9	624.242,5	49.441,7	-0,35	11,9	0,545
VOL.S. BLANC A	875.170,7	71.170,1	840.065,5	89.222,1	-3,36	13,0	0,083 (†)
VOL. N.GEN. LAT	20,74	2,17	20,77	1,59	+0,55	5,7	0,881
VOL. CER (SIENA)	N.D.				-0,66	0,45	<0,001 ***

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; (†) n.s. p<0,1

Tabla 10. Valores de los parámetros neurológicos en el momento basal del estudio y al año y variación porcentual de los mismos

Los resultados indican que se ha producido un descenso significativo del volumen cortical ($p=0,018$) y del volumen cerebral medido mediante el programa SIENA ($p<0,001$) en el transcurso del año de estudio. También se advierte una fuerte tendencia decreciente en el volumen de sustancia blanca ($p=0,083$).

Para el volumen cerebral-SIENA, el descenso medio se cifra en $-0,66\% \pm 0,45$. Para el volumen cortical, la disminución fue del $-8,79 \pm 25,3 \%$ y para la sustancia blanca del $-3,36 \pm 13,0 \%$ entre la exploración basal y el año de seguimiento.

La figura siguiente representa estas cifras fundamentales:

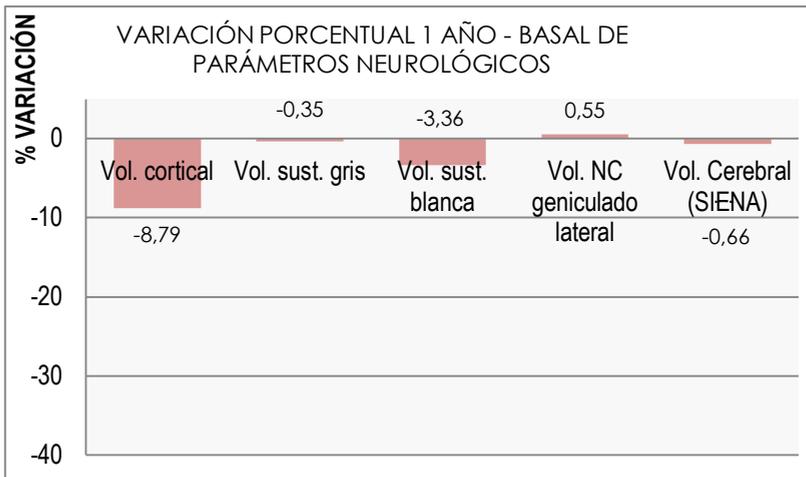


Figura 26. Variación porcentual de los parámetros neurológicos.

4.3.1. Influencia del tiempo de evolución en las variaciones neurológicas

La aplicación de un modelo lineal general para explicar los cambios de los parámetros (volumen cortical, sustancia blanca, gris y volumen del núcleo geniculado lateral) y su relación con el tiempo de evolución proporcionó los siguientes resultados:

- No se detectó relación entre los parámetros y el tiempo de evolución en ninguno de los tiempos (basal, anual). Esto significa que el nivel de volumen cortical basal es similar entre todos los pacientes explorados mediante RMN, independientemente del tiempo de progresión de la enfermedad. Lo mismo sucedía si se establecía la comparación con las medidas al año de evolución (los valores eran parecidos entre todos los pacientes al año de seguimiento).

Además, las líneas son 'aproximadamente' paralelas, lo que también es consistente con la falta de interacción detectada en los análisis, como puede apreciarse en la figura 27:

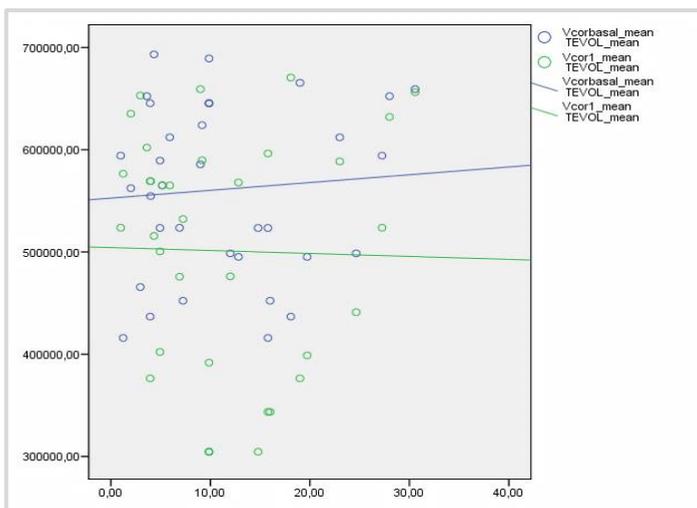


Figura 27. Representación gráfica del volumen cortical en función del tiempo de progresión tanto en la medición basal como en el control al año

Estas conclusiones sobre el volumen cortical son extensibles a los otros 3 parámetros neurológicos estudiados que son el volumen de sustancia gris, volumen de sustancia blanca y volumen del núcleo geniculado lateral.

- El comportamiento del parámetro volumen cerebral se presentó en forma de porcentaje en relación al tiempo de evolución de la enfermedad advirtiéndose una débil tendencia que sugería que a mayor tiempo de evolución de la EM, mayor era la reducción del volumen cerebral (figura 28).

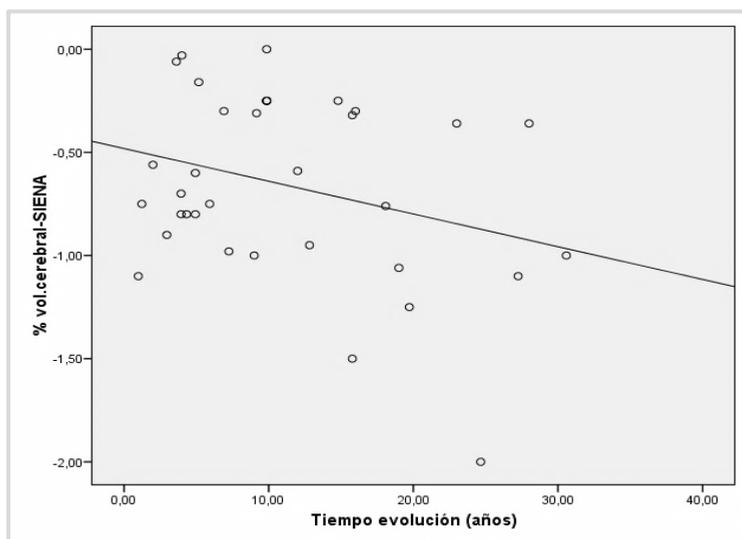


Figura 28. Representación gráfica de la relación entre variación porcentual de volumen cerebral y el tiempo de evolución de la EM

4.3.2. Influencia del tipo de EM en las variaciones neurológicas

Dado que la mayoría de los 35 pacientes estudiados presentaba una forma remitente-recurrente de la enfermedad, no fue posible analizar la relación con las variaciones neurológicas mediante un modelo lineal general como en el caso anterior.

Se aplicó el test de Kruskal Wallis para comprobar si la mediana de la variación de un parámetro (bien el porcentaje de volumen cortical, el de sustancia gris, de sustancia blanca, geniculado lateral) era similar en los 3 grupos de diagnóstico, obteniéndose como resultado que sólo la mediana de la variación del volumen cortical tendía a ser diferente en los 3 tipos de diagnóstico ($p=0,051$), tal y como se muestra en la tabla 11.

	% VOL. CORTICAL	% VOL. SUST. GRIS	%VOL. SUST. BLANCA	% VOL. NC GEN. LAT.	PbVolcha_ mean
Chi- cuadrado	5,950	2,105	2,517	,249	,196
GI	2	2	2	2	2
p-valores	,051	,349	,284	,883	,907

1 Prueba de Kruskal-Wallis

2 Variable de agrupación: TIPO EM

Tabla 11. Relación entre tipo de EM y mediana de variación de los parámetros neurológicos determinados en el estudio

La tabla anterior pareció dejar entrever cierta relación entre los valores porcentuales de cambio en el volumen cortical cerebral y el subtipo de EM. Su posterior estudio en profundidad evidenció que si los pacientes pertenecían al subgrupo de formas progresivas de EM, la mediana de la reducción era de un -24,03%, respecto a -5,51% en remitentes y -7,69% en aisladas, lo que se muestra en la tabla 12 y figura 29.

		TIPO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE			
		TOTAL	SÍNDROME CLÍNICO AISLADO	REMITENTE RECURRENTE	FORMAS PROGRESIVAS
VOL.COR BASAL_ Mean	N	35	7	23	5
	MEDIA	561294,37	554543,42	569810,75	531570,38
	DESV. TÍP	84077,50	76473,16	83167,75	108030,14
	MEDIANA	565100,00	565100,00	585694,91	498628,65
VOL.COR ANUAL_ Mean	N	35	7	23	5
	MEDIA	501036,84	555389,79	517873,53	347493,96
	DESV. TÍP	117924,61	90660,81	109948,70	55826,71
	MEDIANA	523698,85	565100,80	532189,56	343603,68
DVCOR	N	35	7	23	5
	MEDIA	-60257,53	846,37	-51937,22	-184076,42
	DESV. TÍP	143249,81	97492,40	143486,33	144344,97
	MEDIANA	-50264,46	-47075,20	-34354,76	-108709,39
PVCOR	N	35	7	23	5
	MEDIA	-8,79	1,14	-6,83	-31,72
	DESV. TÍP	25,37	19,61	25,77	19,75
	MEDIANA	-9,11	-7,69	-5,51	-24,03

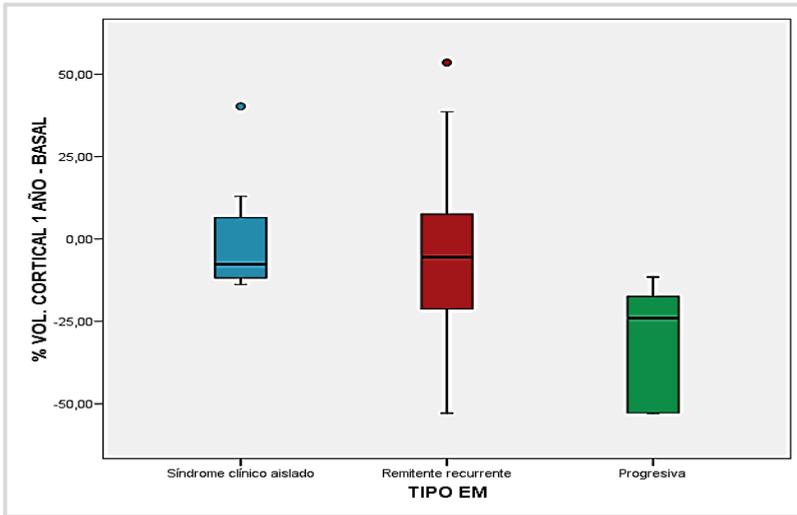
Tabla 12. Evolución del volumen cortical en relación al tipo de EM

Vcorbasal_mean: Mediana del volumen cortical en la medición basal

Vcort1_mean: Mediana del volumen cortical en la medición al año

PVCOR: Variación porcentual del volumen cortical

DVCOR: Variación no porcentual del volumen cortical



● ● Mediante los círculos coloreados se quieren representar casos atípicos que se alejan de la caja central del Box-plot entre 1,5 y 3 veces el rango intercuartílico, sin hacerlo lo suficiente para ser considerados como extremos. Se corresponden con casos que se encuentran por fuera de los "bigotes" de la caja o box-plot considerados atípicos, pero no así extremos.

Figura 29. Representación gráfica de la variación porcentual del volumen cortical en el año de seguimiento en los distintos subgrupos de la enfermedad

4.4. Datos oftalmológicos

4.4.1. Agudeza visual

La mayoría de los pacientes no mostraron diferencias entre las AV de ambos ojos por separado. La tabla 13 presenta la distribución de la AV encontrada en la muestra de 70 ojos, de manera que la mayoría de los ojos presentaron una AV igual a 1,0.

	N	%
TOTAL	70	100,0%
0,3	4	5,7%
0,5	3	4,3%
0,6	3	4,3%
0,7	5	7,1%
0,8	4	5,7%
0,9	1	1,4%
1,0	50	71,4%

Tabla 13. Distribución de los pacientes en función de la AV

4.4.2. Presión intraocular

La presión intraocular media fue de $14,1 \pm 3,4$ milímetros de mercurio (mmHg), con un rango entre 8 y 21 mmHg.

4.4.3. Diagnóstico previo de Neuritis óptica

El 20% de los ojos poseían antecedentes de NO. De los pacientes, 11 individuos (31,4%) habían presentado este problema en, al menos, uno de sus ojos.

4.5. Evolución de los parámetros retinianos

Se han evaluado los siguientes parámetros de la OCT:

- Smax (superior maximum RNFL thickness): espesor máximo de la CFNR a nivel del sector superior
- Imax (inferior maximum RNFL thickness): espesor máximo de la CFNR a nivel del sector inferior
- Savg: promedio del sector superior de la CFNR
- lavg: promedio del sector inferior de la CFNR
- Imax/Smax: cociente entre el espesor máximo de la CFNR a nivel inferior y superior
- Smax/Imax: cociente entre el espesor máximo del sector de la CFNR superior e inferior
- Smax/Tavg: relación entre el espesor de la CFNR superior y temporal
- Imax/Tavg: relación entre el espesor de la CFNR inferior y temporal
- Smax/Navg: relación entre el espesor máximo del sector superior de la CFNR y el nasal
- Max-Min: cociente entre la medición máxima del espesor de la CFNR y la mínima
- Average thickness RNFL: espesor medio de la CFNR

Tal y como se explicó en la sección de Material y Métodos, existen distintos tipos de factores que pueden influir en el estudio de una variable: Intersujetos (dividen a la muestra en dos grupos), covariables (medidas continuas) e intrasujetos (el factor es medido en más de una ocasión dentro del mismo estudio).

Las tablas 14 y 15 resumen las variaciones registradas a nivel de los parámetros retinianos en la exploración de OCT basal y al seguimiento de 1 año en todos los pacientes del estudio. Se aplicó un test t de comparación de medias en muestras apareadas, previa comprobación de ajuste a la normalidad de las medidas implicadas.

Los resultados indicaron que se había producido un descenso significativo del SMAX ($p < 0,001$), SAVG ($p < 0,001$), average thickness ($p = 0,002$), del ratio SMAX/IMAX ($p = 0,037$) y de la medición en micras del sector temporal externo de la mácula ($p = 0,047$).

En coherencia con la disminución del SMAX/IMAX comentada, la inversa IMAX/SMAX aumentó significativamente ($p = 0,032$). También lo hizo el mínimo espesor foveal ($p = 0,029$).

Algunos ratios entre espesores medidos en diferentes sectores de la mácula también disminuyeron: espesores temporal/nasal interior ($p = 0,061$) y temporal/nasal exterior ($p = 0,071$) (ver tablas 14 y 15).

	BASAL		1 AÑO		VARIACIÓN % 1 AÑO – BASAL		p-valor
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
SMAX	136,3	20,6	129,3	21,9	-4,77	10,94	<0,001 ***
IMAX	140,60	25,66	139,64	26,30	0,13	13,83	0,646
SAVG	106,84	18,98	100,71	18,85	-5,24	11,85	<0,001 ***
IAVG	109,51	19,92	109,20	21,72	0,26	13,19	0,846
Avg. thickness	85,82	13,08	83,44	13,35	-2,64	7,33	0,002 **
IMAX/SMAX	1,05	0,24	1,10	0,26	6,44	20,63	0,032 *
SMAX/IMAX	0,99	0,19	0,95	0,19	-3,29	17,07	0,037 *
SMAX/TAVG	2,53	0,68	2,44	0,71	-2,10	18,54	0,102
IMAX/TAVG	2,57	0,65	2,64	0,78	3,62	21,79	0,330
SMAX/NAVG	2,04	0,44	2,00	0,45	0,66	25,04	0,505
MAX-MIN	113,91	19,98	111,42	22,71	-1,74	13,55	0,168

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; (†) n.s. p<0,1

Tabla 14. Valores de las mediciones correspondientes a la capa de fibras nerviosas retiniana obtenidas mediante OCT en el momento basal y al año. Resultados del test t de comparación de muestras

	BASAL		1 AÑO		VARIACIÓN % 1 AÑO – BASAL		p- valor
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Thickness foveal min.	162,80	25,72	166,96	26,34	2,97	9,85	0,029*
Fovea (m)	190,01	24,04	192,44	26,22	1,50	9,82	0,210
Temp. Inner macula (m)	242,39	20,99	241,76	19,66	-0,12	4,27	0,593
Sup. inner macula (m)	254,00	24,32	252,61	27,86	-0,29	9,41	0,569
Nasal inner macula (m)	250,97	24,37	251,91	23,14	0,53	4,60	0,453
Inf. Inner macula (m)	252,77	25,07	250,77	22,41	-,39	6,35	0,287
Temp. Outer macula (m)	211,27	14,34	208,65	17,30	-1,31	5,84	0,047*
Sup. outer macula (m)	224,49	18,02	222,87	15,89	-0,42	6,88	0,214
Nasal outer macula (m)	236,01	20,77	235,97	20,31	0,07	3,73	0,965
Inf. Outer macula (m)	219,61	18,29	218,66	15,30	-0,24	4,30	0,420
Sup./Inf. Outer (m)	1,02	0,06	1,02	0,05	-0,10	6,20	0,620
Temp./Nasal inner (m)	0,97	0,04	0,96	0,04	-0,60	2,69	0,061 (†)
Temp./Nasal outer (m)	0,90	0,06	0,89	0,07	-1,32	6,30	0,071 (†)

Fovea (mm ³)	0,15	0,02	0,15	0,02	0,38	7,52	0,829
Temp. Inner macula (mm ³)	0,38	0,03	0,38	0,05	-1,15	9,48	0,252
Sup. inner macula (mm ³)	0,40	0,04	0,39	0,06	-0,57	14,80	0,527
Nasal inner macula (mm ³)	0,39	0,04	0,39	0,04	-0,03	7,78	0,858
Inf. Inner macula (mm ³)	0,40	0,04	0,39	0,04	-0,67	7,60	0,276
Temp.Outer macula (mm ³)	1,12	0,08	1,11	0,08	-,98	4,81	0,064(†)
Sup. outer macula (mm ³)	1,19	0,10	1,19	0,08	-0,16	6,83	0,394
Nasal outer macula (mm ³)	1,25	0,11	1,25	0,11	0,19	4,99	0,923
Inf. Outer macula (mm ³)	1,16	0,09	1,16	0,08	0,04	3,59	0,856
Vol. macular total	6,45	0,50	6,44	0,44	0,03	3,74	0,753

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; (†) n.s. p<0,1

(m: micras; mm³: milímetros cúbicos)

Tabla 15. Recoge los valores de las mediciones maculares retinianas en el momento basal y al año. Resultados del test t de comparación de muestras

En la figura 30 se muestra la variación porcentual entre la medición basal y anual de los parámetros retinianos obtenidos mediante OCT.

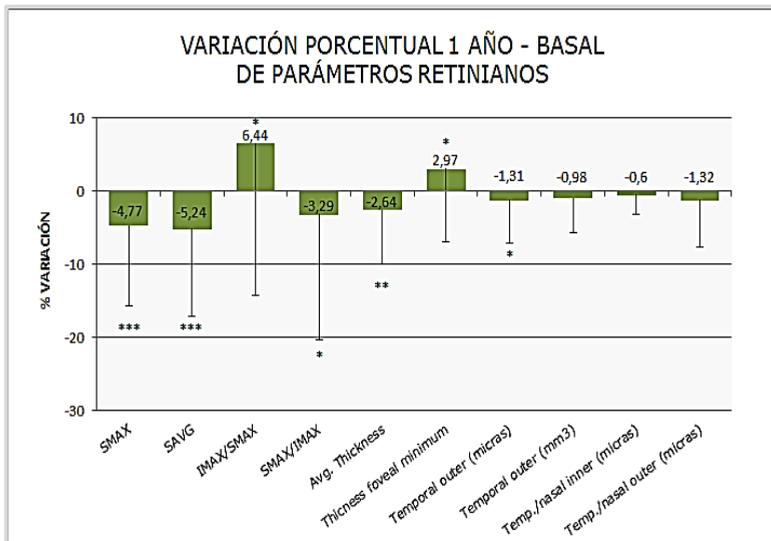


Figura 30. Variación porcentual entre ambos momentos de medición de parámetros retinianos

4.5.1. Evolución del espesor medio de la capa retiniana de fibras del nervio óptico (Average Thickness of the RNFL)

Se comprobó que el espesor medio de la RNFL se reducía significativamente desde la exploración OCT basal (media $85,82 \pm 13,08$) hasta la exploración OCT al año (media $83,44 \pm 13,35$), lo que supone una variación relativa del -2,64%. En este apartado se tratarán de identificar aquellos factores de perfil demográfico (sexo, edad) y clínico (historia de NO, tiempo de evolución, tipo de EM) que pueden influir en la magnitud de estos cambios.

Se estimará un modelo lineal general con factores intra-sujetos (o intra-ojos puesto que constituyen éstos las unidades de análisis), el tiempo (basal y a 1 año), factores inter-sujetos, el sexo, historial de NO y tipo de EM, y como co-variables figurarán la edad y el tiempo de evolución de enfermedad.

4.5.1.1. Neuritis óptica

La historia previa de NO estuvo relacionada con el espesor medio de la CFNR ($p=0,048$, prueba F). Sin embargo, los cambios en el período de seguimiento fueron similares en magnitud tanto en ojos con NO previa como sin ella ($p=0,681$), como muestra la figura 31.

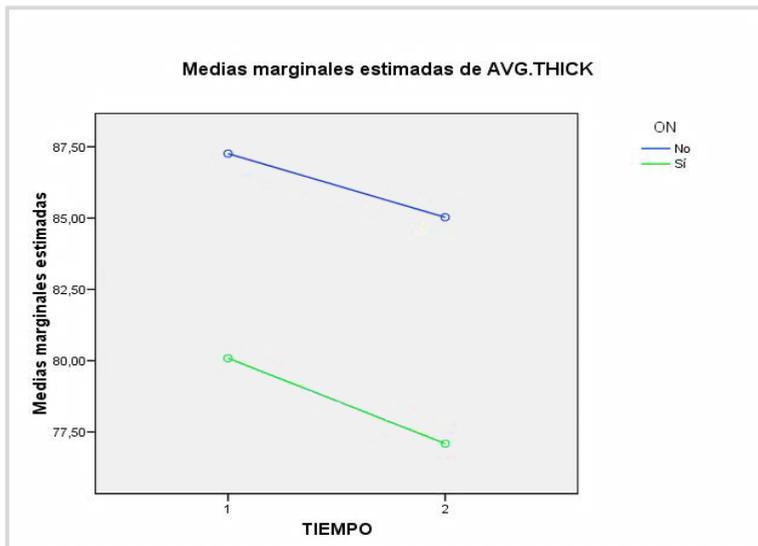


Figura 31. Relación entre el espesor medio de la CFNR y antecedentes de brotes de NO medida en el tiempo.

Evidentemente, el espesor de la CFNR fue claramente menor en ojos con brotes de NO, pero el descenso medido durante el seguimiento anual fue parecido entre los pacientes (ver las líneas paralelas en la figura 30). Por tanto, el factor "neuritis óptica previa" será importante para explicar los niveles de espesor en todos los pacientes con EM.

4.5.1.2. Tipo de EM

El resultado obtenido mediante la evaluación de los subgrupos clínicos de pacientes con EM indicó que no había diferencias significativas en el espesor de la CFNR promedio según el tipo de EM del paciente ($p=0,648$). Cuando correlacionamos con el tiempo de evolución de la enfermedad tampoco aparecieron resultados significativos ($p=0,113$).

En las formas aisladas y progresivas de la enfermedad, la disminución anual del espesor de la CFNR resultó haber sido mayor que en el caso de las remitentes, tal y como se aprecia en la figura 32.

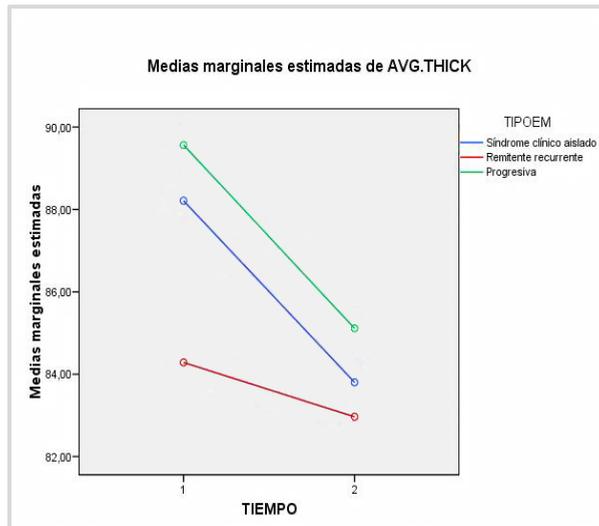


Figura 32. Disminución anual del espesor de la CFNR en relación a los distintos subtipos de EM.

4.5.1.3. Sexo

El análisis de los resultados de la exploración mediante OCT indicó que no hay diferencias significativas en el espesor promedio de la CFNR según el sexo del paciente ($p=0,853$). Por lo tanto, el sexo no influye en la variación del espesor de la CFNR en el curso de la EM (ver figura 33). Todo ello apoya la idea de no utilizar la variable sexo en el análisis final.

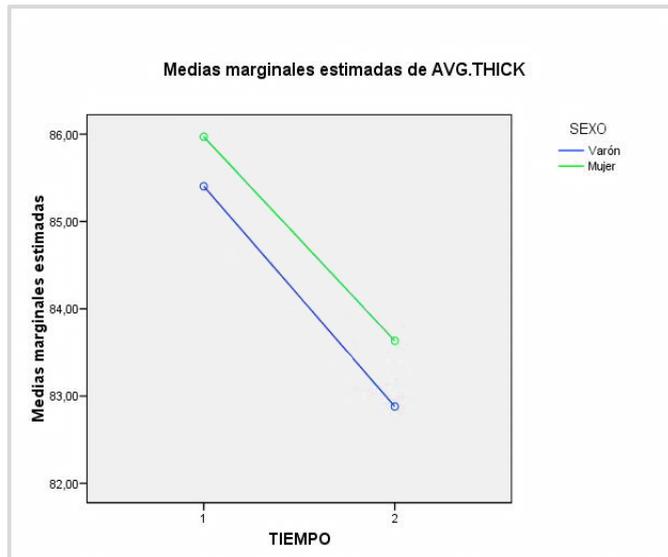


Figura 33. Relación entre el espesor medio de la CFNR y el sexo del individuo

4.5.1.4. Edad

Se demostró que la covariable edad estaba relacionada significativamente con el espesor medio de la CFNR ($p=0,005$) como se puede observar en la figura 34. En efecto, el espesor medido tanto en basal como al año disminuye conforme aumenta la edad de los sujetos.

El coeficiente de correlación de Pearson r fue $-0,313$ ($p=0,008$) en basal y $-0,330$ ($p=0,005$) en la medición al año. La relación mantuvo su forma en ambos tiempos, hecho consistente con una falta de interacción ($p=0,677$).

El hecho de que la edad influya directamente sobre el espesor implica que ha de tenerse en cuenta en el modelo final (corregir por edad cualquiera de los datos analíticos). En otro caso, si los grupos de ojos con y sin historia de brote de NO (o tipo clínico de la EM) fueran heterogéneos por edad, podrían establecerse conclusiones erróneas sobre la influencia de esos factores.

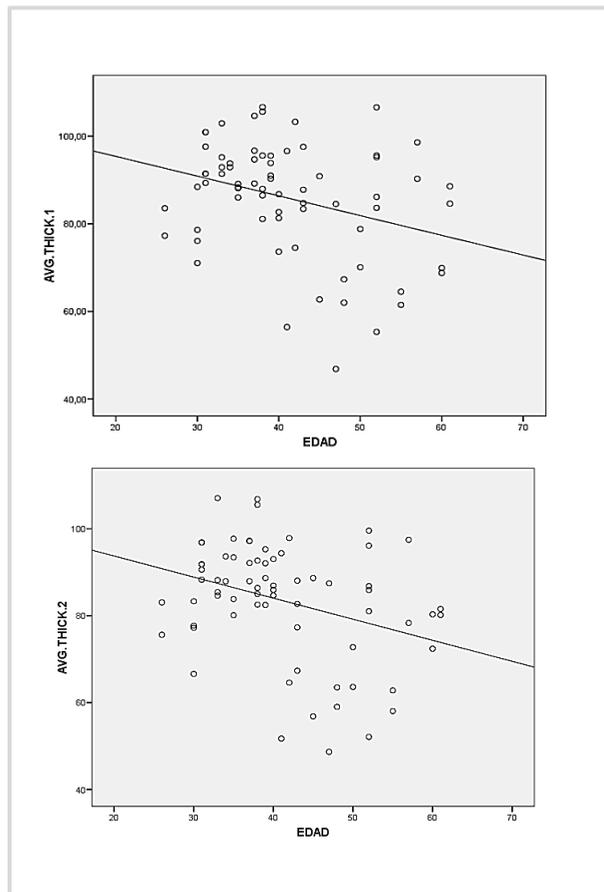


Figura 34. Relación entre edad y espesor medio de la CFNR en el momento basal (a la izquierda) y al año (a la derecha)

La figura 35 representa la variación porcentual de espesor en función de la edad del individuo. Obsérvese que la variación es independiente de la edad. El descenso producido en el año de seguimiento de la enfermedad es bastante similar ($r=-0,057$, $p=0,638$).

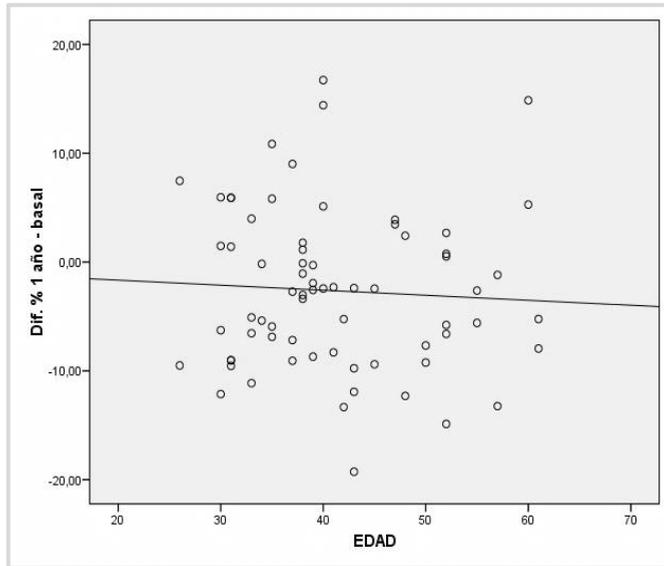


Figura 35. Variación porcentual del espesor medio de la CFNR en función de la edad

4.5.1.5. Tiempo de evolución

Esta variable, en cambio, no se mostró relacionada de forma significativa con el espesor medio de la CFNR ($p=0,522$), ni tampoco hubo interacción con el tiempo de evolución al año de seguimiento ($p=0,736$).

La correlación entre espesor y tiempo de evolución en basal mostró un $r=-0,067$ ($p=0,583$). En la comparación al año, se obtuvo un $r=-0,084$ ($p=0,488$).

Tampoco la variación registrada en el período de estudio presentó asociación con la edad de los sujetos ($r=-0,036$, $p=0,766$).

En base a estos resultados, no se considerará el tiempo de evolución en el análisis de datos final.

En resumen, un MLG que contemple la historia de NO y corregido por la edad del individuo será un modelo apropiado y no sobredimensionado en el estudio de los cambios del espesor medio de la CFNR. Los resultados del modelo se resumen en la tabla 16 de efectos inter-sujetos:

Variable dependiente: AVG.THICK. (Promedio).

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación
Intersección	61229,380	1	61229,380	212,287	,000
ON	984,695	1	984,695	3,414	,069
EDAD	2196,858	1	2196,858	7,617	,007
Error	19324,658	67	288,428		

Tabla 16. Tabla ANOVA de los efectos de variables inter-sujetos en relación con el espesor medio de la CFNR

Tanto la edad como el antecedente de NO previa mostraron estar relacionados de forma relevante con el espesor medio de la CFNR (para la edad, de hecho, se alcanzó la significatividad y para el antecedente de NO se dedujo una marcada tendencia).

El mayor espesor medio (tanto en basal como en la medición al año) de los ojos sin antecedentes de NO siguió manifestándose con claridad.

		ON		
		TOTAL	NO	SI
AVG.THICK_basal	N	70	56	14
	MEDIA	85,82	87,26	80,09
	DESV. TÍP	13,08	11,66	16,98
	MÍNIMO	46,85	56,41	46,85
	MÁXIMO	106,65	106,65	98,61
	MEDIANA	88,36	88,84	85,64
AVG.THICK_anual	N	70	56	14
	MEDIA	83,44	85,03	77,09
	DESV. TÍP	13,35	11,80	17,40
	MÍNIMO	48,67	51,73	48,67
	MÁXIMO	107,05	107,05	97,72
	MEDIANA	85,91	85,91	86,05
Dif. 1 año-basal	N	70	56	14
	MEDIA	-2,38	-2,23	-3,00
	DESV. TÍP	6,14	6,07	6,62
	MÍNIMO	-16,07	-14,16	-16,07
	MÁXIMO	12,31	12,31	9,57
	MEDIANA	-2,46	-2,74	-1,97
Dif. %1 año-basal	N	70	56	14
	MEDIA	-2,64	-2,40	-3,61
	DESV. TÍP	7,33	7,21	8,03
	MÍNIMO	-19,27	-14,88	-19,27
	MÁXIMO	16,72	16,72	10,86
	MEDIANA	-2,67	-2,87	-2,19

Tabla 17. Impacto sobre el espesor de la CFNR de los brotes de NO en los distintos momentos del estudio

Se observó que existía una correlación inversa entre el espesor de la CFNR y la edad ($p=0,007$) en los dos tiempos de medición, tal y como puede apreciarse en la figura 36.

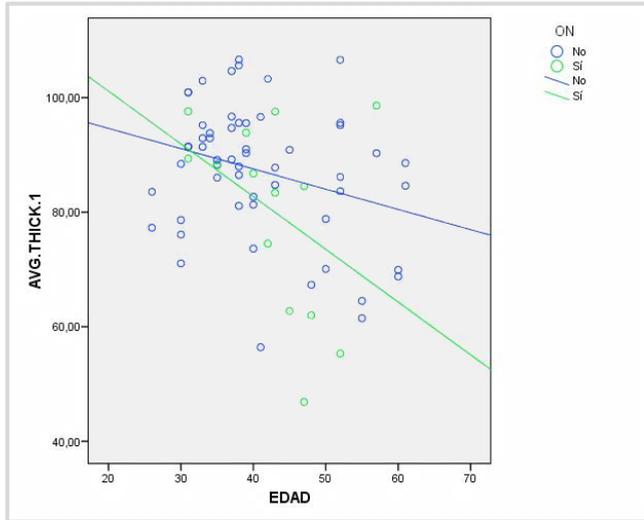


Figura 36. Correlación entre espesor de CFNR y edad de los sujetos diferenciando aquéllos que han tenido brotes de NO de los que no

4.5.2. Evolución del espesor máximo del sector superior de la CFNR (SMAX)

El SMAX se redujo significativamente desde la exploración tomográfica en el momento basal (media $136,36 \pm 20,65$) hasta la exploración al año de evolución (media $129,39 \pm 21,92$), lo que supone una variación relativa del -4,77%.

Se comprobó que ni el sexo ($p=0,535$, test F), ni el tipo de EM ($p=0,977$, test F), ni el tiempo de evolución ($p=0,459$, test F) tenían relación con el SMAX.

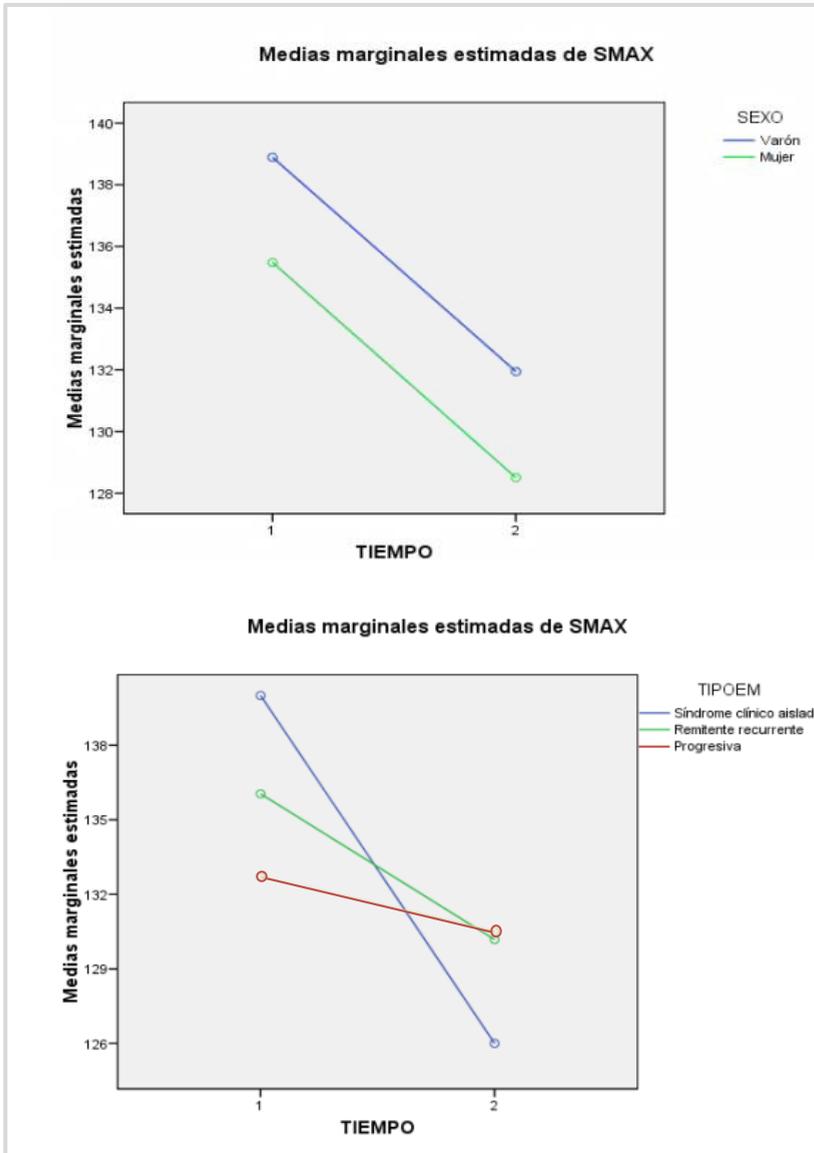


Figura 37. Comportamiento del parámetro SMAX en el tiempo en función del sexo (izquierda) y tipo de EM (derecha)

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación
Intersección	150699,765	1	150699,765	218,440	,000
ON	2686,055	1	2686,055	3,893	,053
EDAD	5431,797	1	5431,797	7,873	,007
Error	46222,652	67	689,890		

Tabla 18. Tabla ANOVA de efecto de las variables inter-sujetos sobre el valor promedio del SMAX (actúa como variable dependiente)

Los resultados fueron prácticamente idénticos a los obtenidos para el espesor medio de la CFNR.

La figura 38 muestra una disminución clara y de igual magnitud del SMAX en los pacientes con y sin antecedentes de NO ($p=0,999$, test F para la traza de Pillais):

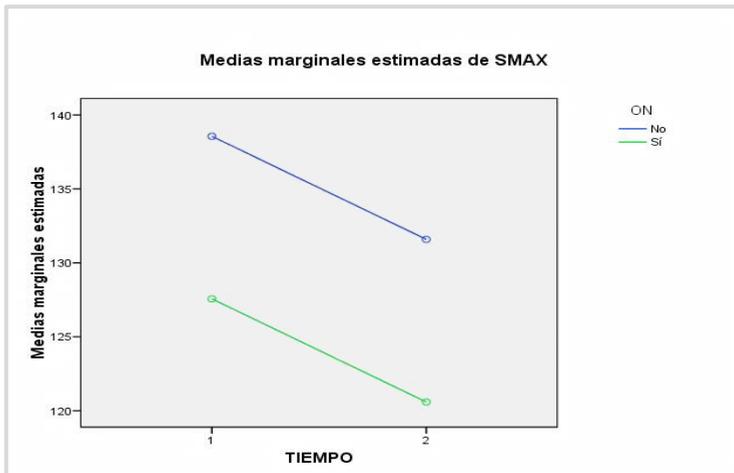


Figura 38. SMAX en función del tiempo en pacientes con y sin antecedentes de NO

La edad también se reveló significativamente correlacionada con el SMAX ($p=0,007$). Obsérvese que los valores de SMAX tienden a disminuir conforme avanza la edad del sujeto tanto en las mediciones hechas en el momento basal como en el control a un año.

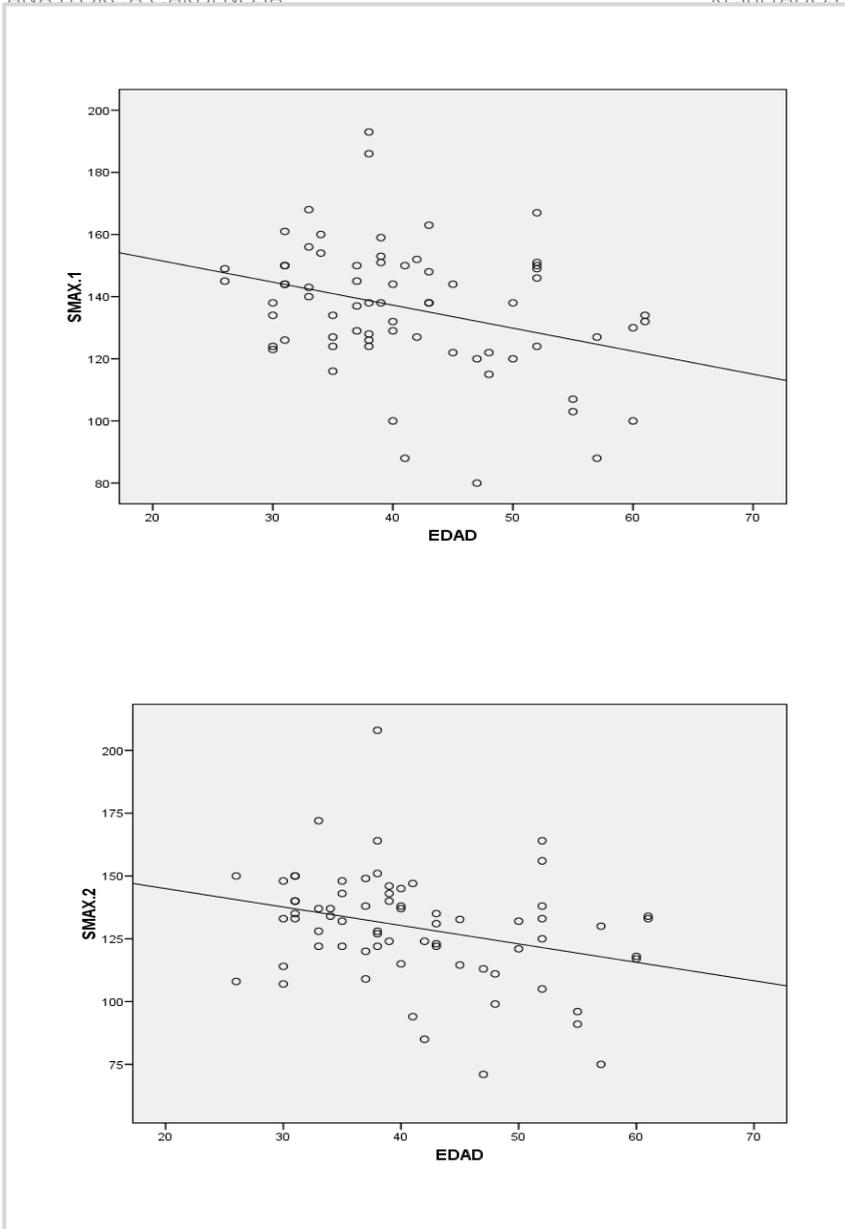


Figura 39. Relación inversamente proporcional entre SMAX y edad del sujeto en medición basal y al año

La similitud de las ecuaciones es consistente con una falta de interacción por el tiempo ($p=0,972$). El resultado del test multivariado del efecto tiempo es significativo ($p=0,003$), esto es, hay una **reducción global del SMAX durante el año de estudio**.

4.5.3. Evolución del SAVG

El SAVG se redujo significativamente desde la exploración OCT basal (media $106,84 \pm 18,98$) hasta la exploración al año de seguimiento (media $100,71 \pm 18,85$), lo que supone una variación relativa del $-5,24\%$. Estos resultados fueron totalmente análogos a los explicados para el SMAX:

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS TIPO III	GL	MEDIA CUADRÁTICA	F	SIGNIFICACIÓN
Intersección	103783,363	1	103783,363	194,027	,000
ON	1727,146	1	1727,146	3,229	,077
EDAD	6030,828	1	6030,828	11,275	,001
Error	35837,743	67	534,892		

Tabla 19. Tabla ANOVA de efectos de las variables inter-sujetos sobre el promedio de SAVG (variable dependiente)

La interpretación de estos resultados fue la siguiente:

- Mayor nivel de SAVG en pacientes con historia previa de NO
- Disminución similar del SAVG tanto si hay antecedente de NO como si no ($p=0,704$)

- Correlación inversa entre SAVG y edad ($r=-0,351$, $p=0,003$ en basal y $r=-0,385$, $p=0,001$ en 1 año). Rectas similares ($p=0,720$).
- La relación SAVG-edad se definió de forma similar en el grupo con antecedente de NO previa y en el no NO ($p=0,762$).

4.5.4. Evolución del espesor foveal mínimo (Thickness foveal minimum (tfm))

En la tabla 20 se pone de manifiesto un incremento significativo de este parámetro entre su medición en el momento basal y al año de evolución ($p=0,029$). El incremento medio se cifró en $+2,97\% \pm 9,85$.

	N	Media	Desv. Típica	Mín.	Máx.	Mediana
THICKNESSFOVEAL MINIMUM basal	70	162,80	25,72	101,00	236,00	159,50
THICKNESSFOVEAL MINIMUM anual	70	166,96	26,34	116,00	226,00	165,00
Dif. 1 año – basal	70	4,16	15,61	-35,00	60,00	2,00
Dif. % 1 año – basal	70	2,97	9,85	-16,46	39,74	1,37

(Mín: mínimo; Máx: máximo)

Tabla 20. Diferencias entre los valores del parámetro espesor mínimo foveal en la medición basal y al año

El sexo del individuo no mostró tener efecto sobre el espesor del thickness foveal mínimo ($p=0,324$, test F) como tampoco el subtipo de EM ($p=0,113$, test F) tal y como se aprecia en la siguiente figura.

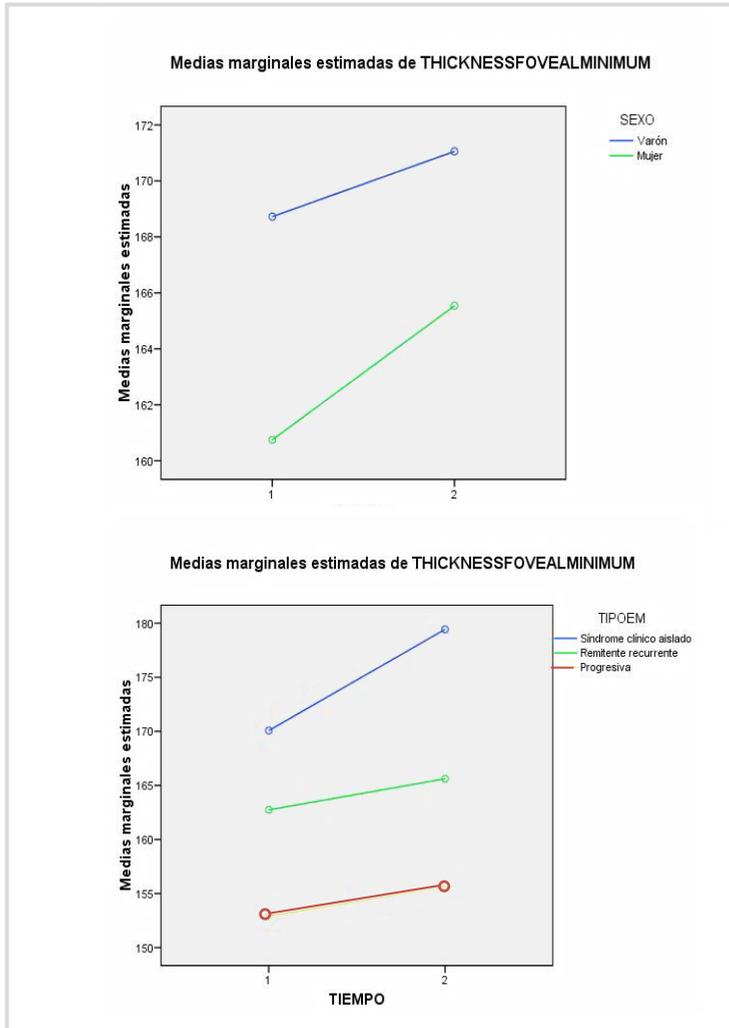


Figura 40. Efecto sobre thickness foveal mínimo del sexo (superior) y tipo de EM (inferior) ajustando por tiempo

En este momento se procedió al estudio de la variación del espesor foveal mínimo en relación a dos variables, el antecedente de brotes de NO y el tiempo de evolución.

Tal y como evidenció la tabla ANOVA 21, tras la aplicación de un modelo lineal general, si no teníamos en cuenta el tiempo de evolución, el espesor foveal mínimo era muy similar en los pacientes con y sin antecedente de NO. Es decir, no había diferencias estadísticamente significativas en el espesor foveal mínimo si teníamos en cuenta el antecedente de NO.

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS TIPO III	GL	MEDIA CUADRÁTICA	F	SIGNIF.
Intersección	1189161,192	1	1189161,192	1007,104	,000
ON	684,860	1	684,860	,580	,449
TPOEVOL	5385,283	1	5385,283	4,561	,036
Error	79111,753	67	1180,772		

Tabla 21. Tabla ANOVA de efectos inter-sujetos para el espesor foveal mínimo

No obstante, se observó que si se tenía en cuenta el tiempo de evolución, sí existía una interacción que involucraba el parámetro de NO de manera estadísticamente significativa (tabla 22). Esto quiere decir que el efecto sobre el espesor foveal mínimo que ejerce la variable antecedente de NO depende específicamente del momento en el tiempo (basal o al año) en que evaluó esta relación (figura 41).

EFECTO		VALOR	F	GL DE LA HIPÓTESIS	GL DEL ERROR	SIGNIF.
TIEMPO	Traza de Pillai	,112	8,417	1,000	67,000	,005
TIEMPO * ON	Traza de Pillai	,065	4,670	1,000	67,000	,034
TIEMPO * TPOEVOL	Traza de Pillai	,017	1,150	1,000	67,000	,287

Tabla 22. Tabla ANOVA de efectos intra-sujetos para el espesor foveal mínimo

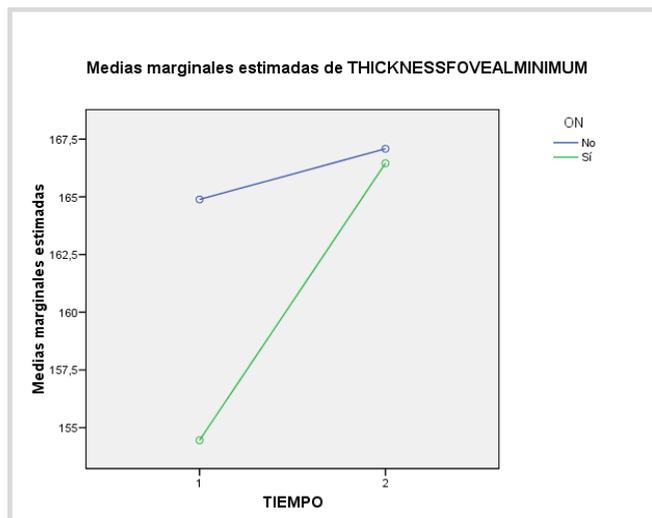
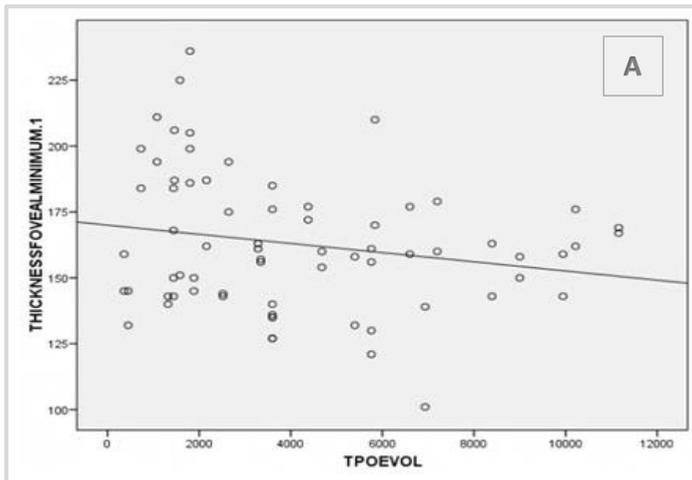


Figura 41. Relación existente entre antecedente de brotes de NO y espesor foveal mínimo en función del momento temporal en que se hace el análisis (basal o anual)

En efecto, el espesor foveal mínimo en su medición basal se mostró claramente diferenciado entre ojos que habían experimentado brotes de NO y los que no. Sin embargo, a lo largo del año de estudio, se produjo un incremento muy notable del espesor foveal mínimo en el grupo con antecedente de NO ($p=0,004$, test de Bonferroni). En el grupo sin antecedente de NO, la estabilidad tenía que ser aceptada ($p=0,283$, test de Bonferroni).

Por otra parte, el efecto 'tiempo de evolución' sobre el espesor foveal mínimo se manifestó de forma significativa ($p=0,036$), sin existir en este caso interacción. Los gráficos de dispersión de la figura 42 permiten interpretar esta asociación no demasiado fuerte:



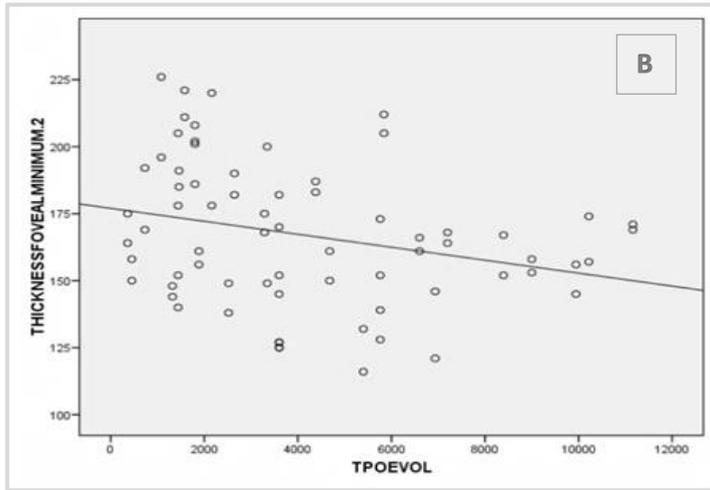


Figura 42. Representación del impacto sobre el espesor foveal mínimo del tiempo de evolución tanto en la medición basal (figura A) como al año (figura B)

4.6. Relación entre parámetros retinianos y neurológicos

Presentamos la relación existente entre ambos grupos de determinaciones medidas en tiempo basal y al año de seguimiento en los pacientes diagnosticados de EM.

4.6.1. Porcentaje volumen cerebral (SIENA)

Este parámetro se expresa como variación porcentual, por lo que se comparará con la evolución también porcentual de los parámetros retinianos de la CFNR (tabla 23) y maculares (tabla 24) obtenidos mediante OCT:

% ANUAL DE PARÁMETROS	% Vol. Cerebral (SIENA)	
	R	p-valor
S MAX	0,121	n.s.
I MAX	0,015	n.s.
S AVG	0,161	n.s.
I AVG	-0,073	n.s.
Avg.thickness	0,072	n.s.
I MAX/S MAX	-0,097	n.s.
S MAX/I MAX	0,037	n.s.
S MAX/T AVG	-0,004	n.s.
I MAX/T AVG	-0,048	n.s.
S MAX/N AVG	0,056	n.s.
MAX-MIN	0,098	n.s.

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; n.s. p>0,05 n.s: no significativo

Tabla 23. Coeficiente de correlación de Pearson (r) y p-valor del test de nulidad para la relación entre variaciones porcentuales de la CFNR y volumen cerebral

% ANUAL DE PARÁMETROS	% Vol. Cerebral (SIENA)	
	R	p-valor
Thickness foveal min.	-0,079	n.s.
Fovea (micras)	-0,013	n.s.
Temp. Inner macula (mic)	0,172	n.s.
Sup. inner macula (mic)	0,004	n.s.
Nasal inner macula (mic)	0,175	n.s.
Inf. Inner macula (mic)	0,007	n.s.
Temp. Outer macula (mic)	0,001	n.s.
Sup. outer macula (mic)	0,168	n.s.
Nasal outer macula (mic)	0,143	n.s.
Inf. Outer macula (mic)	-0,078	n.s.
Sup./Inf. Outer (mic)	0,239	0,046*
Temp./Nasal inner (mic)	-0,033	n.s.
Temp./Nasal outer (mic)	-0,092	n.s.
Fovea (mm3)	0,018	n.s.
Temp. Inner macula (mm3)	-0,022	n.s.
Sup. inner macula (mm3)	-0,058	n.s.
Nasal inner macula (mm3)	0,035	n.s.
Inf. Inner macula (mm3)	-0,031	n.s.
Temp. Outer macula (mm3)	0,113	n.s.
Sup. outer macula (mm3)	0,207	n.s.
Nasal outer macula (mm3)	0,182	n.s.
Inf. Outer macula (mm3)	-0,008	n.s.
Vol. macular total	0,263	0,028*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; n.s. p>0,05

n.s.: no significativo

Tabla 24. Coeficiente de correlación de Pearson (r) y p-valor del test de nulidad para la relación entre variaciones porcentuales maculares y el volumen cerebral

De todos estos parámetros el más interesante fue la **variación de volumen macular**. El coeficiente r fue positivo, sugiriendo una relación directa (si disminuía el volumen cerebral, lo hacía también el volumen macular total), que se visualiza en la figura 43.

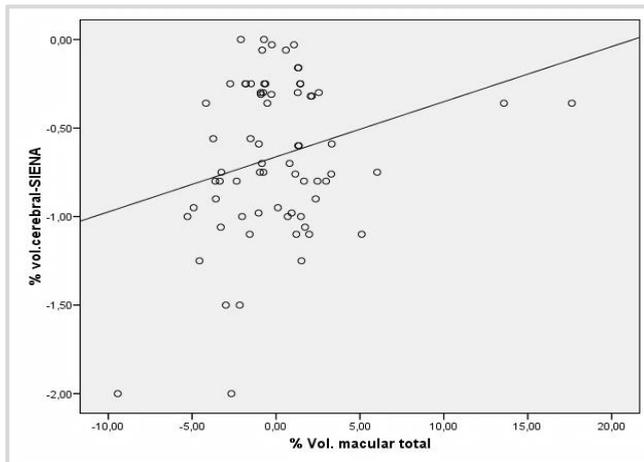


Figura 43. Relación directa entre la variación porcentual del volumen macular total y del volumen cerebral obtenido mediante el programa SIENA

En este trabajo proponemos un **modelo de regresión lineal múltiple** para explicar la variación del volumen cerebral determinada en la RMN en función de la variación del volumen macular total obtenido mediante la OCT y ajustando por edad, sexo, tipo de EM, tiempo de evolución e historia previa de NO. La tabla 24 presenta las estimaciones obtenidas.

	Coef. no estandarizados		Coef. Estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error tíj.	Beta			Lím inf	Lím sup
Constante	-,161	,235		-,685	,496	-,631	,309
% var. VOL. MACULAR	,028	,013	,239	2,129	,037*	,002	,055
TIPO EM aislada	-,330	,147	-,300	-2,250	,028*	-,624	-,037
TIPO EM progresiva	-,122	,145	-,097	-,839	,404	-,413	,169
TIEMPO EVOL	-6,32E-005	,000	-,426	-3,055	,003*	,000	,000
SEXO	,190	,119	,189	1,598	,115	-,047	,427
EDAD	-,007	,006	-,148	-1,244	,218	-,019	,004

Tabla 25. Relación entre tipo de EM, tiempo de evolución, sexo, edad y antecedentes de NO y la variable dependiente "variación porcentual del volumen cerebral"

La tabla nos permite realizar las siguientes afirmaciones:

- La variación del volumen macular fue un predictor significativo de la variación del volumen cerebral ($p=0,037$). Lo hizo, además, mediante una relación directa (a más reducción de uno, más reducción del otro).
- Tal y como se representa en la figura 44, el tiempo de evolución de la EM se reveló como un aspecto también importante a la hora de explicar la disminución de volumen cerebral, siendo patente su asociación ($p=0,003$). La relación fue inversa (coeficiente $-0,0000635$), lo que se interpreta como

un mayor descenso de volumen cerebral conforme aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad. Concretamente, por cada año adicional de evolución de la EM, la variación porcentual de SIENA disminuyó en 0,0000635 puntos.

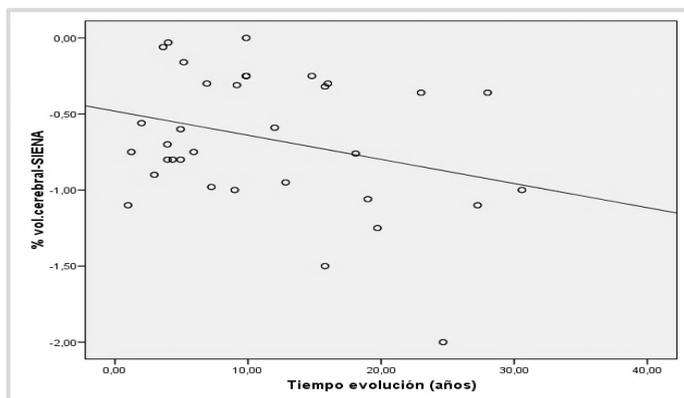


Figura 44. Relación inversamente proporcional entre reducción porcentual del volumen cerebral y tiempo de evolución de la enfermedad

- El tipo de EM también influyó en el nivel de variación de volumen cerebral registrado. Si se consideraban las formas remitentes-recurrentes de la enfermedad como categoría de referencia (por ser la más frecuente en la muestra), se obtenía que un sujeto diagnosticado de síndrome clínico aislado vería reducido su volumen cerebral en -0,33 puntos porcentuales. La tabla descriptiva siguiente es ilustrativa de cómo afecta el tipo de EM a la variación del volumen cerebral medido con SIENA:

	TIPOEM			
	TOTAL	SÍNDROME CLÍNICO AISLADO	REMITENTE - RECURRENTE	FORMAS PROGRESIVAS
N	70	14	46	10
Media	-,66	-,71	-,60	-,86
Desviación típica	,44	,28	,38	,78
Mediana	-,70	-,75	-,60	-,30

Tabla 26. Variación porcentual del volumen cerebral (SIENA) en función del tipo de EM

4.6.2. Comportamiento de las variables en el paciente

Se valoró también la correlación entre la variación del volumen cerebral obtenida mediante el programa SIENA y la del volumen macular obtenida por medio de la OCT en cada uno de los pacientes. Es decir, para cada sujeto la variación del volumen macular fue la media de la registrada en ambos ojos.

El objeto de este análisis fue corroborar que la relación se mantenía y que, por tanto, el efecto de la no-independencia de las observaciones (35 pacientes aportan 70 ojos) era poco importante.

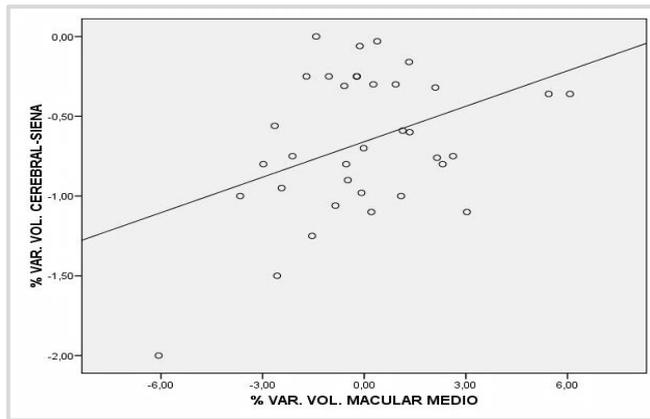


Figura 45. Relación existente entre la variación porcentual del volumen cerebral (SIENA) u volumen macular medio (OCT) por paciente

En efecto, a nivel de los pacientes, existía un intensa correlación ($r=0,400$, $p=0,017$) entre los porcentajes de variación del volumen cerebral y macular medio.

4.6.2.1. Correlaciones en BASAL

Las tabla 27 y 28 muestran las correlaciones entre los parámetros neurológicos y refinianos en el tiempo basal de exploración de los pacientes con EM.

	VOLUMEN BASAL DE LOS PARÁMETROS				
		CORTICAL	SUST. GRIS	SUST. BLANCA	NC. GEN. LAT
IMAXSMAX	Correlación de Pearson	,033	,019	,174	,165
	Sig. (bilateral)	,784	,874	,149	,171
SMAXIMAX	Correlación de Pearson	-,129	,042	-,202	-,099
	Sig. (bilateral)	,287	,733	,093	,415
SMAXTAVG	Correlación de Pearson	-,031	,193	-,378(**)	-,296(*)
	Sig. (bilateral)	,799	,109	,001	,013
IMAXTAVG	Correlación de Pearson	,071	,180	-,289(*)	-,239(*)
	Sig. (bilateral)	,562	,137	,015	,046
SMAXNAVG	Correlación de Pearson	-,042	,045	-,004	-,243(*)
	Sig. (bilateral)	,728	,709	,976	,043
MAXMIN	Correlación de Pearson	-,010	,160	-,092	,085
	Sig. (bilateral)	,933	,185	,447	,487
SMAX	Correlación de Pearson	,033	-,047	-,051	-,020
	Sig. (bilateral)	,785	,700	,674	,871
IMAX	Correlación de Pearson	,121	-,049	,161	,123
	Sig. (bilateral)	,318	,689	,182	,311

SAVG	Correlación de Pearson	,015	-,066	,023	,076
	Sig. (bilateral)	,904	,589	,853	,531
IAVG	Correlación de Pearson	,065	-,013	,118	,219
	Sig. (bilateral)	,595	,915	,331	,068
AVG.THICK	Correlación de Pearson	,077	-,107	,145	,218
	Sig. (bilateral)	,527	,380	,230	,070

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 27. Coeficiente de correlación de Pearson (r) y p-valor del test de nulidad para la relación entre parámetros retinianos correspondientes a la CFNR y parámetros neurológicos medidos en el momento basal del estudio

	VOLUMEN BASAL DE LOS PARÁMETROS				
		CORTICAL	SUST. GRIS	SUST. BLANCA	NC.GEN. LAT
THICKNESS FOVEAL MINIMUM	Correlación de Pearson	-,240(*)	,039	,088	-,354(**)
	Sig. (bilateral)	,046	,748	,470	,003
FOVEA	Correlación de Pearson	-,086	-,076	,222	-,279(*)
	Sig. (bilateral)	,481	,531	,064	,019
TEMPORAL INNER MACULA	Correlación de Pearson	-,017	-,234	,227	,048
	Sig. (bilateral)	,891	,052	,058	,695
SUPERIOR INNER MACULA	Correlación de Pearson	,073	-,245(*)	,287(*)	,013
	Sig. (bilateral)	,549	,041	,016	,915
NASAL INNER MACULA	Correlación de Pearson	,046	-,260(*)	,229	,014
	Sig. (bilateral)	,705	,030	,057	,905
INFERIOR INNER MACULA	Correlación de Pearson	,050	-,239(*)	,250(*)	-,053
	Sig. (bilateral)	,682	,046	,037	,666

TEMPORAL OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,058	-,131	,245(*)	-,194
	Sig. (bilateral)	,635	,281	,041	,108
SUPERIOR OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,009	-,062	,276(*)	-,073
	Sig. (bilateral)	,941	,608	,021	,545
NASAL OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,103	-,187	,224	-,001
	Sig. (bilateral)	,397	,122	,062	,992
INFERIOR OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,117	-,055	,298(*)	-,068
	Sig. (bilateral)	,335	,648	,012	,574
SUPERIOR INFERIOR OUTER	Correlación de Pearson	-,171	-,015	-,016	-,020
	Sig. (bilateral)	,156	,905	,896	,869
TEMPORAL NASAL INNER	Correlación de Pearson	-,130	,120	-,070	,071
	Sig. (bilateral)	,283	,321	,564	,557
TEMPORAL NASAL OUTER	Correlación de Pearson	-,078	,124	-,057	-,207
	Sig. (bilateral)	,520	,307	,639	,085

FOVEA_mm	Correlación de Pearson	-,178	-,029	,192	-,150
	Sig. (bilateral)	,141	,809	,111	,216
TEMPORAL INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	-,015	-,236(*)	,235	,038
	Sig. (bilateral)	,899	,049	,050	,758
SUPERIOR INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,020	-,240(*)	,247(*)	-,009
	Sig. (bilateral)	,867	,046	,040	,939
NASAL INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,035	-,266(*)	,262(*)	,016
	Sig. (bilateral)	,777	,026	,028	,895
INFERIOR INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,048	-,245(*)	,268(*)	-,049
	Sig. (bilateral)	,693	,041	,025	,688
TEMPORAL OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,059	-,123	,241(*)	-,192
	Sig. (bilateral)	,626	,311	,044	,111
SUPERIOR OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,002	-,063	,291(*)	-,063
	Sig. (bilateral)	,988	,604	,015	,604

NASAL OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,085	-,186	,253(*)	,016
	Sig. (bilateral)	,485	,123	,034	,897
INFERIOR OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,087	-,101	,266(*)	-,049
	Sig. (bilateral)	,471	,404	,026	,685
TOTAL MACULAR VOLUME	Correlación de Pearson	,024	-,159	,325(**)	-,029
	Sig. (bilateral)	,843	,188	,006	,810

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 28. Coeficiente de correlación de Pearson (r) y p-valor del test de nulidad para la relación entre parámetros retinianos maculares y parámetros neurológicos en basal

Estos resultados se explican de la siguiente manera:

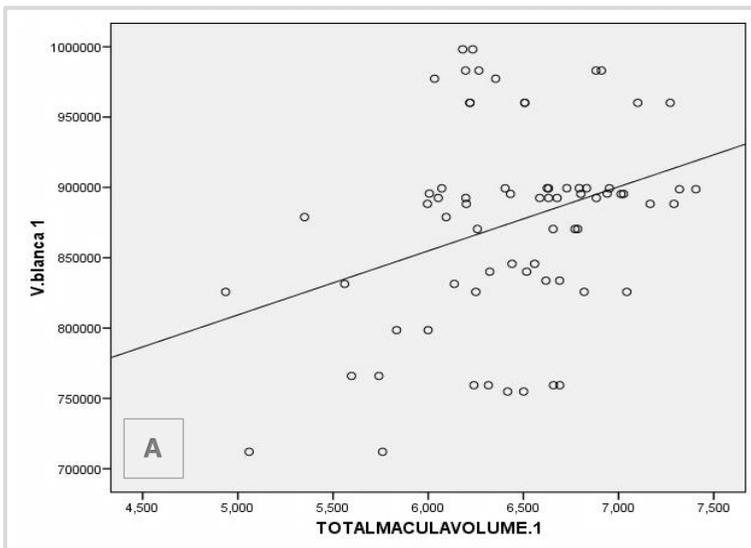
- El volumen de la corteza cerebral se mostró escasamente relacionado con los valores retinianos.
La única asociación detectada apuntó a un menor espesor mínimo foveal cuanto mayor era el volumen de la corteza cerebral.
- El volumen del núcleo geniculado lateral mostraba algunas relaciones de sentido inverso con ratios, el tfm (thickness foveal mínimo o espesor foveal mínimo) y el espesor foveal (en micras).

Especialmente fuerte fue la asociación que implicaba una disminución del volumen del núcleo geniculado lateral conforme aumentaba el espesor mínimo foveal.

- Los volúmenes de sustancia gris y blanca exhibían mayor número de correlaciones, las cuales fueron generalmente inversas para la sustancia gris (más valor neurológico, menos de sustancia gris) y directas para la blanca (más valor neurológico, más de sustancia blanca).

En la mayoría de los casos, las relaciones se establecían con las medidas oculares de distintos sectores de la fóvea.

Se describen gráficamente en la figura 46 algunas de las correlaciones más intensas, ($|r| > 0,3$):



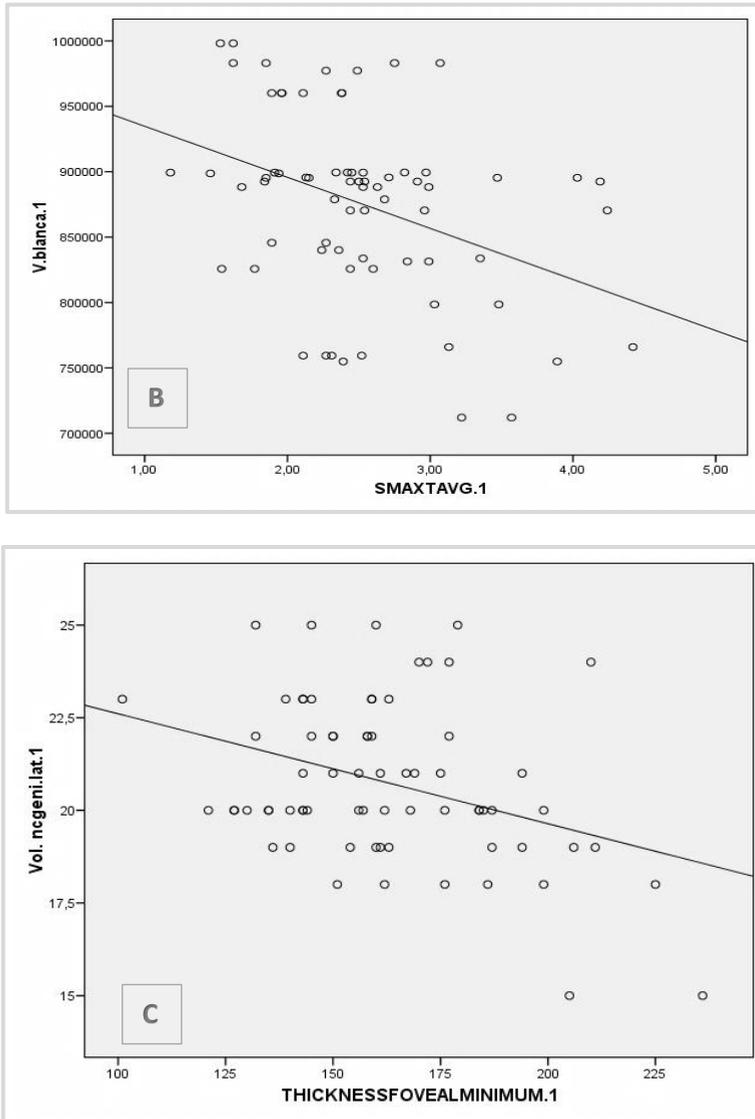


Figura 46. Relación existente en el momento basal entre el volumen de sustancia blanca y volumen macular total (figura A), volumen de sustancia blanca y SMAX/TAVG (figura B) y espesor foveal mínimo y volumen del núcleo geniculado lateral (inferior)

4.6.2.2. Correlaciones en el seguimiento a 1 año

Se repitió la batería de correlaciones con las medidas obtenidas en el control anual.

	MEDICIÓN DE VOLÚMENES AL AÑO				
		CORTICAL	SUST. GRIS	SUST. BLANCA	NC.GEN LAT
IMAXSMAX	Correlación de Pearson	,114	,066	,000	,201
	Sig. (bilateral)	,347	,586	,999	,096
SMAXIMAX	Correlación de Pearson	-,127	-,132	-,051	-,109
	Sig. (bilateral)	,293	,274	,673	,369
SMAXTAVG	Correlación de Pearson	,032	-,321(**)	,200	-,231
	Sig. (bilateral)	,792	,007	,097	,054
IMAXTAVG	Correlación de Pearson	,105	-,244(*)	,221	-,107
	Sig. (bilateral)	,387	,041	,065	,378
SMAXNAVG	Correlación de Pearson	,057	,229	,069	-,229
	Sig. (bilateral)	,641	,057	,569	,057

MAXMIN	Correlación de Pearson	,032	,068	,064	,136
	Sig. (bilateral)	,790	,577	,597	,263
SMAX	Correlación de Pearson	-,088	,184	,001	-,025
	Sig. (bilateral)	,468	,128	,996	,840
IMAX	Correlación de Pearson	,040	,241(*)	,041	,156
	Sig. (bilateral)	,739	,045	,737	,196
SAVG	Correlación de Pearson	-,112	,146	-,123	,076
	Sig. (bilateral)	,354	,227	,310	,534
IAVG	Correlación de Pearson	,002	,211	-,006	,199
	Sig. (bilateral)	,987	,080	,964	,099
AVG.THICK	Correlación de Pearson	-,076	,225	-,079	,210
	Sig. (bilateral)	,532	,061	,516	,082

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 29. Coeficiente de correlación de Pearson (r) y p -valor del test de nulidad para la relación entre parámetros retinianos de la CFNR y neurológicos en el control anual

	MEDICIÓN DE VOLÚMENES AL AÑO				
		CORTICAL	SUST. GRIS	SUST. BLANCA	NC. GEN. LAT
THICKNESS FOVEAL MINIMUM	Correlación de Pearson	,204	,108	,168	-,298(*)
	Sig. (bilateral)	,091	,372	,165	,012
FOVEA	Correlación de Pearson	,133	,119	,118	-,175
	Sig. (bilateral)	,274	,327	,330	,147
TEMPORAL INNER MACULA	Correlación de Pearson	,115	,058	,087	,133
	Sig. (bilateral)	,344	,632	,476	,271
SUPERIOR INNER MACULA	Correlación de Pearson	,144	,087	-,065	,131
	Sig. (bilateral)	,234	,472	,591	,280
NASAL INNER MACULA	Correlación de Pearson	,104	,134	,083	,089
	Sig. (bilateral)	,392	,270	,497	,464
INFERIOR INNER MACULA	Correlación de Pearson	,063	,052	,102	,134
	Sig. (bilateral)	,604	,673	,406	,271
TEMPORAL OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,158	,056	,105	-,033
	Sig. (bilateral)	,193	,649	,392	,787
SUPERIOR OUTER	Correlación de Pearson	,060	,053	,083	,027

MACULA	Sig. (bilateral)	,624	,665	,495	,824
NASAL OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,031	,091	,020	,141
	Sig. (bilateral)	,796	,455	,871	,244
INFERIOR OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,063	,193	,021	,051
	Sig. (bilateral)	,603	,110	,861	,677
SUPERIOR INFERIOR OUTER	Correlación de Pearson	,013	-.237(*)	,102	-,024
	Sig. (bilateral)	,913	,048	,401	,844
TEMPORAL NASAL INNER	Correlación de Pearson	-,011	-,185	-,005	,056
	Sig. (bilateral)	,927	,126	,967	,644
TEMPORAL NASAL OUTER	Correlación de Pearson	,133	-,046	,086	-,234
	Sig. (bilateral)	,273	,705	,477	,051
FOVEA_mm	Correlación de Pearson	,243(*)	,040	,091	-,149
	Sig. (bilateral)	,042	,743	,455	,218
TEMPORAL INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,219	-,009	-,016	,078
	Sig. (bilateral)	,069	,940	,896	,520
SUPERIOR INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,196	,068	-,001	,154
	Sig. (bilateral)	,103	,575	,995	,203

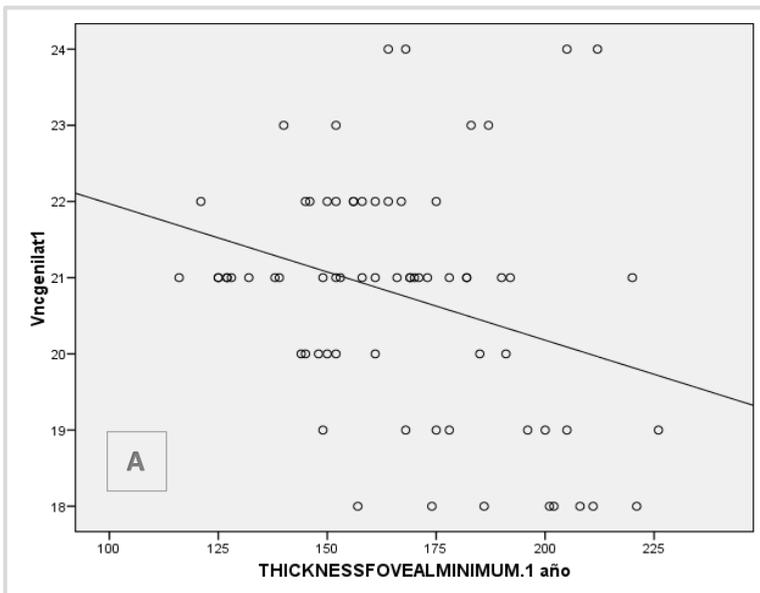
NASAL INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,186	,076	,018	,061
	Sig. (bilateral)	,124	,529	,880	,618
INFERIOR INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,162	,016	,053	,086
	Sig. (bilateral)	,181	,894	,661	,478
TEMPORAL OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,124	,027	,041	-,080
	Sig. (bilateral)	,306	,827	,738	,510
SUPERIOR OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,011	,074	,114	,034
	Sig. (bilateral)	,926	,544	,348	,781
NASAL OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,086	,084	-,052	,062
	Sig. (bilateral)	,477	,492	,671	,607
INFERIOROUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,040	,200	,020	,064
	Sig. (bilateral)	,744	,096	,871	,597
TOTALMACUL AVOLUME	Correlación de Pearson	,066	,116	,079	,068
	Sig. (bilateral)	,589	,340	,515	,577

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 30. Coeficiente de correlación de Pearson (r) y p-valor del test de nulidad para la relación entre parámetros retinianos maculares y neurológicos en el control anual

La estructura de la matriz de correlaciones presentó bastantes diferencias respecto a la registrada en el momento basal de nuestro estudio. Una de las asociaciones que permaneció estable es la que relacionaba el volumen Nc geniculado lateral con el espesor foveal mínimo. Obsérvese que el volumen de sustancia blanca perdió su asociación con muchos de los parámetros refinianos.

En la figura 47 se visualizan las dos correlaciones más importantes:



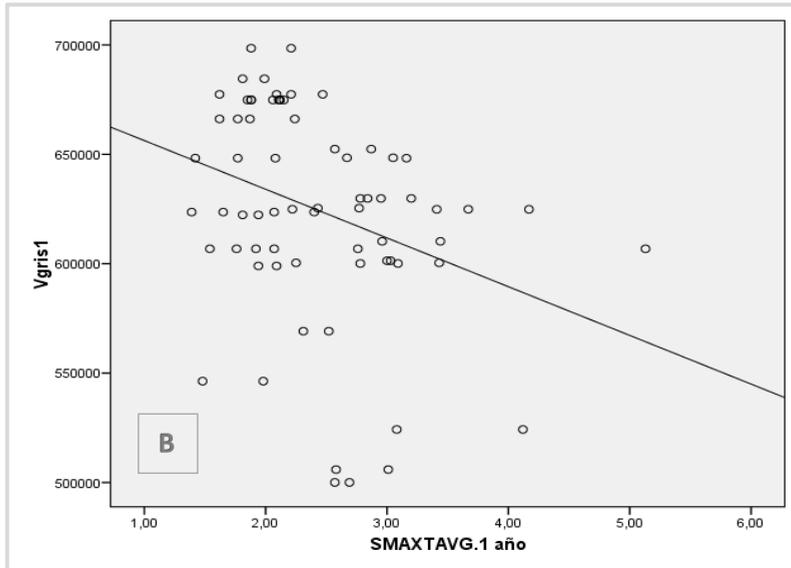


Figura 47. Relación existente entre volumen del núcleo geniculado lateral y espesor foveal mínimo (figura A) y volumen de sustancia gris y SMAX/TAVG (figura B) en el control anual de nuestro estudio

4.6.3. Correlaciones entre variables de parámetros retinianos medidos por OCT y neurológicos determinados por RMN

Se estimaron las correlaciones para los parámetros neurológicos restantes (tal y como se hizo con el volumen cerebral (SIENA)) respecto a las variaciones de retinianos:

DIF. PORCENTUAL 1 AÑO - BASAL		MEDICIÓN DE VOLÚMEN (%)			
		CORTICAL	SUST. GRIS	SUST. BLANCA	NC. GEN. LAT
SMAX	Correlación de Pearson	-,155	-,122	-,079	,247(*)
	Sig. (bilateral)	,199	,316	,513	,039
IMAX	Correlación de Pearson	,325(**)	,008	,150	,023
	Sig. (bilateral)	,006	,948	,214	,852
SAVG	Correlación de Pearson	-,147	-,077	-,137	,126
	Sig. (bilateral)	,223	,528	,257	,299
IAVG	Correlación de Pearson	,238(*)	-,032	,128	,189
	Sig. (bilateral)	,047	,793	,292	,118
AVG.THICK	Correlación de Pearson	,026	-,156	,010	,270(*)
	Sig. (bilateral)	,830	,197	,937	,024
IMAX/SMAX	Correlación de Pearson	,360(**)	,119	,123	-,122
	Sig. (bilateral)	,002	,326	,309	,314
SMAX/IMAX	Correlación de Pearson	-,294(*)	-,062	-,178	,149
	Sig. (bilateral)	,013	,612	,141	,218

SMAX/TAVG	Correlación de Pearson	-,176	-,184	,072	,314(**)
	Sig. (bilateral)	,144	,127	,552	,008
IMAX/TAVG	Correlación de Pearson	,136	-,141	,200	,137
	Sig. (bilateral)	,262	,244	,097	,257
SMAX/NAVG	Correlación de Pearson	,024	,165	-,001	-,008
	Sig. (bilateral)	,841	,172	,993	,950
MAX/MIN	Correlación de Pearson	,056	-,037	,056	,179
	Sig. (bilateral)	,644	,760	,645	,139

Tabla 31. Coeficiente de correlación de Pearson (r) y p -valor del test de nulidad para la relación entre parámetros retinianos de la CFNR y neurológicos en 1 año

DIF. PORCENTUAL AÑO – BASAL	MEDICIÓN DE VOLÚMENES (%)				
		CORTICAL	SUST. GRIS	SUST. BLANCA	NC.GEN LAT
THICKNESS FOVEAL MINIMUM	Correlación de Pearson	,070	,024	-,099	-,239(*)
	Sig. (bilateral)	,566	,844	,417	,046
FOVEA	Correlación de Pearson	,021	-,003	,106	-,224
	Sig. (bilateral)	,865	,978	,384	,062
TEMPORAL INNER MACULA	Correlación de Pearson	-,035	-,072	,150	,247(*)
	Sig. (bilateral)	,775	,553	,217	,039
SUPERIOR INNER MACULA	Correlación de Pearson	,148	-,105	,021	,065
	Sig. (bilateral)	,222	,389	,866	,591
NASAL INNER MACULA	Correlación de Pearson	-,036	-,095	,176	,236(*)
	Sig. (bilateral)	,765	,432	,145	,049
INFERIOR INNER MACULA	Correlación de Pearson	,061	-,159	,052	,024
	Sig. (bilateral)	,620	,193	,672	,843
TEMPORAL OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,223	,016	,117	-,077
	Sig. (bilateral)	,065	,896	,337	,530
SUPERIOR OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,088	-,133	,153	,024
	Sig. (bilateral)	,471	,272	,207	,845
NASAL OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,093	-,362(**)	-,029	-,002

	Sig. (bilateral)	,443	,002	,809	,989
INFERIOR OUTER MACULA	Correlación de Pearson	,228	-,149	,060	-,122
	Sig. (bilateral)	,058	,218	,624	,314
SUPERIOR INFERIOR OUTER	Correlación de Pearson	-,076	-,041	,121	,125
	Sig. (bilateral)	,530	,738	,318	,303
TEMPORAL NASAL INNER	Correlación de Pearson	,010	,046	-,051	-,012
	Sig. (bilateral)	,932	,704	,674	,924
TEMPORAL NASAL OUTER	Correlación de Pearson	,166	,222	,131	-,061
	Sig. (bilateral)	,169	,064	,280	,617
FOVEA_mm	Correlación de Pearson	,191	,044	,001	-,036
	Sig. (bilateral)	,114	,719	,993	,770
TEMPORAL INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,159	,006	-,064	,218
	Sig. (bilateral)	,190	,964	,601	,069
SUPERIOR INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,146	,041	,065	-,022
	Sig. (bilateral)	,227	,734	,593	,855
NASAL INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,115	-,038	,010	,189
	Sig. (bilateral)	,343	,755	,938	,117
INFERIOR INNER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,190	-,141	-,008	,107
	Sig. (bilateral)	,116	,245	,947	,376
TEMPORAL OUTER	Correlación de Pearson	,169	-,016	,029	,000

MACULA_mm	Sig. (bilateral)	,162	,892	,809	,997
SUPERIOR OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,049	-,152	,194	-,013
	Sig. (bilateral)	,687	,210	,108	,912
NASAL OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,080	-,260(*)	-,004	,044
	Sig. (bilateral)	,510	,030	,975	,715
INFERIOR OUTER MACULA_mm	Correlación de Pearson	,107	-,182	,046	-,089
	Sig. (bilateral)	,378	,132	,706	,462
TOTAL MACULAR VOLUME	Correlación de Pearson	,072	-,204	,175	,000
	Sig. (bilateral)	,555	,090	,148	,999

Tabla 32. Coeficiente de correlación de Pearson (r) y p -valor del test de nulidad para la relación entre parámetros retinianos y neurológicos en 1 año

Estos resultados se explican de la siguiente manera:

- El volumen del núcleo geniculado lateral resultó ser el parámetro cuyos cambios en el control a un año, más fuertemente se correlacionaron con los cambios ocurridos en los parámetros retinianos obtenidos mediante OCT. Merece destacarse la correlación con los cambios en el espesor medio retiniano y con los del espesor mínimo foveal.

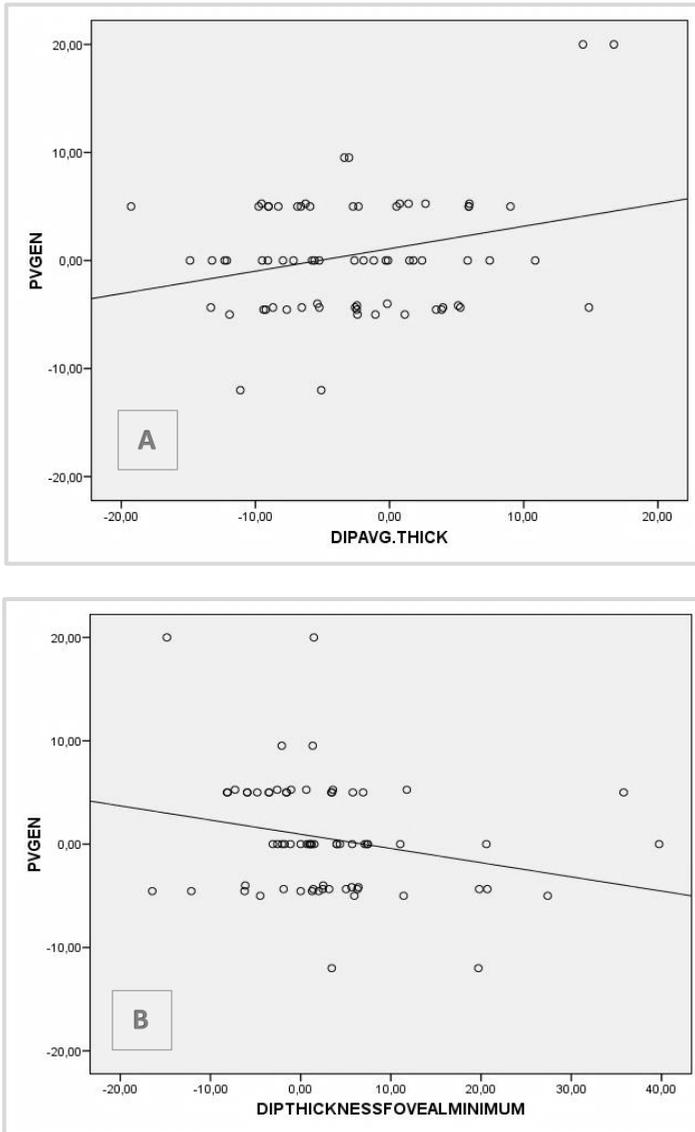


Figura 48. Correlación existente entre volumen del núcleo geniculado lateral y el espesor medio de la CFNR (figura A) y el espesor mínimo foveal (figura B)

Asociación entre la variación del volumen del núcleo geniculado lateral y espesor medio retiniano

Se selecciona esta asociación como representativa para realizar un análisis más profundo de la misma.

Un modelo final apropiado incluiría la variación en el espesor medio y el tiempo de evolución de la EM (tabla 33):

	COEF. NO ESTANDARIZADOS		COEF. ESTANDARIZADOS	T	SIG	INTERVALO DE CONFIANZA PARA B AL 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
Constante	3,046	1,114		2,734	,008	,822	5,269
% VAR. ESPESOR MEDIO	,201	,088	,260	2,292	,025*	,026	,376
TIEMPO EVOL.	-0,00047	0,00021	-,251	-2,208	,031*	-,0009	-0,00045

Tabla 33. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para la variable dependiente % variación del volumen del núcleo geniculado lateral

Se observó que una reducción del espesor medio en 1 punto porcentual, implicaba una reducción del volumen del núcleo geniculado lateral de 0,201 puntos porcentuales.

Asimismo, por cada año adicional de evolución de EM, el volumen del núcleo geniculado lateral se redujo 0,00047 puntos porcentuales. Es decir, cuanto mayor era el tiempo de evolución, más rápido se producía la pérdida de volumen del núcleo geniculado lateral.

- El volumen cortical se vinculaba más a cambios en el IMAX, mientras que el volumen de sustancia gris lo hizo en sentido inverso con los cambios en sectores muy específicos de la fóvea.
- La variación en el volumen de sustancia blanca se mostró como el parámetro neurológico más independiente de los cambios retinianos.

4.7. Resumen de los resultados

- Durante el año de seguimiento en los pacientes con EM de este estudio dinámico se detectaron cambios relevantes en el volumen cerebral (SIENA) y cortical cerebral. Se trató de disminuciones significativas de los mismos, así como una fuerte tendencia para la disminución del volumen de sustancia blanca. La influencia sobre estos cambios de variables como el tiempo de evolución o el tipo de EM fue puntual. Por ejemplo, nuestros datos sugieren que a más tiempo de evolución, mayor descenso de volumen cerebral registrado. En las formas progresivas de EM, la reducción de volumen cortical también parece haberse producido más intensamente que en las otras formas clínicas.

- La realización de nuestro estudio dinámico nos permitió detectar cambios importantes en ciertos parámetros retinianos en relación al año de seguimiento, como son la disminución del espesor medio de la capa retiniana de fibras del nervio óptico, el SMAX, SAVG y de la fovea en algunos sectores específicos. El mínimo espesor foveal, por su parte, experimentó un incremento relevante.

- El espesor medio de la CFNR disminuyó en los ojos de los pacientes con antecedentes de NO, del mismo modo que disminuyó también conforme aumentaba la edad del sujeto. Sin embargo, las interacciones fueron poco importantes. Esto es, la disminución de espesor medio de esta capa fue de la misma magnitud en ojos con y

sin antecedente de NO, así como la relación espesor medio-edad, que se describió idénticamente en ojos con y sin historia previa de NO. El SMAX y el SAVG exhibieron un comportamiento totalmente análogo al comentado para el espesor medio de la CFNR.

- o Sin embargo, la evolución del espesor foveal mínimo se encontraba influida por el tiempo de evolución y la historia previa de NO. Precisamente en esos ojos con antecedente de NO, el incremento del espesor foveal mínimo fue muy notable, frente a la casi total estabilidad del otro grupo. Además, se confirmó que individuos con tiempos de evolución más prolongados evidenciaban medidas de espesor foveal mínimo más bajos.
- o Entre las relaciones establecidas entre variaciones de parámetros retinianos y neurológicos, destacó la del volumen cerebral obtenido mediante SIENA y el volumen macular obtenido con la OCT. Presentaban una correlación directa. Cuando la enfermedad presentaba un desarrollo prolongado en el tiempo o se presentaba en forma de síndrome clínico aislado, ello favoreció una mayor recesión del volumen cerebral respecto a las formas remitentes-recurrentes de esclerosis múltiple. Esta correlación se manifestó también al tener en cuenta a los sujetos integrantes del estudio en lugar de tomar como unidades de trabajo cada uno de los ojos de los mismos.
- o En el transcurso del estudio dinámico de los parámetros analizados en los pacientes con EM, algunas otras variaciones, como la del volumen del núcleo geniculado lateral del tálamo, presentaron cierta

asociación con cambios en los parámetros retinianos. Cabe destacar el aumento del volumen del núcleo geniculado lateral conforme lo hacía el espesor medio de la CFNR, así como la disminución del volumen del núcleo geniculado lateral conforme aumentaba el espesor mínimo foveal.

- o En cualquiera de los tiempos del estudio considerados de forma individual (basal o seguimiento a un año) se encontraron también correlaciones relevantes entre unas y otras medidas, aunque no se advirtió un patrón de homogeneidad generalizado. Las relaciones, aun siendo significativas, sólo pueden valorarse como moderadas o débiles en la mayoría de los casos restantes.

5. DISCUSIÓN

A continuación vamos a comentar los datos obtenidos en el transcurso de este estudio sobre la EM, y trataremos de compararlos con los de otros autores sobre el mismo tema. Preferimos establecer un orden de apartados según aparición de los mismos en la sección de resultados, para facilitar la lectura de este texto.

5.1. Sobre el diseño y planteamiento general del estudio

En este proyecto de Tesis Doctoral hemos analizado en un contexto neurológico, y con una perspectiva dinámica, el deterioro sensorial y motor de los enfermos de EM. Nuestro objetivo es proponer un nuevo abordaje interdisciplinario, basado en la obtención e interpretación de neuroimágenes oftalmológicas, que permita realizar un diagnóstico precoz, y contemplar desde el punto de vista temporo-espacial el riesgo de incapacidad de los pacientes afectados. El método propuesto para lograr tal fin es sencillo, económico y sobre todo cómodo para los pacientes.

Hemos seleccionado 35 pacientes diagnosticados de EM, eligiendo como muestra para llevar a cabo esta investigación los 70 ojos correspondientes. Uno de los puntos importantes del diseño de nuestro estudio ha sido incluir las 3 formas clínicas fundamentales de la EM para evaluar los aspectos más relevantes de cada uno de los tipos y establecer diferencias y similitudes entre los mismos que nos han permitido un conocimiento más profundo de los signos y síntomas de cada una de ellas.

Otros estudios similares no han contemplado la división de la muestra en los distintos subtipos clínicos de la enfermedad, lo que ha constituido un motivo de

discusión en los foros científicos. Así ha sido el caso de Chatziralli et al. (2012) y de Walter et al. (2012), que pese a haber obtenido resultados muy interesantes y en lo esencial, bastante similares a los nuestros, no han delimitado bien las diferencias entre las distintas formas clínicas de la EM. Hemos participado activamente en la discusión de los resultados de estos trabajos aportando nuestras conclusiones (Llorca et al., 2012, 2013).

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes (65,7%) presentaba una forma remitente-recurrente de la enfermedad, el 20% un síndrome clínico aislado y el 14,3% restante lo constituían las formas progresivas de EM. Cabe señalar además, que el tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico en nuestro estudio fue de $11,3 \pm 8,2$ años.

La edad media de nuestros pacientes fue de $41,2 \pm 9,2$ años y dos terceras partes de la muestra eran mujeres.

Nos parece muy interesante un estudio reciente llevado a cabo en el Hospital Carlos Haya de Málaga. Describe que en 15 años se ha duplicado la frecuencia de EM en jóvenes. En la "Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS), se recoge que la EM afecta principalmente a mujeres con una proporción de 4/1, siendo el curso de la enfermedad más grave en los varones. En ellos, la forma primariamente progresiva es la más frecuente. Se afirma de la misma manera que se ha producido un cambio en la edad media de inicio de la enfermedad, que estaba en torno a los 30 años en 1989, encontrándose en el año 2003 en torno a los 20 años (Fernández et al, 2011).

Muchas son las causas que se han barajado como posibles factores etiológicos implicados en el origen de la EM (Weiner, 1998) abarcando desde la genética (HLA-DRB1) (Link et al, 2012), a las alteraciones en la biodisponibilidad de vitamina D (Pierrot-Deseilligny, 2009), de la radiación solar, hormonas sexuales (Fernández et al, 2011), la dieta (determina la flora intestinal) e incluso los factores medioambientales relacionados con la polución. También se han propuesto como factores que favorecen el desarrollo de esta patología aspectos psico-sociales como el estrés derivado de los problemas familiares y laborales (Marrie, 2004).

Otra causa sobre la que se plantean dudas en su relación con la EM es el tabaco, ya que se ha demostrado que los fumadores tienen cierta predisposición hacia la enfermedad, y también, que si ésta aparece, su curso sea más grave. Estudios han demostrado que el tabaquismo activo favorece la progresión de la EM y también facilita el paso de formas remitentes-recurrentes a formas progresivas de la enfermedad (Healy et al., 2009). Incluso hay indicios de que puede aumentar la incidencia de EM en personas fumadoras (Hernán et al., 2001).

No obstante, en este estudio no hemos analizado si existían factores de riesgo exógenos o endógenos para el desarrollo de la EM. Pensamos que sería interesante para futuros estudios investigar los posibles factores etiológicos de esta enfermedad recogiendo entre nuestros datos las características demográficas de los participantes, hábitos tóxicos, estilo de vida, realización de actividad física periódica, alimentación, etcétera para su posterior procesamiento estadístico y análisis.

Un hecho mundialmente aceptado es el carácter autoinmune de la EM. Evidencias científicas sustentan este concepto de autoinmunidad incluyendo precisamente la preponderancia de la afectación en mujeres de forma similar a lo que ocurre en otros procesos autoinmunes tales como el lupus eritematoso o la artritis reumatoide. Es también un hecho bien conocido que la actividad de la enfermedad mejora transitoriamente durante la gestación (un estado de "relativa inmunosupresión"), sobretodo en el tercer trimestre, en el que los niveles de estrógenos alcanzan sus cifras máximas (Fernández et al., 2011). En nuestro estudio no ha participado ninguna paciente gestante.

También se ha descrito la asociación de la EM con otras enfermedades autoinmunes tanto en los pacientes como en sus familiares, y la asociación con el tipo HLA similar a la encefalomiелitis autoinmune experimental (modelo de EM) y la presencia de autoanticuerpos frente a los antígenos de la mielina que fueron identificados en el suero y líquido cefalorraquídeo. Ockinger y su equipo (Ockinger et al, 2010) afirma que la EM, la encefalomiелitis autoinmune experimental y la artritis reumatoide comparten mecanismos de regulación complejos basados en modificaciones de los genes que regulan la expresión de quimioquinas.

No obstante, se requieren más estudios epidemiológicos y experimentales que clarifiquen la etiología de la enfermedad, delimitando la función de cada posible causa en la iniciación y progresión del proceso desmielinizante, y que así puedan conducir hacia nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas que mejoren el pronóstico de los pacientes.

5.2. Sobre los cuestionarios de evaluación de la incapacidad: Expanded Disability Status Scale (EDSS)

No es fácil para un oftalmólogo acceder a los distintos instrumentos que son utilizados para la valoración de la disfunción neurológica, cuanto más, realizar la elección del cuestionario más apropiado para evaluar la incapacidad desde el punto de vista neurológico de un paciente. Para el desarrollo de este tipo de evaluación podemos recurrir a diversas herramientas. El empleo de los tests, tanto los que provienen de la neurología básica como los que lo hacen de la neuropsiquiatría, constituye uno de los métodos más utilizados.

Para nuestros objetivos hemos sido asesorados por el servicio de neurología de nuestro centro de trabajo, el Hospital General Universitario de Castellón. Entre los cuestionarios validados para la obtención de datos fiables, nuestros compañeros utilizan el cuestionario o escala EDSS, que tal y como comentamos en la introducción de nuestro trabajo, evalúa el grado de discapacidad neurológica del paciente en una escala numérica que va del 0 al 10.

En EDSS medio de nuestra muestra de pacientes fue $2,4 \pm 1,6$. Un 28,6% presentaba un EDSS de 1 en el momento de la realización de nuestro estudio, siendo el EDSS de 2 el más frecuente entre nuestros pacientes (31,4%). Le seguían con una frecuencia de 11,4% cada uno, los valores de EDSS de 3 y 3,5.

Este cuestionario también nos proporcionó el grado de variación del EDSS en función del tipo de diagnóstico de la EM. Pese a que en los últimos años, los hallazgos de RMN han podido adquirir más importancia (Finisku et al., 2008), dejando a la forma tradicional de examen clínico para la detección de las exacerbaciones y medición de la discapacidad de los pacientes como algo

meramente cualitativo y no tangible, no debieran perderse ninguna de estas aproximaciones a la EM. De ahí el interés de aplicar este cuestionario generado por el Dr. John F. Kurtze (Kurtze Disability Status Scale o EDSS) en 1955, para evaluar la actividad funcional en los pacientes con EM (Kurtzke et al., 1983). Su objetivo fue crear un mecanismo mediante el cual pudiera cuantificarse la capacidad de funcionamiento "normal" de los pacientes con EM que pudiera utilizarse en el diagnóstico y tratamiento de la misma. Esta escala ha sido modificada en múltiples ocasiones hasta llegar a la que se dispone en la actualidad, formato validado que ha sido empleado en este estudio. Otros autores también la utilizan a la hora de realizar trabajos similares al nuestro en pacientes con EM.

5.3. Sobre el tratamiento de los pacientes con Esclerosis

Múltiple

El interferón fue el tratamiento más prescrito (50%) entre los pacientes diagnosticados de EM incluidos en nuestro servicio, seguido de las inmunoglobulinas (23,5%).

No obstante, la actividad investigadora en farmacoterapia es muy intensa (Bielekova et al., 2009, Bartok et al., 2011), de forma que aparecen nuevos agentes farmacológicos para las distintas formas de EM. Algunos de ellos están en fase experimental, aunque otros ya se están ensayando en pacientes con EM a lo largo de todo el mundo, como el Gylenia® (fingolimod), o el recientemente aprobado por la Food and Drug Administration, Aubagio® (teriflunomida). Muchos de estos tratamientos poseen una gran variedad de

efectos secundarios, como ha mostrado la literatura científica (Kümpfel et al., 2007, Foster et al., 2004, Gallego-Pinazo et al., 2011, Bøe Lunde et al., 2012). Sin embargo, un hallazgo a destacar en el transcurso de nuestro trabajo es que no hemos encontrado diferencias en los parámetros analizados tanto a nivel neurológico como oftalmológico en relación al tratamiento seguido por los pacientes de este estudio.

5.4. Sobre las bandas oligoclonales

Las bandas oligoclonales son bandas de inmunoglobulinas que se observan cuando se analiza el suero sanguíneo de un paciente, obtenido a partir de la sangre o del LCR, tal como se ha reflejado en la sección de Introducción de este trabajo. La obtención del líquido cerebroespinal debe ser adecuada para lo cual se han tenido que elaborar protocolos conjuntos entre investigadores para solucionar los problemas habituales de falta suficiente de muestra, entre otros (Teunissen et al., 2009).

El análisis de las bandas oligoclonales se puede llevar a cabo mediante dos métodos: la electroforesis de proteínas y la combinación de tinción de plata isoeléctrica. Según Andersson, el método más sensible para la detección de las bandas Oligoclonales la separación de las proteínas mediante un enfoque isoeléctrico, seguida de inmunoblotting (Andersson et al., 1994; Link et al., 2006).

La realización de la punción lumbar en nuestros pacientes reveló que existían bandas oligoclonales en el 29,4% de los mismos, cualquiera que fuese la forma clínica de EM que presentaran. Entre los criterios diagnósticos para la EM se

incluye la función de la punción lumbar y el análisis para la presencia de las bandas inmunoclonales IgG (McDonald et al., 2001), aunque se precisan más estudios que ayuden a identificar la verdadera función diagnóstica y pronóstica de estos análisis, y profundizar en el tipo de moléculas que deberían ser analizadas en las muestras biológicas de los pacientes con EM.

5.5. Sobre la exploración neurológica

Durante los procedimientos de análisis de imágenes de la exploración por medio de RMN de los pacientes con EM de este estudio dinámico, hemos identificado un descenso significativo del volumen cortical y del volumen cerebral medio, así como del volumen de sustancia blanca desde la exploración inicial hasta el control al año de seguimiento.

Aunque tradicionalmente con las mediciones globales de atrofia cerebral se aceptaba la afectación casi exclusiva en la EM del volumen de sustancia blanca, hace relativamente pocos años se observó, gracias a métodos de segmentación (Miller et al., 2002), que también se hallaba atrofia a nivel de sustancia gris, lo que se encuentra en relación al grado de discapacidad neurológica de los pacientes (Peterson et al., 2001, De Stefano et al., 2003, Sastre-Garriga et al., 2005, Calabrese et al., 2012). El grupo investigador encabezado por Grazioli en su estudio "Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis" afirma que se establece una correlación negativa entre el espesor de la CFNR medido con OCT y la discapacidad medida según la escala EDSS ($p=0,02$) (Grazioli et al., 2008).

Además, investigamos lo que ocurría en cada una de las formas clínicas de la enfermedad, concluyendo que la variación del volumen cortical tiende a ser diferente en los 3 tipos diagnósticos de EM, lo que coincide con las descripciones de otros autores (Sastre-Garriga et al, 2005, Fisniku et al., 2008). Este estudio dinámico ha aportado la evidencia de que la pérdida neurológica puede ser cuantificada y seguida en el tiempo, aportando un dato interesante al seguimiento de los pacientes con EM.

5.6. Sobre la exploración oftalmológica

La gran mayoría de los parámetros medidos mediante la exploración rutinaria efectuada a los participantes de este estudio dinámico no mostraron diferencias significativas en relación a esta enfermedad. La mayoría de los ojos presentaron una AV igual a 1,0. La presión intraocular fue normal en todos los pacientes (rango entre 8 y 21 mm de Hg). Y en cuanto al diagnóstico previo de NO, el 20% de los ojos poseían este antecedente.

Walters y sus colaboradores (Walters et al., 2012) afirman que el hecho de haber padecido brotes de NO es un factor importante a tener en cuenta cuando se valora la progresión del daño retiniano (mediante OCT) o cerebral (mediante RMN), ya que puede modificar el valor numérico de los parámetros analizados y producir un sesgo a la hora de predecir cómo evolucionarán en el tiempo.

En relación a la exploración de la retina mediante OCT, el espesor medio de la RNFL mostró una disminución significativa a lo largo del seguimiento, de manera

que desde la exploración OCT basal hasta la exploración OCT al año se apreció una variación relativa del -2,64%. Hemos destacado la importancia de ciertos factores de confusión tales como el sexo, la edad, la historia previa de NO, el tiempo de evolución y la forma clínica de EM.

En relación a la historia de NO, como hemos dicho con anterioridad, y de acuerdo con los reportes de Walters et al., el espesor medio de la CFNR varía si el paciente ha sufrido un brote previo de NO (es menor en aquellos pacientes que poseen antecedentes de brotes de inflamación del nervio óptico), lo que concuerda con los resultados del estudio realizado por Costello et al (Costello et al., 2010). No obstante, durante el período de seguimiento de nuestro estudio dinámico, no se detectaron diferencias entre los pacientes con y sin antecedentes de haberlos padecido.

Cuando consideramos el tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio, no encontramos una correlación significativa entre éste y el espesor de la CFNR. Tampoco en lo que respecta a la forma clínica de EM. De hecho, en las formas aisladas y progresivas de la enfermedad, la disminución anual del espesor de la CFNR fue algo mayor que en el caso de las formas remitentes-recurrentes, lo que no concuerda con los resultados de Costello et al., habiendo descrito ellos unas tasas de disminución del espesor de la CFNR mayores en las formas remitentes-recurrentes de la enfermedad (Costello et al., 2010). El sexo tampoco influyó en la variación del espesor de la RNFL en el curso evolutivo de la EM.

Por el contrario, la edad sí mostró estar relacionada significativamente con el espesor medio de la CFNR tanto en las determinaciones basales como en las realizadas al año de seguimiento. Es decir, el espesor de la CFNR disminuye conforme aumenta la edad de los pacientes diagnosticados de EM, lo que

concuera con los resultados de Harweth et al., y Sung et al., para sujetos sanos (Harwerth et al., 2008, Sung et al., 2009).

En cuanto al espesor macular (foveal) medido mediante OCT, se detectó un incremento significativo entre la exploración basal y la realizada al año. No se observó relación entre el aumento del espesor macular y la edad de los pacientes en este estudio dinámico. Y en lo que respecta a los brotes previos de NO y el tiempo de evolución de la EM, se advirtió una influencia sobre el incremento del espesor macular tanto basal como al año de seguimiento por parte de estas dos variables.

5.7. Sobre la comparación entre los parámetros retinianos y cerebrales en los pacientes con Esclerosis Múltiple

En nuestro análisis comparativo entre los parámetros de exploración retiniana y cerebral, la correlación más interesante es la que se ha establecido entre parámetros cerebrales y volumen macular.

A través de este estudio dinámico, hemos demostrado que si disminuye el volumen cerebral, lo hace también el volumen macular total. Y por tanto, el volumen macular total (y su relación cuantificable con los cambios cerebrales) puede interpretarse de forma global como un posible marcador de progresión de la EM. Si esto fuera así en todos los pacientes y no estuvieran influyendo variables de confusión, realizando una prueba oftalmológica rápida,

económica y no invasiva, se obtendría la información necesaria para evaluar el estado cerebral del paciente con EM.

Varios autores han reportado hallazgos similares. Destacan por ser los más recientes los hallazgos de Oberwahrenbrock (Oberwahrenbrock et al., 2012), en un estudio en el que participaron 414 pacientes diagnosticados de EM y 94 controles sanos, destacando la importancia de la exploración mediante OCT y el análisis de correlación entre el volumen macular y el volumen cerebral.

Nuestra muestra es de mucho menor tamaño. No obstante, otros autores han reportado datos similares con muestras de tamaño similar a la seleccionada para la realización de nuestro estudio dinámico.

Pulicken et al. (número de participantes y forma de EM: 135 formas remitentes-recurrentes, 16 formas secundariamente progresivas, 12 primariamente progresivas, 47 controles sanos) demostraron la disminución del espesor de RNFL en todas las formas de EM, tanto en los pacientes con antecedentes de NO como en aquellos que no las habían sufrido. No obstante, esta disminución resultó ser más marcada en las formas progresivas de la enfermedad al compararla con las formas remitentes-recurrentes, al igual que sucedió con la medición del volumen macular total. En lo referente al volumen macular, se demostró que era más acusada su disminución en los pacientes que habían padecido brotes de NO (Pulicken et al., 2007). El grupo de Serbecic (número de participantes y forma de EM: 27 remitentes-recurrentes y 10 secundariamente progresivas), al igual que en nuestro estudio, no seleccionó controles sanos y no encontró diferencias en la variación dinámica del espesor de la CFNR en la OCT entre los subtipos clínicos (Serbecic et al., 2011) al igual que sucedió en los estudios hechos con poblaciones heterogéneas de pacientes que encabezaron Fisher et al. (número de participantes 90 personas

diagnosticadas de EM y 36 controles sanos). Esto puede ser debido quizás al tamaño insuficiente de la muestra de pacientes o al hecho de que no separar por las formas clínicas de la enfermedad haya podido producir un error a la hora de determinar los objetivos del estudio.

La exploración mediante OCT emerge como un marcador potencial de la degeneración de la retina en pacientes con EM. Siempre se ha dicho que el ojo es una ventana al SNC, permitiendo la OCT realizar una visualización no invasiva de los axones del mismo (Grazioli et al., 2008). Esta técnica está siendo utilizada en lugar de la RMN para la evaluación neuroanatómica del nervio óptico (Frohman et al., 2011).

Un número considerable de estudios ha demostrado que existe una fuerte asociación entre la atrofia de la retina medida mediante OCT y los signos de degeneración estructural cerebral visualizados mediante RMN. También se han relacionado las medidas funcionales retinianas producto del análisis mediante OCT y los parámetros visuales, discapacidad física y rendimiento cognitivo.

El equipo de investigación de Pfueller correlacionó, al igual que hemos hecho nosotros en este estudio dinámico, el daño consecuencia de la integridad axonal de la parte anterior de la vía óptica (capa retiniana de fibras nerviosas) con la posterior (fracción de parénquima cerebral), incluyendo en su estudio incluso cambios metabólicos a nivel cerebral. Llegaron a la misma conclusión que hemos llegado nosotros: existe interrelación entre el daño de la vía óptica anterior y posterior, y puede cuantificarse uno como marcador del otro (Pfueller et al., 2011).

Numerosos son los estudios que han correlacionado el daño retiniano (tanto de la CFNR como volumen macular) con la atrofia cerebral en los pacientes con

EM. Al igual que en nuestro caso, Dörr y su equipo trataron de estudiar mediante un estudio prospectivo las asociaciones entre estos dos parámetros retinianos (obtenidos mediante OCT) y el porcentaje de parénquima cerebral (obtenido mediante el programa SIENAX). En su caso sólo se incluyeron pacientes con la forma clínica remitente-recurrente de la EM. Nosotros incluimos todos los subtipos clínicos de la enfermedad para evitar errores posteriores en la interpretación de los resultados, pudiendo solo ser representativos de lo que sucede en un subtipo de la enfermedad. Mediante la aplicación de ecuaciones de estimación generalizadas encontraron que tanto el espesor de la CFNR como el volumen macular total estaban asociados con el porcentaje de parénquima cerebral (Dörr et al., 2011). En el estudio de Burkholder lo que se correlaciona es la disminución del volumen macular con respecto al adelgazamiento de la CFNR en pacientes con EM, con y sin historia de NO previa, y en controles sanos. En los pacientes con EM, se demostró un adelgazamiento tanto de la CFNR como del volumen macular interno y externo, siendo esta disminución similar en aquellos con y sin antecedente de NO. Esto se correlacionó en este estudio también con la función visual (Burkholder et al., 2009).

Las mediciones del espesor de la CFNR y del volumen macular también han servido a otros autores como predictores de la sensibilidad al contraste en pacientes con EM. Es el caso del estudio de Bock et al., que concluye que la sensibilidad al contraste se encuentra disminuida en pacientes con EM, y que las mediciones retinianas de la OCT son predictores de la sensibilidad al contraste en personas con EM puesto que son medidas morfológicas del daño axonal (Bock et al., 2012). En este caso sólo se seleccionan pacientes con el subtipo clínico remitente-recurrente de EM, lo que ha sido ampliamente criticado.

La CFNR y el volumen macular total son los más frecuentemente investigados y proporcionan un instrumento para cuantificar la integridad de los tejidos axonales desmielinizados así como todas las capas de la retina incluyendo las células por una técnica de formación de imágenes no invasiva. No obstante, pese a que en nuestro estudio dinámico y en los estudios citados previamente, hablamos básicamente de volumen macular total y espesor de la CFNR como parámetros de la OCT fundamentales, recientes trabajos señalan que otras capas retinianas, como son la capa de células ganglionares y plexiforme interna, también se encuentran adelgazadas en la EM. Se sugiere que podrían ofrecer una mejor relación correlación con la discapacidad de los pacientes obtenida mediante la escala EDSS y con su agudeza visual al compararlos con la CFNR (Saidha et al., 2011).

Los datos sobre las diferencias en los hallazgos entre los subtipos de EM y la exploración por medio de la OCT son escasos, y los resultados son al menos en parte contradictorios. En general, los estudios transversales muestran profundo adelgazamiento de la capa de RNFL en las formas progresivas en comparación con los pacientes con formas remitentes-recurrentes. La cuestión está en si estas diferencias son un efecto del subtipo clínico de la enfermedad o más bien si se encuentran influenciadas por la duración de la EM, el número de brotes previos de NO o la gravedad del curso individual de la enfermedad en el paciente.

Casi todos los estudios actuales se realizan mediante OCT de dominio espectral, que permite formación de imágenes a una resolución mucho más alta sin aumentar el tiempo de exploración. No obstante, algunos estudios realizados sugieren que los datos obtenidos mediante el análisis realizado con OCT de dominio temporal y espectral se encuentran altamente correlacionados (Bock et al., 2010).

En nuestra opinión resultaría interesante confirmar mediante la realización de estudios con una muestra de mayor calibre, que la relación existente entre los hallazgos obtenidos mediante la realización de la OCT y la RMN se mantiene. Una vez confirmada, se debería protocolizar en el seguimiento de todo paciente diagnosticado de EM, la realización periódica de OCT con el objetivo de separar más en el tiempo la realización de otras pruebas más incómodas para el paciente y de mayor coste, tal como la RMN.

6. CONCLUSIONES FINALES

1. El análisis de neuroimágenes de Resonancia Magnética Nuclear mediante el programa computerizado "S.I.E.N.A" en el curso de la Esclerosis Múltiple demuestra que los indicadores de pérdida neurológica que sufren una mayor variación son el volumen cortical, el volumen cerebral medio y el volumen de la sustancia blanca.
2. El análisis de neuroimágenes de la Tomografía de Coherencia Óptica mediante su programa computerizado en el curso de la Esclerosis Múltiple, demuestra que los indicadores retinianos que manifiestan cambios precoces y mayor modificación son el espesor foveal y el espesor de la capa retiniana de fibras del nervio óptico (sector superior).
3. La pérdida neurológica en el curso de la Esclerosis Múltiple se produce de forma paralela en el cerebro y en la retina, y puede determinarse cualitativa y cuantitativamente mediante exploraciones de Resonancia Magnética Nuclear y Tomografía Óptica de Coherencia, respectivamente.
4. La correlación de ambas pruebas, Resonancia Magnética Nuclear y Tomografía de Coherencia Óptica en el tiempo y en el espacio indica que ambas demuestran la progresión neurológica-neurosensorial en los pacientes con Esclerosis Múltiple, por lo que una u otra, de forma individual o de forma conjunta, son válidas para el seguimiento de la enfermedad y pueden utilizarse para evaluar tanto la discapacidad de los pacientes afectados como la progresión de la misma.

5. El sustrato anatómico intrínseco a la disminución del volumen cerebral es comparable al sustrato anatómico intrínseco a la disminución del volumen macular, y ambos muestran la disfunción neurológica y visual que presentan los pacientes con Esclerosis Múltiple en el curso de su enfermedad.

6. El método analítico más preciso para correlacionar la variación del volumen cerebral mediante las neuroimágenes de Resonancia Magnética Nuclear y la variación del volumen macular mediante las neuroimágenes de la Tomografía de Coherencia Óptica, es el modelo de regresión lineal múltiple, siempre y cuando se ajusten los datos por edad, sexo, forma clínica de la Esclerosis Múltiple, tiempo de evolución e historia previa de neuritis óptica.

7. La Tomografía de Coherencia Óptica puede constituir "per se" la técnica de elección para poner de manifiesto de una forma rápida, accesible y no invasiva, la fase evolutiva y el pronóstico neuromotor y neurosensorial en los pacientes con esclerosis múltiple.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Alam S, Zawadzki RJ, Choi S, Gerth C, Park SS, Morse L, Werner JS. Clinical application of rapid serial fourier-domain optical coherence tomography for macular imaging. *Ophthalmology*. 2006 Aug;113(8):1425-31.
- Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, Fredrikson S, Gallo P, Grimaldi LM, Grønning M, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Aug;57(8):897-902.
- Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci*. 1998 Sep 18;160(1):16-25.
- Anger EM, Unterhuber A, Hermann B, Sattmann H, Schubert C, Morgan JE, Cowey A, Ahnelt PK, Drexler W. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of the monkey fovea. Identification of retinal sublayers by correlation with semithin histology sections. *Exp Eye Res*. 2004 Jun;78(6):1117-25.
- Bartok B, Silverman GJ. Development of anti-CD20 therapy for multiple sclerosis. *Exp Cell Res*. 2011 May 15;317(9):1312-8.
- Bélair M, Girard M. Diagnostic criteria in clinical evaluation of multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *Can Assoc Radiol J*. 2004 Feb;55(1):29-33.
- Bielekova B, Howard T, Packer AN, Richert N, Blevins G, Ohayon J, Waldmann TA, McFarland HF, Martin R. Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflammation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Apr;66(4):483-9.
- Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci*. 2003 Feb 15;206(2):165-71.
- Bock M, Brandt AU, Dörr J, Pfueller CF, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler*. 2010 Jul;16(7):893-6.

- Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J, Dörr J, Pfueller CF, Weinges-Evers N, Gaede G, Zimmermann H, Bellmann-Strobl J, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jan;96(1):62-7.
- Bøe Lunde HM, Aae TF, Indrevåg W, Aarseth J, Bjorvatn B, Myhr KM, Bø L. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(11):e49996. doi: 10.1371/journal.pone.0049996. Epub 2012 Nov 14.
- Bort AR, Sevilla-Romero E, Gamborino MJ, Muñoz A, Pinazo-Durán MD. A study on developmental characteristics of optic nerve in a rat model of materno-foetal hypothyroidism. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002 Feb;77(2):73-80.
- Bourne RR, Medeiros FA, Bowd C, Jahanbakhsh K, Zangwill LM, Weinreb RN. Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Apr;46(4):1280-5.
- Boyd S, Brancato R, Straatsma B. Tomografía de Coherencia Óptica. Atlas y texto. Panamá. Highlights of Ophthalmology, 2008;1-11.
- Browning D. J, Fraser C. M. Intraobserver Variability in Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2004 Sept; 138(3):477-9.
- Bryant J, Clegg A, Milne R. Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 May;70(5):574-9.
- Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A, Ratchford JN, Warner C, Markowitz CE, Jacobs DA, Galetta SL, Cutter GR, Maguire MG, Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Nov;66(11):1366-72.

- Calabrese M, Favaretto A, Martini V, Gallo P. Grey matter lesions in MS: From histology to clinical implications. *Prion*. 2012 Oct 23;7(1).
- Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 193-198.
- Chatziralli IP, Moschos MM, Brouzas D, Kopsidas K, Ladas ID. Evaluation of retinal nerve fibre layer thickness and visual evoked potentials in optic neuritis associated with multiple sclerosis. *Clin Exp Optom*. 2012 Mar;95(2):223-8.
- Chris H Polman, Stephen C Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, Eva Havrdova, Michael Hutchinson, Ludwig Kappos, Fred D Lublin, Xavier Montalban, Paul O'Connor, Magnhild Sandberg-Wollheim, Alan J Thompson, Emmanuelle Waubant, Brian Weinschenker, and Jerry S Wolinsky. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 February; 69(2): 292–302.
- Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Freedman MS. Using retinal architecture to help characterize multiple sclerosis patients. *Can J Ophthalmol*. 2010 Oct;45(5):520-6.
- D. E. Haines, F.A. Rilla y A.C Terrel : Principios de Neurociencia: Introducción a la estructura del sistema nervioso central y a la neuroimagen, 2ª ed. Elsevier Science
- Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002 Jul;52(1):47-53.
- De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, Guidi L, Ghezzi A, Montanari E, Cifelli A, Federico A, Smith SM. Evidence of early

cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology*. 2003 Apr 8;60(7):1157-62.

-Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, Bellmann-Strobl J, Freing A, Brandt AU, Friedemann P. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2011 Apr 8;6(4):e18132.

-Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med*. 2001 Apr;7(4):502-7.ç

-Dutta, Ranjan PhD; Trapp, Bruce D. PhD . *Neurology*. Repair and Retention of Neuronal Structures in Multiple Sclerosis: Identifying Markers, Metrics, and Correlates of Treatment Success. 68(22) Suppl 3:S22-S31, May 29, 2007.

-Fernández-Fernández, O., Álvarez-Cermeño, J.C., Arbizu-Urdiain, T., Arroyo-González, R., Arnal-García, C., Casanova-Estruch, B., Calles-Hernández, M.C., Coret-Ferrer, F., Comabella, M., García-Merino, J.A., de las Heras, V., Izquierdo, G., Meca-Lallana, J.E., Muñoz-García, D., Olascoaga, J., Oreja-Guevara, C., Prieto, J.M., Rodríguez-Antigüedad, A., TintorÉ, M., Montalban, X. Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS). *Rev Neurol* 2011; 52 (4): 227-238.

-Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006 Feb;113(2):324-32.

-Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):808-17.

-Foster HD, Hoffer A. The two faces of L-DOPA: benefits and adverse side effects in the treatment of Encephalitis lethargica, Parkinson's disease, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Med Hypotheses*. 2004;62(2):177-81.

-Frank, J.A., Richert, N., Bash, C., Stone, L., Calabresi, P.A., Lewis, B., Stone, R., Howard, T., McFarland, H.F., 2004. Interferon-beta-1b slows progression of atrophy in RRMS: Three-year follow-up in NAb- and NAb+ patients. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):719-25.

-Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, Hussein S, Conger A, Calabresi P, Balcer LJ, Zivadinov R. 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 Jul 15;282(1-2):96-105.

-Fujimoto JG. Optical coherent tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol*. 2003 Nov; 21 (11) : 1361-7.

-Gallego-Pinazo R, España-Gregori E, Casanova B, Pardo-López D, Díaz-Llopis M. Branch retinal vein occlusion during fingolimod treatment in a patient with multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol*. 2011 Sep;31(3):292-3.

-García-Medina JJ, García-Medina M, García-Maturana C, Zanon-Moreno V, Pons-Vazquez S, Pinazo-Duran MD. Comparative study of central corneal thickness using fourier-domain optical coherence tomography versus ultrasound pachymetry in primary open-angle glaucoma. *Cornea*. 2013 Jan;32(1):9-13.

-García-Medina JJ, García-Medina M, Zanon-Moreno V, García-Maturana C, Cruz-Espinosa FJ, Pinazo-Duran MD. Comparison of global indices and test duration between two visual field analyzers: Octopus 300 and Topcon SBP-3000. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Sep;250(9):1347-51.

-Gelfand JM, Goodin DS, Boscardin WJ, Nolan R, Cuneo A, Green AJ. Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS One*. 2012;7(5):e36847.

-Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, Sattmann H, Ahnelt PK, Drexler W. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Apr;44(4):1696-703.

-Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, Hussein S, Cox JL, Hojnacki D, Ramanathan M. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008 May 15;268(1-2):12-7.

-Guedes V., Schuman JS., Hertzmark E., Wollstein G., Correnti A., Mancini R., Lederer D., Voskanyan S., Velazquez L., Pakter HM., Pedut-Kloizman T., Fujimoto JG., Mattox C. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003; 110:177-189

-Gürses-Özden R., Teng C., Vessani R., Zafar S., Liebmann J., Ritch R. Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement Reproducibility Using Optical Coherence Tomography (OCT-3). *J Glaucoma* 2004;13:238-244.

-Hardmeier, M., Wagenpfeil, S., Freitag, P., Fisher, E., Rudick, R.A., Kooijmans, M., Clanet, M., Radue, E.W., Kappos, L., 2005. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):236-40.

-Harwerth, Ronald S., Wheat, Joe L., Rangaswamy, Nalini V. Age-Related Losses of Retinal Ganglion Cells and Axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(10):4437-43.

- Hauser, Stephen L., Goodin, Douglas S. Esclerosis Múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. Capítulo 359 16ª edición Harrison. 2709-2721.
- Haynes, D.E. Principios de Neurociencia. Editorial Elsevier. Segunda Edición.
- Healy, B.C., Ali, E., Guttman C.R.G., Chitnis, T., Glanz, B.I., Buckle, G., Houtchens, M., Stazzone, L., Moodie, J., Berger, A.M., Duan, Y., Bakshi, R., Khoury, S., Weiner, H., Ascherio, A. Smoking and Disease Progression in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 July; 66(7): 858–864.
- Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:325-332.
- Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1;154(1):69-74.
- Hohlfeld, R., Wekerle, H., 2005. Drug insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2005 Nov;1(1):34-44.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81.
- Huang J., Liu X., Wu Z., Xiao H., Dustin L., Sadda S. Macular Thickness Measurements in Normal Eyes with Time-Domain and Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Retina* 2009.29:980-987.
- Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI, Banin E, Semple-Rowland SL, Milam AH, Jacobson SG. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Nov;39(12):2405-16.
- Krapf, H., Morrissey, S.P., Zenker, O., Zwingers, T., Gonsette, R., Hartung, H.P., 2005. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology*. 2005 Sep 13;65(5):690-5.

- Kümpfel T, Schwan M, Pollmächer T, Yassouridis A, Uhr M, Trenkwalder C, Weber F. Time of interferon-beta 1a injection and duration of treatment affect clinical side effects and acute changes of plasma hormone and cytokine levels in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2007 Nov;13(9):1138-45.
- Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;161:23-33.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
- Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006 Nov;180(1-2):17-28.
- Link J., Kockum, I., Lorentzen, A.R., Lie, B.A., Celius, E.G., Westerlind, H., Schaffer, M., Alfredsson, L., Olsson, T., Brynedal, B., Harbo, H.F., Hillert J. Importance of Human Leukocyte Antigen (HLA) Class I and II Alleles on the Risk of Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36779.
- Lleó-Pérez A, Ortuño-Soto A, Rahhal MS, Martínez-Soriano F, Sanchis-Gimeno JA. Intraobserver reproducibility of retinal nerve fiber layer measurements using scanning laser polarimetry and optical coherence tomography in normal and ocular hypertensive subjects. *Eur J Ophthalmol*. 2004 Nov-Dec;14(6):523-30.
- Llorca-Cardenaosa A, Magraner-Benedicto MJ, Llorca-Cardenaosa MJ, Bañón R, Lleó-Pérez A, Pinazo-Durán MD. Retinal nerve fibre layer and brain grey substance as early prognostic factors for disability in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2012 Oct;96(10):1357.
- Llorca-Cardenaosa A, Magraner-Benedicto MJ, Llorca-Cardenaosa MJ, Bañón-Navarro R, Lleó-Pérez A, Pinazo-Durán MD. Multiple sclerosis eye-brain dynamic correlation. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):440-1.
- Marrie, RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet*

Neurol. 2004 Dec;3(12):709-18.

-Martínez A, de las Heras V, Mas Fontao A, Bartolomé M, de la Concha EG, Urcelay E, Arroyo R. An IFNG polymorphism is associated with interferon-beta response in Spanish MS patients. *J Neuroimmunol*. 2006 Apr;173(1-2):196-9. Epub 2006 Jan 20.

-Marx J. How the glucocorticoids suppress immunity. *Science*. 1995 Oct 13;270(5234):232-3.

-Massin P, Vicaut E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of Retinal Mapping Using Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*. 2001 Aug;119(8):1135-42.

-McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinschenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7.

-McDonald, W.I.; Barnes, D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:747-752.

-Melo P, Pinazo-Durán MD, Salgado-Borges J, Tavares MA. *Correlation of axon size and myelin occupancy in rats prenatally exposed to methamphetamine. Brain Res*. 2008 Jul 30;1222:61-8.

-Menke MN, Dabov S, Sturm V. Comparison of three different optical coherence tomography models for total macular thickness measurements in healthy controls. *Ophthalmologica* 2009; 223: 352-356.

-Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*. 2002 Aug;125(Pt 8):1676-95.

-Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic

resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain*. 1998 Jan;121 (Pt 1):3-24.

-Muñoz Negrete F.J., Rebolleda G., Díaz Llopis, M. Tomografía de coherencia óptica. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2011.

-Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung HP, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt AU. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int*. 2012;2012:530305. Epub 2012 Jul 25.

-Ockinger J, Stridh P, Beyeen AD, Lundmark F, Seddighzadeh M, Oturai A, Sørensen PS, Lorentzen AR, Celius EG, Leppä V, Koivisto K, Tienari PJ, Alfredsson L, Padyukov L, Hillert J, Kockum I, Jagodic M, Olsson T. Genetic variants of CC chemokine genes in experimental autoimmune encephalomyelitis, multiple sclerosis and rheumatoid arthritis. *Genes Immun*. 2010 Mar;11(2):142-54.

-Palace J. Making the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Dec;71 Suppl 2:ii3-8.

-Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto J. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-1724.

-Perucho S, Toledano N. Actualización e interpretación de las técnicas diagnósticas en oftalmología. Madrid. Ene, 2008; 177.

-Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001 Sep;50(3):389-400.

- Pfueller CF, Brandt AU, Schubert F, Bock M, Walaszek B, Waiczies H, Schwentek T, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Mohr C, Weinges-Evers N, Ittermann B, Wuerfel JT, Paul F. Metabolic Changes in the Visual Cortex Are Linked to Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2011; 6(4): e18019.
- Pierrot-Deseilligny, C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009 September; 256(9): 1468–1479.
- Pons S, Zanón-Moreno V, Melo P, Vila V, Gallego-Pinazo R, Pinazo-Durán MD. Optic neuropathy induced by prenatal drug or alcohol exposure. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Jan;82(1):21-6.
- Pons-Vázquez S, Gallego-Pinazo R, Galbis-Estrada C, Zanon-Moreno V, Garcia-Medina JJ, Vila-Bou V, Sanz-Solana P, Pinazo-Durán MD Combined pre- and postnatal ethanol exposure in rats disturbs the myelination of optic axons. *Alcohol Alcohol*. 2011 Sep-Oct;46(5):514-22.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13(3): 227-31.
- Pula, John H; Reder, Anthony T. Multiple sclerosis. Part I: Neuro-ophthalmic manifestations. *Current Opinion in Ophthalmology* 2009;20:467-475.
- Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Nov 27;69(22):2085-92.
- Rovaris, M MD; Gambini, A MD; Gallo, A MD; Falini, A MD; Ghezzi, A MD; Benedetti, B MD; Sormani, M P. PhD; Martinelli, V MD; Comi, G MD; Filippi, M MD. Axonal injury in early multiple sclerosis is irreversible and independent of the short-term disease evolution. *Neurology*. 65(10):1626-1630, November 22, 2005.

- Rubin, Richard M. 2. The afferent visual system. Chapter 195: Optic Chiasm, Parasellar Region, and Pituitary Fossa. Yannof, Myron; Duker, Jay S; OPTHALMOLOGY; Ed Mosby; Second edition. 2004
- Ryan, Stepehn J., Hinton, Davir R., Schachat, Andrew P. Ryan Retina. Editorial Marbán. Volumen 1. Capítulo 4. 2009.
- Sadun, Alfredo A. Section 2. The afferent visual system. Chapter 186: Anatomy and Physiology. Yannof, Myron; Duker, Jay S; OPTHALMOLOGY; Ed Mosby; Second edition. 2004
- Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, Conger A, Frohman TC, Newsome S, Ratchford JN, Frohman EM, Calabresi PA. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler*. 2011 Dec;17(12):1449-63.
- Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Cercignani M, Ramió-Torrentà L, Miller DH, Thompson AJ. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1454-60.
- Sättler MB, Demmer I, Williams SK, Maier K, Merkler D, Gadjanski I, Stadelmann C, Bähr M, Diem R. Effects of interferon-beta-1a on neuronal survival under autoimmune inflammatory conditions. *Exp Neurol*. 2006 Sep;201(1):172-81. Epub 2006 Jun 9.
- Schumacher GA, Beebe GW, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F et al. Problems of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis: report by the panel of the evaluation of experimental trials of therapy in MS. *Ann NY Acad Sci* 1965; 122: 552-68.

- Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular diseases 2nd edition ed. Thorofare, NJ: Slack Inc., 2004; 3-37.
- Serbecic N, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC, Vass C, Kristoferitsch W, Lassmann H, Reitner A, Schmidt-Erfurth U. High resolution spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in multiple sclerosis: the first follow up study over two years. *PLoS One*. 2011;6(5):e19843.
- Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1609-19.
- Sung, K.R, Wollstein, G., Bilonick R.A., Townsend K.A, Ishikawa, H., Kagemann L., Noecker R.J., Fujimoto, J.G., Schuman, J.S. Effects of Age on Optical Coherence Tomography Measurements of Healthy Retinal Nerve Fiber Layer, Macula, and Optic Nerve Head. *Ophthalmology* 2009;116:1119-1124.
- Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, Puliafito CA, and Fujimoto JG (1993). In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 18. 1864-1866.
- Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiel KA, Altmann DR, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology*. 2009 Feb 10;72(6):542-50.
- Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Boppart SA, Fujimoto JG. Optical biopsy in human gastrointestinal tissue using optical coherence tomography. *Am J Gastroenterol*. 1997 Oct;92(10):1800-4.
- Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Boppart SA, Fujimoto JG. Optical biopsy in human urologic tissue using optical coherence tomography. *J Urol*. 1997 May;157(5):1915-9.
- Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Frederiksen JL, Fleming JO, Furlan R, Hintzen RQ, Hughes SG,

Johnson MH, Krasulova E, Kuhle J, Magnone MC, Rajda C, Rejdak K, Schmidt HK, van Pesch V, Waubant E, Wolf C, Giovannoni G, Hemmer B, Tumani H, Deisenhammer F. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology*. 2009 Dec 1;73(22):1914-22.

-Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47(6):831-5.

-Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sánchez E, Comabella M, Montalban X. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):27-30.

-Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, Birngruber R, Cain CP, DiCarlo CD, Roach WP. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol*. 1997 Nov;115(11):1425-8.

-Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, Adèr HJ, Barkhof F. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 1996 Dec;47(6):1469-76.

-Twork S, Wiesmeth S, Spindler M, Wirtz M, Schipper S, Pöhlau D, Klewer J, Kugler J. Disability status and quality of life in multiple sclerosis: non-linearity of the Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Jun 7;8:55.

-W.I Mc Donald and M.A Ron. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* (1999) 354, 1615-1622.

-Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, Wilson JA, Maguire MG, Galetta SL, Frohman E, Calabresi PA, Schuman JS, Balcer LJ. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1250-7. Epub 2012 Feb 23.

-Weiner HL. A 21 point unifying hypothesis on the etiology and treatment of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1998 May;25(2):93-101.

-Wolf-Schnurrbusch U., Ceklic L., Brinkman C., Iliev M., Frey M., Rothenbuebler S., Enzmann V., Wolf S. Macular Thickness Measurements in Healthy Eyes Using Six Different Optical Coherence Tomography Instruments. *Invest Ophthalmol Vsi Sci.* 2009;50:3432-3437.

-Yannof, Myron; Duker, Jay S; *OPHTHALMOLOGY*; Ed Mosby; Second edition.

-Yousry, T.A., Major, E.O., Ryschkewitsch, C., Fahle, G., Fischer, S., Hou, J., Curfman, B., Misziel, K., Mueller-Lenke, N., Sanchez, E., Barkhof, F., Radue, E.W., Jager, H.R., Clifford, D.B., 2006. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):924-33.

8. ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN **“EVALUACIÓN MORFOLÓGICA Y MORFOMÉTRICA DE NEUROIMÁGENES RETINIANAS Y CEREBRALES COMO FACTOR PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN VISUAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE”**

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Información General

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad del sistema nervioso que se caracteriza por la destrucción de las fundas que revisten cada una de las fibras nerviosas que constituyen los nervios y que se llaman vainas de mielina, que tienen como función principal garantizar la correcta transmisión de los impulsos eléctricos de unos nervios a otros para que la información llegue bien desde nuestro cuerpo al cerebro y de éste a cada parte de nuestro cuerpo. Éste proceso se llama **desmielinización**. También se caracteriza por la aparición de **placas de inflamación**, produciéndose en ellas la formación de una especie de cicatrices similares a las que se producen en las heridas, lo que recibe el nombre de **gliosis**.

En las placas, que son la lesión más típica de esta enfermedad, suceden a la vez la inflamación, la pérdida de la mielina y la cicatrización que hemos llamado gliosis. Como resultado de la evolución de la enfermedad tenemos una pérdida de fibras nerviosas (que llamamos axones) y ésta puede tener lugar en cualquiera de todas las estructuras nerviosas del organismo.

Se calcula que existen más de dos millones y medio de afectados en todo el mundo, siendo la principal causa de discapacidad de origen neurológico en la población adulta después de los accidentes. Es mucho más frecuente en las mujeres y suele iniciarse entre los 20 y los 40 años de edad. Es una enfermedad que se caracteriza por cursar con crisis o brotes, y los síntomas dependen de la localización de las placas dentro del sistema nervioso.

Como síntoma inicial de la esclerosis múltiple a menudo aparece la visión borrosa o doble, la distorsión de los colores o incluso la pérdida de visión en un ojo. Esto es porque el nervio óptico tiene también una vaina de mielina que puede inflamarse, produciéndose entonces un brote de **Neuritis óptica**. El 55% de los pacientes con esclerosis múltiple tendrán un ataque de neuritis óptica a lo largo de su vida y éste puede ser el síntoma inicial de la enfermedad en un elevado número de pacientes. Existen hoy en día técnicas mediante las cuales podemos estudiar el grado de pérdida de fibras nerviosas de la retina de los pacientes, pudiendo así cuantificar el grado de afectación nerviosa a este nivel. La principal técnica que nos permite realizar esto se llama Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), y es similar a realizar una ecografía del ojo.

Para el diagnóstico de esta enfermedad se tienen que cumplir una serie de criterios y una prueba que resulta fundamental para evaluar el daño nervioso que la enfermedad ha producido y para el seguimiento de los pacientes es la Resonancia Magnética Nuclear. Con ella podemos distinguir entre las placas que son antiguas y las que son nuevas, conociendo de esta manera si la enfermedad está "activa" en ese momento.

A usted, como paciente con esclerosis múltiple, le estamos informando de la realización de un estudio para valorar el grado de afectación de la retina con la finalidad de medir si los daños nerviosos producidos a nivel ocular son equiparables a los que se observan en las imágenes de la resonancia magnética de la corteza cerebral y para calcular el riesgo individual de pérdida de visión en cada paciente. Por lo tanto le invitamos a participar en este estudio, en el que una vez estudiada su historia clínica y conociendo el subtipo de la enfermedad, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el tratamiento que está recibiendo y utilizando las mismas imágenes de resonancia magnética de control que son realizadas por petición su neurólogo para el seguimiento, analizaremos cuál es la visión de cada uno de sus ojos, y procederemos a la realización de una Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).

La OCT es una técnica de exploración útil para es estudio de la retina y del nervio óptico. Con su uso obtenemos imágenes de alta resolución, tanto de la superficie de la retina como de sus diferentes capas. Similar a una ecografía, utiliza luz infrarroja que penetra en los tejidos oculares y midiendo la cantidad de luz que es reflejada podemos construir un mapa de la retina de cada paciente. La exploración se realiza con el paciente sentado, sin necesitar de anestesia ni ninguna medicación sedante. No se utilizan flashes y la exploración dura escasos minutos. Es un estudio totalmente indoloro y lo único que puede percibir el paciente son discretas molestias oculares como lagrimeo y leve escozor que remiten unos minutos después de la realización de la prueba. Puede ser necesaria, en algunos casos, la dilatación previa de la pupila, la cual puede producir visión borrosa y deslumbramientos que

desaparecen 3 o 4 horas después del estudio. No existe ninguna contraindicación a la hora de realizar esta prueba.

La participación en este estudio no generará más visitas médicas que las habituales por su enfermedad. El aceptar formar parte de este estudio no conlleva ningún riesgo para el paciente de ningún tipo, puesto que la realización de la OCT no produce ningún efecto potencialmente dañino. Como beneficio, podrá conocerse si existe una correlación entre los hallazgos obtenidos mediante la realización de la OCT y los objetivados con la Resonancia Magnética Nuclear, en aras de poder realizar el seguimiento de los pacientes mediante la realización de una prueba fácil, cómoda, de bajo coste y no invasiva como es la OCT en lugar de realizarlo mediante la técnica habitual, la Resonancia Magnética Nuclear, que es mucho más costosa e incómoda para pacientes con movilidad limitada por el curso de la enfermedad.

Según lo dispuesto en la Ley Orgánica de Protección de datos (15/1999 de 13 de diciembre), puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, sin que su relación con el equipo médico que le atiende se vea afectada. El equipo médico y los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a tratar de forma confidencial sus datos personales. No se comercializará en ningún caso con las imágenes obtenidas ni con los datos personales obtenidos a partir de éste estudio.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL
PACIENTE**

Yo.....(Nombre y Apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer todas las preguntas que he necesitado sobre este estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio que me plantean.

He hablado con..... (nombre completo del investigador)

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme de este estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por lo tanto, una vez recibida toda la información, entendida y con pleno conocimiento, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:/...../.....

Firma del participante
DNI:

Firma del investigador
DNI:

ANEXO 2


AGENCIA VALENCIANA DE SALUT
 Departament de Salut de Castelló

INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ

Doña Amparo Casanova Monroig, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Castelló,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ en su reunión del día 27 de junio de 2011 tras la evaluación de la propuesta del Proyecto de Tesis Doctoral "Evaluación morfológica y morfométrica de neuroimágenes retinianas y cerebrales como factor pronóstico de la función visual en pacientes con esclerosis múltiple"

 Servicio: Oftalmología
 Investigadora Principal: Ana Llorca Cardeñosa

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN INFORME FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta	D^a Amparo Barreda Aznar Farmacéutica Atención Primaria
Vicepresidente	D. Emilio Ibáñez Benages Farmacéutico Hospitalario
Secretaria	D^a Amparo Casanova Monroig Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho
Vocales	D. Francisco Pérez Climent Miembro en calidad de Director Médico. D. Juan Vicente Espulgues Mota Farmacólogo Clínico D. Raimundo García Boyero Facultativo especialista Hematología D. José Luis Diago Torrent Facultativo Especialista Cardiología D^a Amparo Ferrandiz Selles Jefe de Servicio UCI D^a Pilar Mon Carro Diplomada en Enfermería

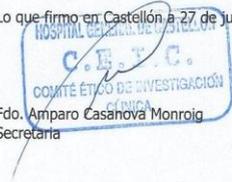

AGENCIA VALENCIANA DE SALUT
 Departament de Salut de Castelló

D. Tamim Malek Tayfour
 Facultativo Especialista Alergología
D. Antonio Palau Canos
 Facultativo Especialista Medicina Digestiva
D. Antonio Belenguier Benavides
 Facultativo Especialista Neurología
D. Mario Ferrer Vázquez
 Facultativo Especialista Pediatría
D^a Neus Rodríguez Bacardit
 Facultativo Especialista Medicina Familiar y Comunitaria
D. Miguel Ángel Belmonte Serrano
 Facultativo Especialista Reumatología
D^a Carmen Ferrete Sarriá
 Licenciada en Filosofía

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a 27 de junio de 2011


 Fdo. Amparo Casanova Monroig
 Secretana



