



VNIVERSITAT Ò VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS CUANTITATIVO, MEDIANTE OCT Y ANGIO-OCT, DEL GROSOR COROIDEO Y FLUJO VASCULAR RETINIANO Y SU RELACIÓN CON EL ESPESOR DE LAS CAPAS DE FIBRAS NERVIOSAS Y CÉLULAS GANGLIONARES MACULARES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Marta Cerdà Ibáñez

Licenciada en Medicina

Programa de Doctorado en Medicina 3139

DIRECTORES

ANTONIO DUCH SAMPER

LAURA MANFREDA DOMÍNGUEZ

Febrero, 2021

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS CUANTITATIVO, MEDIANTE OCT Y ANGIO-OCT, DEL GROSOR COROIDEO Y FLUJO VASCULAR RETINIANO Y SU RELACIÓN CON EL ESPESOR DE LAS CAPAS DE FIBRAS NERVIOSAS Y CÉLULAS GANGLIONARES MACULARES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Presentada por:

Marta Cerdà Ibáñez

Licenciada en Medicina y Cirugía

Especialista en Oftalmología

Programa de Doctorado: 3139 Medicina

Facultad de Medicina y Odontología

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

2021

ANTONIO DUCH SAMPER, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Profesor Asociado de la Universidad de Valencia.

LAURA MANFREDA DOMÍNGUEZ, Doctora en Medicina y Cirugía y Facultativa especialista en Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

CERTIFICAN QUE

MARTA CERDÀ IBÁÑEZ, Licenciada en Medicina y Cirugía, Médico adjunta de Oftalmología en FISABIO-Oftalmología Médica, ha realizado bajo su codirección el trabajo de investigación clínica:

“ANÁLISIS CUANTITATIVO, MEDIANTE OCT Y ANGIO-OCT, DEL GROSOR COROIDEO Y FLUJO VASCULAR RETINIANO Y SU RELACIÓN CON EL ESPESOR DE LAS CAPAS DE FIBRAS NERVIOSAS Y CÉLULAS GANGLIONARES MACULARES 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 2021



Antonio Duch Samper



Laura Manfreda Domínguez



Marta Cerdà Ibáñez

Agradecimientos:

A la Dra. Laura Manfreda. Agradecer su implicación constante, su paciencia, su valioso esfuerzo y todos sus consejos. Me has ayudado a que esté muy orgullosa del trabajo que presento y no ha sido fácil el camino. Te estaré siempre muy agradecida.

Al Dr. Antonio Duch por sus consejos y su experiencia en la dirección de esta tesis doctoral. Gracias por ser un estímulo constante tanto ahora como durante mi residencia. Siempre nos has impulsado para que publicásemos, investigásemos y, en definitiva, ser mejores oftalmólogos. Siempre recordaré con quien puse mi primera LIO. Gracias Toni.

A mis compañeros oftalmólogos, residentes y adjuntos del HCUV. También agradecer al personal de enfermería, administrativos, visitantes médicos, etc. por formar parte del grupo control. A Fisabio por la beca para la ayuda de esta tesis, es de agradecer que se apueste por la ciencia. Dar las gracias también al servicio de Neurología por su colaboración, sin su ayuda nada de esto hubiera sido posible. Quería dedicar unas palabras de agradecimiento en especial a: mis compañeras Amparo y Camila, por su apoyo en la realización de las pruebas; José Miguel Vilaplana, Luis Mainar y Pau por vuestra desinteresada y gran ayuda con la estadística. Gracias a todos.

No puedo dejar de dedicar unas palabras a los pacientes que han participado en la tesis. Vuestra generosidad, vuestra actitud ante la enfermedad, las ganas de colaborar conmigo, etc., han dejado un poso en mí que espero me acompañen durante mucho tiempo. Todos vosotros habéis dado sentido a este trabajo, sobre todo cuando las ganas flaqueaban. Gracias también a vuestro médico, al cual no me dio tiempo de conocer bien y coincidí pocas veces. Ojalá mis pacientes hablaran de mí como os referíais al Dr. Coret. Gracias de corazón.

A mis padres. Agradecer vuestro apoyo y sacrificio para que consiga siempre mis metas. Gracias a mi padre por enseñarme, sin darse cuenta, que ser médico significa mucho más que lo que enseñan en la universidad o en los libros. Por tu sensibilidad y tu empatía. No hice neurología, pero me alegro de haber hecho esta tesis y tener relación con lo que a ti siempre te ha apasionado.

Gracias a mi madre por su vitalidad y su fuerza constante. Mi ancla en días de marea y por ser mi mayor fan. Gracias siempre por hacerme ver qué es lo verdaderamente importante.

Por último, no puedo dejar de dedicar unas palabras a mi pequeña gran familia. Sois mi motor, el proyecto más importante y más bonito del que he formado parte y del que más orgullosa me siento. Gracias David por tu inestimable ayuda y por estar siempre apoyándome. Gracias también a mis hijos: a Laura y a Jorge. Gracias por haber venido y darme lo que no sabía que me faltaba. No sabía que se podía querer tanto.

“Todo parece imposible hasta que se hace”
NELSON MANDELA

-Un día nos vamos a morir Snoopy- dijo Charly
—Cierto Charly, pero el resto de días no.— contestó Snoopy.
CHARLES M. SCHULZ, *Snoopy*.

Abreviaturas y siglas:

- **EM:** esclerosis múltiple
- **SNC:** sistema nervioso central
- **SEN:** sociedad española de neurología
- **RM:** resonancia magnética
- **HLA:** del inglés *Human leukocyte antigen*; antígeno mayor de histocompatibilidad
- **VEB:** virus del Epstein Barr
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo
- **MBP:** proteína básica de mielina
- **PLP:** proteína proteolipídica de la mielina
- **MOG:** proteína mielínica de los oligodendrocitos
- **LFA-1:** antígeno asociado a la función leucocitaria
- **VLA-4:** antígeno muy tardío
- **IL:** interleuquina
- **BHE:** barrera hematoencefálica
- **MMP-9:** metaloproteasa-9
- **RR:** remitente-recurrente
- **PR:** progresiva-recurrente
- **PP:** primariamente-progresiva
- **SP:** secundariamente-progresiva
- **SCA o CIS:** síndrome clínico aislado
- **SRA o RIS:** síndrome radiológico aislado
- **NO:** neuritis óptica
- **AV:** agudeza visual
- **DIT:** diseminación en tiempo
- **DIS:** diseminación en espacio
- **EDSS:** escala de discapacidad de Kurtze, del inglés *Expanded Disability Status Scale*
- **EDA:** encefalitis diseminada aguda
- **NMO:** neuromielitis óptica

- **BOC:** bandas oligoclonales
- **ME:** médula espinal
- **TCO/OCT:** tomografía de coherencia óptica en inglés *Optical Coherence Tomography*
- **RNFL, RNFLno:** capa radial de fibras nerviosas, del inglés *Radial Nerve Fiber Layer*
- **OCTA/Angio-OCT:** tomografía de coherencia óptica- angiografía
- **SSADA:** *split spectrum amplitude decorrelation angiography*
- **IFN:** interferón
- **SC:** subcutánea
- **IM:** intramuscular
- **DMF:** dimetilfumarato
- **LMP:** leucoencefalopatía multifocal progresiva
- **DHO-DH:** hidrorotatodeshidrogenasa
- **DNA/ADN:** ácido desoxirribonucleico, del inglés *deoxyribonucleic acid*
- **EPR:** epitelio pigmentario de la retina
- **PCS:** plexo capilar superficial
- **MLI:** membrana limitante interna
- **MB:** membrana de Bruch
- **GCL:** capa de células ganglionares, del inglés *ganglion cell layer*
- **CPI:** capa plexiforme interna
- **CNI:** capa nuclear interna
- **CPE:** capa plexiforme externa
- **CNE:** capa nuclear externa
- **MLE:** membrana limitante externa
- **SE/SI:** capa de segmentos externos e internos de los fotorreceptores
- **SEF:** segmentos externos de los fotorreceptores
- **PEV:** potenciales evocados visuales
- **PCS:** plexo capilar superficial
- **PCP:** plexo capilar profundo
- **MPS6:** plexo vascular macular superficial (tamaño 6x6mm)
- **MPP6:** plexo vascular macular profundo (tamaño 6x6mm)
- **MC6:** plexo de la coriocapilar (tamaño 6x6mm)
- **ZAF:** zona avascular foveal
- **ETDRS:** The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

- **OD:** ojo derecho
- **OI/OS:** ojo izquierdo
- **IN:** ínfero-nasal
- **SN:** súpero-nasal
- **IT:** ínfero-temporal
- **ST:** súpero-temporal
- **N:** nasal
- **T:** temporal
- **I:** inferior
- **S:** superior
- **AC:** alto contraste
- **RNFLmac, RNFL m:** capa de fibras nerviosas a nivel macular
- **GCM:** grosor coroideo macular
- **DE:** desviación estándar
- **ET-1:** endotelina-1
- **NAA:** N-Acetylaspartato
- **EDI:** *enhanced deep imaging*
- **SS:** *swept source*

Índice

1. Introducción	3
1.1. Esclerosis múltiple:	3
1.1.1 Introducción y epidemiología:	3
1.1.2 Anatomía patológica:.....	4
1.1.3 Etiología:	6
1.1.3.1 Inmunopatogenia:	8
1.1.3.2 Fisiopatología:.....	10
1.1.4 Cuadro clínico:	12
1.1.4.1 Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EM-RR):.....	14
1.1.4.1.1 Evolución de la EM recurrente:	16
1.1.4.2 Esclerosis Múltiple Primariamente – Progresiva:	17
1.1.5 Criterios diagnósticos:	17
1.1.5.1 Estudio del LCR:	20
1.1.5.2 Potenciales evocados visuales (PEV):	20
1.1.5.3 Estudio de Neuroimagen:	21
1.1.5.3.1 Resonancia Magnética:.....	21
1.1.5.3.2 Tomografía de coherencia óptica (TCO/OCT):.....	23
1.1.6 Afectación clínica medular de la EM:.....	24
1.1.7 Supervivencia:.....	24
1.1.8 Factores clínicos de interés pronóstico:	24
1.1.9 Tratamiento de la esclerosis múltiple:.....	25
1.1.9.1 Tratamiento en los brotes:	25
1.1.9.2 Tratamiento para modificar la enfermedad:	26
1.1.9.2.1 Fármacos inmunomoduladores:.....	26
1.1.9.2.2 Fármacos inmunosupresores:.....	27
1.1.9.3 Indicaciones de tratamiento según la forma clínica.	31
1.1.9.4 Perspectiva en el tratamiento modulador de la enfermedad:	31
1.1.9.5 Tratamiento sintomático:	31
1.2 La retina en la EM:	32
1.2.1 La retina y la coroides. Recuerdo anatómico:	32
1.2.1.1 Embriogénesis:	32
1.2.1.2 Anatomía de la retina y la coroides:	34
1.3 Tomografía de coherencia óptica, OCT:.....	38
1.3.1 OCT y esclerosis múltiple:.....	40
1.4 Angiografía-Tomografía de coherencia óptica (A-OCT, OCT-A, Angio-OCT):..	42
1.4.1 Análisis y procesado de la imagen por Angio-OCT:	42
1.4.2 Angio-OCT en sujetos sanos:	43
1.4.3 Artefactos en la Angio-OCT ^{84,85} :	44
1.4.3.1 Baja intensidad de la señal:	44

1.4.3.2 Pérdida localizada de la intensidad de la señal:.....	44
1.4.3.3 Movimiento ocular:	44
1.4.3.4 Artefactos de proyección:.....	45
1.4.3.5 Artefactos de segmentación:.....	45
1.4.4 Angio-OCT en neurooftalmología:	46
1.5 Justificación del estudio:.....	47
2. Hipótesis:	51
3. Objetivos del estudio:	55
4. Metodología:	59
4.1 Diseño del estudio:	59
4.2 Ámbito y población del estudio:.....	59
4.3 Criterios de inclusión:	60
4.4 Criterios de exclusión:	60
4.5 Período y modo de inclusión:	61
4.6 Procedimiento en la visita oftalmológica:	62
4.6.1 Confirmación de estudio:	62
4.6.2 Recogida de datos de las historias clínicas:	62
4.7 Participantes del estudio:	63
4.8 Exploración oftalmológica:	66
4.8.1 Agudeza visual:	66
4.8.2 Exploración oftalmológica:	68
4.9 Adquisición y procesamiento de las imágenes de Angio-OCT y OCT:.....	69
4.10 Análisis de la imagen:	72
4.11 Análisis estadístico:.....	73
5. Resultados:	77
5.1. Resultados de los datos basales: Estudio Transversal:	77
5.1.1 Homogeneidad de los grupos en cuanto a perfil sociodemográfico:	77

5.1.2 Agudeza visual: alto contraste, contraste reducido al 1,25% y contraste reducido al 2,5% :	78
5.1.3 Valores anatómicos:	80
5.1.3.1 RNFL papilar:	80
5.1.3.2 Ganglionares:	84
5.1.3.3 Grosor coroideo:	86
5.1.3.4 RNFL macular:	88
5.1.4 Valores vasculares: Angio-OCT 6x6 mm:	90
5.1.4.1: Plexo superficial:	90
5.1.4.2: Plexo profundo:	92
5.1.4.3: Plexo de la coriocapilar:	92
5.1.5: Correlación control-paciente según edad y sexo:	94
5.1.6: Resumen del estudio basal: Resultados significativos:	95
5.2. Resultados de la progresión de los valores basales a lo largo de un año.	
Estudio Longitudinal	96
5.2.1 Homogeneidad de los grupos en cuanto a perfil sociodemográfico:	96
5.2.2 Agudeza visual: alto contraste (AC), contraste al 1,25%, contraste al 2,5% :	97
5.2.2.1 Grupo control:	98
5.2.2.2 Grupo pacientes:	98
5.2.3 Valores anatómicos (RNFL nervio óptico, GCL, GCM, RNFL macular):	102
5.2.3.1 Grupo control:	102
5.2.3.2 Grupo pacientes:	103
5.2.4 Valores vasculares:	108
5.2.4.1 Grupo control:	108
5.2.4.2 Grupo paciente:	108
5.2.5 Cambios anatómicos y vasculares según la evolución de la discapacidad a lo largo del año del estudio:	113
6. Discusión:	118
6.1. Valores anatómicos:	119
6.2 Función visual:	121
6.3 Parámetros vasculares:	123
7. Conclusiones:	136
8. Bibliografía:	140
9. Anexos	153
Anexo 2:	154

Anexo 3.....	159
Anexo 4.....	160

Índice de tablas

Tabla 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad.....	15
Tabla 2. Sistemas funcionales de la escala EDSS y puntuación	18
Tabla 3. Subtipos de receptores de esfingosina 1 fosfato	28
Tabla 4. Indicaciones de tratamiento según la forma clínica	31
Tabla 5: Esquema de las capas de la retina	36
Tabla 6. Características demográficas de la población a estudio en función del sexo	77
Tabla 7. Características demográficas de la población a estudio en función de la edad..	77
Tabla 8. Datos descriptivos del número de letras leídas por ambos grupos	78
Tabla 9. Resultados estadísticos de las visiones analizadas	78
Tabla 10. Resultados estadísticos de las visiones según antecedente de neuritis	79
Tabla 11. Datos estadísticos descriptivos de la RNFL papilar en casos y controles.....	80
Tabla 12. Resultados estadísticos del análisis de la RNFL papilar.....	80
Tabla 13. Resultados estadísticos del análisis de la RNFL papilar según antecedente de neuritis	82
Tabla 14 Resultados estadísticos de la RNFL papilar según grado de discapacidad.....	83
Tabla 15. Datos estadísticos descriptivos de los valores de la capa GCL.....	84
Tabla 16. Resultados estadísticos de la capa GCL entre casos y controles.....	84
Tabla 17. Resultados estadísticos de la GCL según antecedente de neuritis.....	85
Tabla 18. Datos estadísticos descriptivos de GCM en casos y controles.....	87
Tabla 19. Resultado estadísticos de GCM en casos y controles.....	87
Tabla 20. Resultado estadístico de la RNFL macular según casos y controles.....	88
Tabla 21. Datos estadísticos descriptivos del plexo vascular superficial en casos y controles.....	91
Tabla 22. Resultados estadísticos del plexo vascular superficial en casos y controles	91

Tabla 23. Datos estadísticos descriptivos de plexo vascular profundo	92
Tabla 24. Resultados estadísticos del plexo vascular profundo	92
Tabla 25. Datos descriptivos del plexo de la coriocapilar en ambos grupos	93
Tabla 26. Resultados estadísticos del plexo de la coriocapilar	93
Tabla 27. Superior: leyenda de las correlaciones. Inferior: Grado de significación	94
Tabla 28. Resultados del estudio de correlación	94
Tabla 29. Características demográficas de la población a estudio según el sexo.....	96
Tabla 30. Características demográficas de la población a estudio según la edad.....	96
Tabla 31. Tabla descriptiva de las visiones (número de letras)	98
Tabla 32. Resultados estadísticos de las visiones en el grupo control	98
Tabla 33. Resultados estadísticos de las visiones en el grupo caso.....	98
Tabla 34. Datos descriptivos de las visiones según escala de discapacidad.....	99
Tabla 35. Resultado estadístico de las visiones en EDSS leve.....	100
Tabla 36. Resultado estadístico de las visiones en EDSS moderada-severa	100
Tabla 37. Datos estadísticos descriptivos de las visiones según tipo de EM.	100
Tabla 38. Resultado estadístico de las visiones en EM-RR	101
Tabla 39. Resultado estadístico de las visiones en EM-PP.....	101
Tabla 40. Datos estadísticos descriptivos de los parámetros anatómicos.	102
Tabla 41. Resultados estadísticos de los parámetros anatómicos en el grupo control...	102
Tabla 42. Resultados estadísticos de los parámetros anatómicos en el grupo caso	103
Tabla 43. Datos estadísticos descriptivos de los parámetros anatómicos según EDSS..	104
Tabla 44. Resultados estadísticos de los parámetros anatómicos en EDSS leve.....	105
Tabla 45. Resultados estadísticos de los parámetros anatómicos en EDSS moderada-severa	105

Tabla 46. Datos estadísticos descriptivos de los parámetros anatómicos según tipo de EM	106
Tabla 47. Resultados estadísticos de los parámetros anatómicos en EM-RR.....	106
Tabla 48. Resultados estadísticos de los parámetros anatómicos en EM-PP	107
Tabla 49. Datos estadísticos descriptivos de los plexos vasculares.....	108
Tabla 50. Resultados estadísticos del análisis de plexos vasculares en grupo control...	108
Tabla 51. Resultados estadísticos del análisis de plexos vasculares en pacientes	108
Tabla 52. Datos descriptivos del análisis de plexos vasculares según EDSS.	109
Tabla 53. Resultados estadísticos del análisis de plexos en EDSS leve.....	109
Tabla 54 . Resultados estadísticos del análisis de plexos en EDSS moderada-severa	110
Tabla 55. Datos estadísticos descriptivos del análisis de plexos según tipo de EM.....	111
Tabla 56. Resultados estadísticos del análisis de plexos vasculares en EM-RR.....	112
Tabla 57. Resultados estadísticos del análisis de plexos vasculares en EM-PP	112
Tabla 58. Datos descriptivos de las variables anatómicas y vasculares analizadas en los pacientes cuya puntuación en la escala EDSS no ha empeorado a lo largo del año de realización de nuestro estudio.	113
Tabla 59. Resultados estadísticos de los pacientes que no empeora su EDSS	113
Tabla 60. Datos descriptivos de las variables anatómicas y vasculares analizadas en los pacientes cuya puntuación en la escala EDSS ha empeorado a lo largo del año de realización de nuestro estudio.	114
Tabla 61. Resultados estadísticos de los pacientes que empeora su EDSS	115

Índice de figuras

Fig. 1. Topografía de las lesiones de la EM.....	5
Fig. 2. Lesiones en la sustancia blanca y gris.....	6
Fig. 3. Factores de riesgo, desencadenantes y modificadores del curso de la enfermedad.....	8
Fig. 4. Evolución clínica de la EM.....	13
Fig. 5. Representación visual de la escala EDSS.....	19
Fig. 6: RM cerebral.....	21
Fig. 7: RM cerebral. Secuencia fast-FLAIR en plano sagital.....	22
Fig. 8: Células, moléculas y terapias implicadas.....	30
Fig. 9. Desarrollo de la retina y del nervio óptico.....	33
Fig. 10. Retinoscopia.....	35
Fig. 11. Interferómetro de Michelson.....	39
Fig. 12. Funduscopia del NO y OCT RNFL.....	41
Fig. 13. Representación de un estudio de Angio-OCT.....	46
Fig. 14. Representaciones del análisis por Angio-OCT (3x3 y 6x6 mm).....	65
Fig. 15 Lámina ETDRS (AV de alto contraste).....	67
Fig. 16. Optotipo Sloan, de bajo contraste al 2,5%.....	68
Fig. 17 Angio-OCT Triton (Topcon®, Japón).....	69
Fig. 18. OCT del ojo izquierdo, de 12 x 9 mm.....	70
Fig. 19. Angio-OCT del ojo derecho.....	71
Fig. 20. Representación sectorial de la RNFL papilar.....	72
Fig. 21. Ajuste de la rejilla de medición de los plexos.....	72
Fig. 22. Entramado del PVP y de la coriocapilar.....	73
Fig. 23. AV según antecedente de neuritis óptica.....	79

Fig. 24. Representación de los diferentes puntos estudiados del grosor de la capa RNFL papilar.....	81
Fig. 25. Representación de los valores de RNFL papilar en las diferentes posiciones estudiadas según antecedente de neuritis óptica	82
Fig. 26. Diagrama de barras que representa la media del espesor de la capa de fibras nerviosas papilares según el tipo de EM	83
Fig. 27. Representación de la media del grosor de la capa GCL del grupo control y el grupo caso	84
Fig. 28. Representación de los valores medios del espesor de la capa GCL según el antecedente de neuritis óptica	85
Fig. 29. Diagrama de barras donde se representa la media del espesor de la GCM de casos y controles.....	86
Fig. 30. Diagrama de cajas que representa la diferencia de GCM entre el grupo caso y el grupo control.....	87
Fig. 31. Diagrama de cajas del estudio RNFL macular entre casos-contrroles.....	89
Fig. 32. Diagrama de barras del plexo vascular superficial en casos y controles.....	90
Fig. 33. Diagrama de cajas que representa el análisis del plexo vascular macular superficial	91
Fig. 34. Diagrama de barras de los parámetros anatómicos estudiados.....	103
Fig. 35. Representación del grosor coroideo macular, según EDSS.....	105
Fig. 36. Diagrama de barras de las medias basales y anuales del espesor de la capa RNFL peripapilar y del grosor coroideo a nivel macular	107

I. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1. Esclerosis múltiple:

1.1.1 Introducción y epidemiología:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, degenerativa y crónica del sistema nervioso central; de patogenia autoinmune, tiene una etiología multifactorial que engloba interacciones entre factores genéticos y ambientales.

Esta entidad es, tras los accidentes de tráfico, la principal causa de discapacidad en jóvenes; en los últimos años tanto su incidencia como su prevalencia han aumentado hasta el punto de que, en las dos últimas décadas, se ha duplicado el número de pacientes afectados. Así, la esclerosis múltiple es la enfermedad inflamatoria crónica más prevalente del sistema nervioso central¹ con 700.000 casos en Europa y 2,5 millones de casos en todo el mundo; en España, según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), la EM afecta a 47.000 personas, con 1.800 nuevos diagnósticos cada año. Esta elevada frecuencia y tendencia a producir discapacidad, unidas a su repercusión laboral negativa, las necesidades de cuidados y los costes del tratamiento, hacen de la EM una enfermedad con un alto impacto personal, social y sanitario.

Cualquier signo o síntoma clínico atribuible a una lesión del SNC puede aparecer en la EM. Los síntomas típicos en la presentación de la enfermedad incluyen desde pérdida de visión monocular debido a neuritis del nervio óptico, debilidad de las extremidades o pérdida de sensibilidad secundarias a mielitis transversa, visión doble por disfunción del tronco cerebral o ataxia debido a lesión cerebelar². Después de 10-20 años, en la mayoría de las persona afectas, suele desarrollarse un curso crónico que desemboca finalmente en una movilidad o cognición limitada; en aproximadamente un 15 % de los pacientes, la enfermedad sigue una evolución progresiva desde sus fases iniciales. Actualmente hay un amplio grupo de fármacos que modifican el curso de esta patología, reduciendo la frecuencia de los episodios transitorios relacionados con la discapacidad neurológica y limitando el número de lesiones focales en la sustancia blanca cerebral observadas con la resonancia magnética (RM)¹. Ninguna medicación previene o revierte

el deterioro progresivo neurológico, caracterizado la mayoría de las veces por alteración en la deambulación, pérdida del control vesical y un procesamiento cognitivo enlentecido.

1.1.2 Anatomía patológica:

Las primeras descripciones anatomopatológicas fueron hechas por Cruveilhier (1835) y Carswell (1838); pero es Charcot, en 1868, quien ofrece la primera descripción detallada de los aspectos clínicos y evolutivos de la enfermedad y quien acuña el concepto de esclerosis en placas, que hace referencia a los hallazgos anatomopatológicos. La EM se caracteriza por la presencia de lesiones focales en la sustancia blanca (Fig.1), en la que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización) con preservación relativa de los axones. Las lesiones suelen ser múltiples; característicamente se localizan en el tejido que circunda los ventrículos laterales y el cuarto ventrículo, tejido periacueductal, cuerpo calloso, nervio óptico, quiasma y tractos, unión yuxtacortical y la sección subpial del tronco de encéfalo. Menos frecuente podemos encontrar placas en la sustancia gris, a nivel de la corteza cerebral o de los núcleos profundos. En la médula se localizan en las columnas anteriores flanqueadas por la cisura media, centralmente en las columnas dorsales y por debajo de la piamadre³.

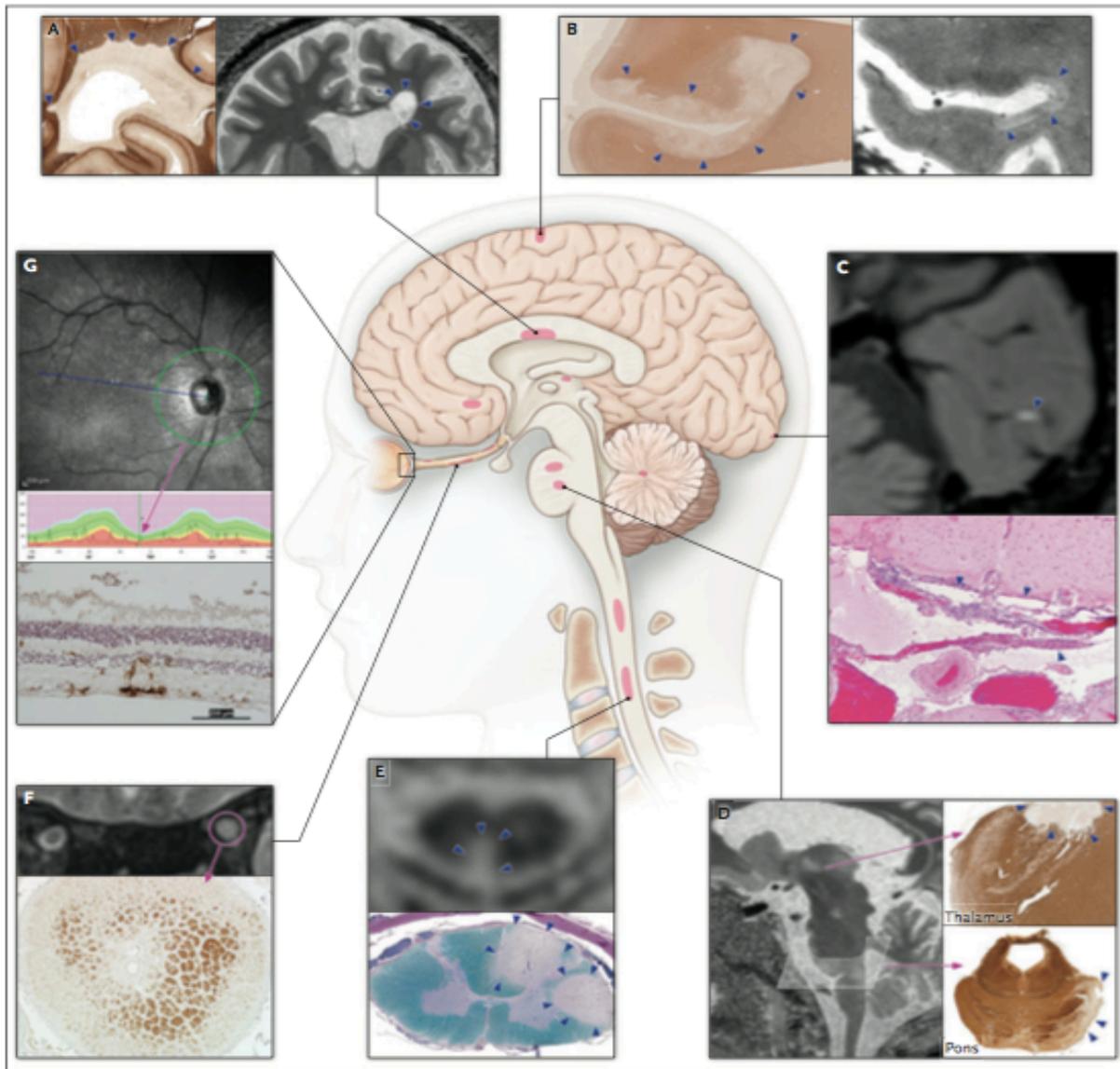


Fig. 1. Topografía de las lesiones de la EM¹. Esta imagen muestra de manera esquemática la localización de las lesiones con fotos de anatomía patológica y de RM en: sustancia blanca periventricular (A), córtex subpial (B), leptomeninges (C), tálamo y protuberancia (D), médula espinal (E), nervio óptico (F) y retina (G).

Las placas de desmielinización son de dos tipos según la fase de la enfermedad: en las lesiones agudas destaca la inflamación y en las lesiones crónicas predomina la desmielinización, la degeneración axonal y la gliosis.

La lesión aguda presenta unos bordes mal definidos con infiltrado perivascular compuesto por linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, así como restos de mielina en distintas fases de digestión³. Las lesiones iniciales, según la RM y la anatomía patológica (biopsias y autopsias), son heterogéneas⁴. Independientemente del patrón inmunológico particular de desmielinización precoz (Fig. 2), el análisis de las lesiones activas, en tiempo y espacio, sugiere un mecanismo inmunológico que depende de cada individuo⁵. La lesión

crónica muestra escasa actividad inflamatoria; en ella lo más destacable es la pérdida de oligodendrocitos y de la vaina de mielina de los axones, que en ocasiones están degenerados; se observa también gliosis con la formación de redes de prolongaciones astrocitarias³.

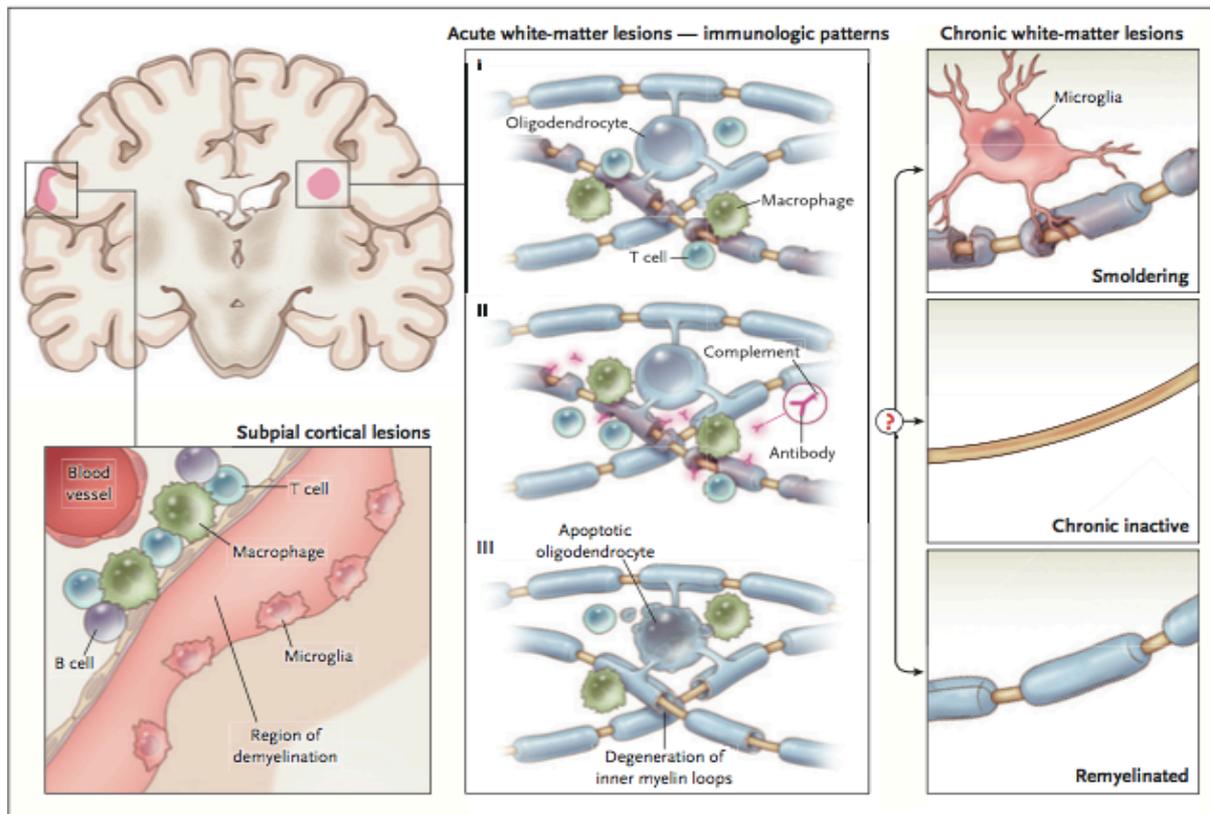


Fig. 2. Lesiones en la sustancia blanca y gris¹. La desmielinización precoz de la sustancia blanca se divide en 3 patrones diferentes. Los más frecuentes (tipo I y tipo II) muestran un fondo de mononucleares con infiltración de células T a nivel perivascular y parenquimal. El patrón II se distingue por promover el depósito de inmunoglobulinas y el depósito de complemento. En un 25% se observan lesiones activas (patrón III), con apoptosis de oligodendrocitos en la porción de mielina más cercana al axón. Esas lesiones son parecidas a las que se observa en procesos virales, tóxicos o isquémicos y son muy destructivas. Después de la fase aguda, factores poco conocidos determinan si los axones que perduran son rodeados con vainas de mielina (remielinizados), si la inflamación se resuelve sin remielinizarlos (inactividad crónica) o si la inflamación y la degeneración de la mielina persiste (latencia). Las lesiones latentes son las más comunes en la EM. Las lesiones subcorticales, las cuales se suelen observar en la EM progresiva, se caracterizan por desmielinización del córtex superficial.

1.1.3 Etiología:

La etiología de la EM es desconocida aunque se sabe que intervienen factores genéticos, étnicos, raciales y ambientales (Fig. 3). Los factores genéticos juegan un papel importante tal y como se deriva de los diferentes estudios que apoyan una herencia poligénica no mendeliana, en los que los genes que codifican el sistema del antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA) son los más estudiados. Así, en el norte de Europa,

donde la prevalencia de EM es más elevada, hay una alta frecuencia del haplotipo HLA-DRB1*15, que se ha relacionado con el género femenino y con una menor edad en el momento del diagnóstico⁶. Por el contrario, en la población maltesa, donde la prevalencia de la enfermedad es baja, el haplotipo HLA-DRB1*11 se encuentra de forma significativa, lo que sugiere su efecto protector⁷.

La influencia ambiental se ha visto relacionada con la infección de algunos virus, como el Epstein Barr (VEB), el herpes virus humano tipo 6, el virus varicela-zóster y algunos de los paramixovirus. En general se ha observado que ciertas infecciones pueden actuar como desencadenantes de este proceso neurológico. Se ha visto que la mayoría de los pacientes tienen serología positiva para el VEB y, años antes del inicio de la EM, los individuos con mayor riesgo presentan títulos de anticuerpos aumentados frente a antígenos nucleares del virus (EBNA)⁸. En el caso del herpes virus humano tipo 6, un meta-análisis demostró que existe una relación significativa con la esclerosis⁹, lo que podría suponer que juega algún tipo de papel en el desarrollo de la enfermedad. En la misma línea, varios estudios demuestran la asociación entre la infección de la varicela¹⁰, infecciones por los paramixovirus¹¹ e, incluso, la infección bacteriana por la *Chlamydia pneumoniae*¹² y el desarrollo de la enfermedad.

Otros aspectos ambientales no infecciosos que también se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad o con las recaídas de la misma son el déficit de vitamina D¹³, baja exposición solar¹⁴ o un mal patrón alimenticio¹⁵.

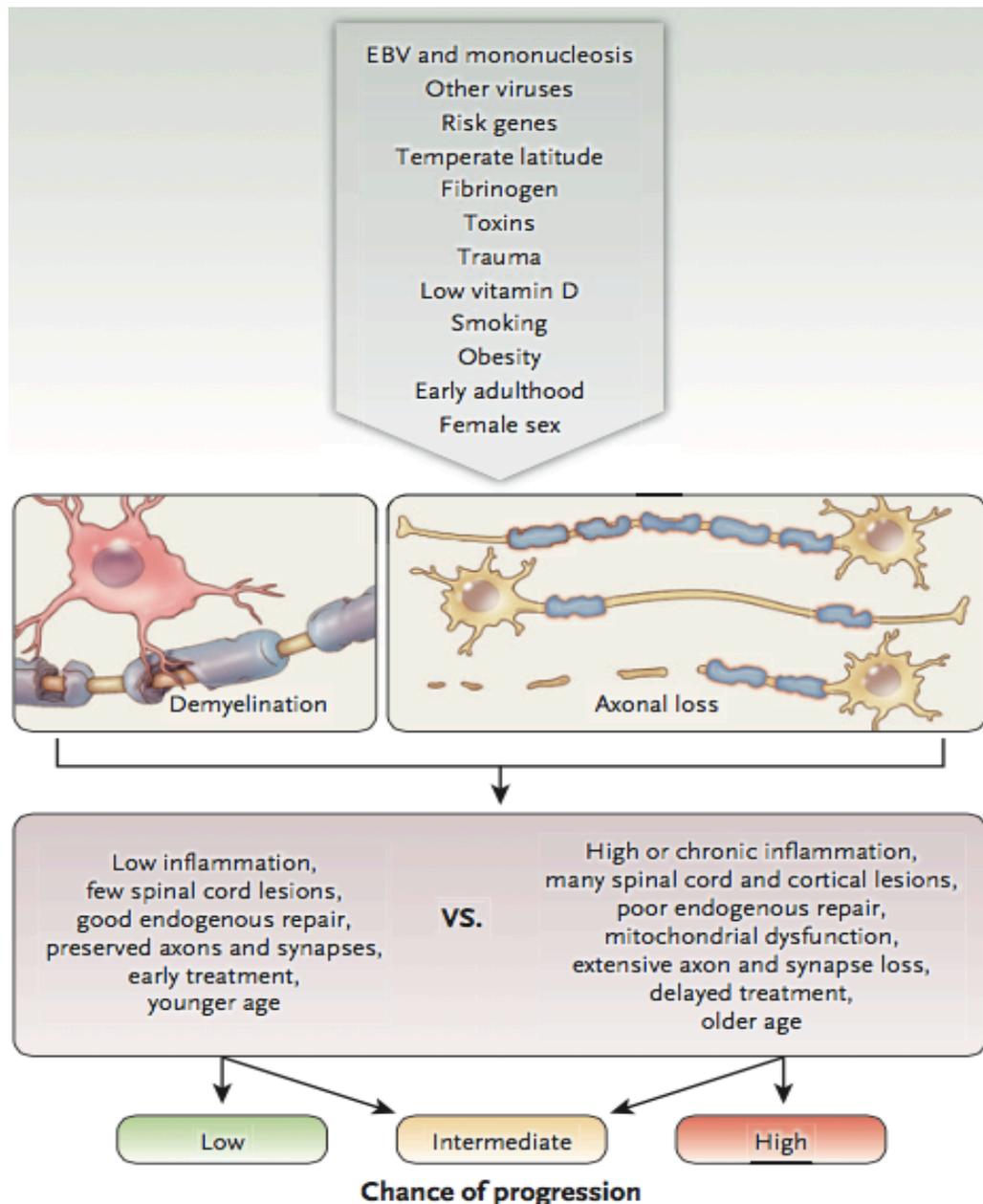


Fig. 3. Factores de riesgo, desencadenantes y modificadores del curso de la enfermedad¹.

1.1.3.1 Inmunopatogenia:

Aunque no se ha demostrado formalmente, se considera una enfermedad autoinmune. El mecanismo patogénico de la EM estaría mediado por el sistema inmunitario en el que las células T CD4+ específicas frente a antígenos de la mielina son las responsables de desencadenar la cascada inmunológica. Así, la predisposición hereditaria asociada al factor ambiental induce la aparición de células T autorreactivas en

sangre periférica y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con especificidad para determinados antígenos presentes en el SNC, entre los que destacan: la proteína básica de mielina (MBP), la proteína proteolípídica de la mielina (PLP) y la proteína mielínica de los oligodendrocitos (MOG). Tras un período de latencia de 10-20 años, estas células serán reactivadas por un proceso sistémico o local (infección viral, puerperio, etc.) mediante un mecanismo de mimetismo molecular o por estimulación a través de superantígenos virales o bacterianos. Ya reactivadas, estas células T se unen a la pared endotelial mediante la interacción de dos moléculas LFA-1 (antígeno asociado a la función leucocitaria) y VLA-4 (antígeno muy tardío) y pasan la barrera hematoencefálica (BHE) debido a la acción de enzimas del tipo de MMP-9 (metaloproteasa-9). Gracias a la actividad de quimiocinas, se reclutan otras células en el proceso inflamatorio. El linfocito T activado patrulla el SNC y encontrará una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía), que expresa en su superficie el antígeno responsable de la EM, que es desconocido, en el contexto de una molécula HLA clase II y de las moléculas coestimuladoras. Las células T autorreactivas producen citoquinas proinflamatorias (interferón- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-12) y quimiocinas, que inducen un segundo reclutamiento de células inflamatorias desde la periferia hacia el SNC. Entre los mecanismos efectores de desmielinización están los mecanismos celulares y, entre estos, destaca el ataque directo a los oligodendrocitos por los linfocitos T CD8 citotóxicos³. Por su parte las células B se diferencian en células plasmáticas y secretan anticuerpos desmielinizantes, que activan el complemento facilitando el proceso de desmielinización¹⁶.

Para explicar la reactivación de las células T se ha sugerido la presencia de un fenómeno de amplificación epitópica de forma que las células T en un inicio reconocen un antígeno, pero posteriormente van reconociendo otros epítomos antigénicos, diana de nuevas respuestas. Por otro lado, hay una disregulación en el balance entre citoquinas Th1 proinflamatorias y citoquinas Th-2 anti-inflamatorias. Se ha visto implicado también las células Th-17, las cuales se expanden gracias a la interleuquina-23 (IL-23). Una mayor respuesta llevada a cabo por los linfocitos Th-17 implica mayor inflamación e infiltración en el parénquima cerebral, con brotes y más severa¹⁷. Las células CD8 y la inmunidad humoral también participarían en las fases iniciales de la enfermedad.

Todo lo explicado es plausible para las fases iniciales de la enfermedad, pero no justifica las manifestaciones tardías ni el mantenimiento del proceso autorreactivo. Parece ser que la inmunidad innata juega un papel importante en las fases progresivas de la enfermedad, con una participación predominante de la microglía, tanto en el SNC como en la periferia. Una teoría de la fase progresiva de la enfermedad describe el modelo de neurodegeneración primaria, en el que el daño adquirido del complejo axón-glía acabaría produciendo degeneración axonal debido al pobre soporte trófico, a alteraciones metabólicas y al acúmulo de mediadores excitotóxicos resultantes del daño preexistente de los oligodendrocitos y de la pérdida de mielina. La degeneración axonal produciría una activación secundaria de la microglía. Por otra parte, el modelo de la inflamación compartimentalizada en el SNC sugiere que el mecanismo patogénico principal es la activación persistente de la microglía por citoquinas proinflamatorias encontradas en las meninges y por los folículos linfoides B meníngeos. Esta microglía activada causaría la degeneración axonal probablemente por la liberación de mediadores tóxicos (glutamato y especies reactivas del óxido nítrico). En realidad, ambos modelos pueden coexistir y la degeneración axonal desembocar con el tiempo en atrofia neuronal¹⁸.

1.1.3.2 Fisiopatología:

Se considera que la esclerosis múltiple es una enfermedad con dos aspectos bien definidos¹⁸: inflamatorio autoinmune que caracteriza los años iniciales y se manifiesta por brotes y en RM por lesiones desmielinizantes que afectan tanto a la sustancia blanca como a la gris, y un aspecto degenerativo relacionado con la producción de daño irreversible en axones y neuronas, que existe desde las primeras etapas pero que cobra relevancia tardíamente como sustrato de la fase progresiva tardía. En la primera fase, la fisiopatología es consecuencia de la desmielinización, que altera la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales³. Cuando la desmielinización es parcial hay un enlentecimiento de la conducción axonal, que produce un retraso o bloqueo de los potenciales evocados. Esta afectación puede ser reversible, mientras que si ya hay pérdida axonal es irreversible.

Aunque más adelante se detallarán las diferentes formas clínicas, un síntoma muy típico de esta desmielinización que acabamos de comentar son los fenómenos de Uthoff, debidos a la alteración en la conducción nerviosa, la cual empeora al subir la temperatura (oscurecimiento transitorio de la visión tras el ejercicio o un baño caliente)³. También aparecen los fosfenos, que son consecuencia de la descarga espontánea de los axones desmielinizados. Un síntoma característico es la sensación breve tipo descarga eléctrica que recorre la columna y a veces las piernas, brazos y torso; se trata del fenómeno de Lhermitte e indica desmielinización de los cordones posteriores medulares y se produce por el estiramiento de dicho fascículo con la flexión del cuello. Pueden existir fenómenos paroxísticos como la neuralgia del trigémino, diplopía, parestesias, dolor, ataxia y disartria, o postura tetánica de las extremidades en respuesta a estímulos táctiles o al movimiento.

La EM muestra gran variabilidad clínica y la evolución es muy variable. Las alteraciones vasculares podrían jugar un papel importante en el curso y forma de presentación de la enfermedad. Uno de los aspectos que actualmente no está del todo aclarado es si la afectación vascular puede condicionar o no el tipo de EM, su clínica y su evolución.

El diagnóstico de la EM se ha asociado a un incremento de riesgo cardiovascular a corto y a largo plazo^{19,20}. Se ha comprobado que estos pacientes presentan un 48% de probabilidad de tener hipertensión²¹ respecto a sujetos sanos. Lo mismo ocurre con enfermedades como la diabetes mellitus, que es cinco veces más frecuente en estos sujetos respecto a la población general²². Diversos estudios corroboran que los enfermos de EM presentan una mayor vulnerabilidad a presentar comorbilidades vasculares, parcialmente debidas al estado pro-inflamatorio. Estas enfermedades cardiovasculares empeoran el estado general de los pacientes y contribuyen, al mismo tiempo, a que presenten más episodios vasculares²³. Otro estudio demostró que había una mayor reactividad arterial en el árbol vascular cerebral en los pacientes de EM con mayor ralentización cognitiva, hecho que ocurre en un 70% de los pacientes, respecto a sujetos sanos o pacientes de EM sin esa ralentización cognitiva²⁴. Estudios que han demostrado una menor perfusión cerebral, indican que la menor demanda de energía a nivel

mitocondrial y astrocítico de estos pacientes no justifica completamente esta reducción²⁵. A nivel ocular, se ha estudiado si los vasos retinianos de los enfermos presentan menor concentración de oxígeno respecto a los vasos retinianos de sujetos sanos²⁶. Los resultados, aunque no eran concluyentes, indicaban que la diferencia arteriovenosa era menor en los pacientes con EM y ello podría indicar que las arterias presentan menores concentraciones de oxígeno respecto a las arteriolas de los controles, hecho que podría justificarse por la atrofia retiniana secundaria a la enfermedad²⁶. Otro estudio demostraba cambios cuantitativos en el diámetro total y en el número de vasos retinianos en pacientes con EM y sugería que dichos cambios no se justificaban por completo a la pérdida de células ganglionares²⁷. A pesar de las diferentes hipótesis que justifican el motivo por el cual hay una menor vascularización, lo que sí que se ha comprobado es que hay una menor perfusión cerebral y retiniana en los pacientes.

1.1.4 Cuadro clínico:

Una de las características de la EM es la heterogeneidad que presentan la mayoría de sus aspectos conocidos: clínicos, radiológicos, respuesta a tratamiento, etc. La enfermedad puede comenzar a cualquier edad, pero es rara antes de los 10 años (2%) y después de los 60 (10%). En el 70% de los casos la presentación es entre los 20 y 40 años, y afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los varones, en una proporción de 1,5-2/1. En edades tardías, a partir de los 45 años, la proporción se iguala. La evolución es igualmente diversa, pero la inmensa mayoría de los pacientes pueden ser catalogados en una de las categorías definidas por Lublin y col²⁸ (Fig.4).

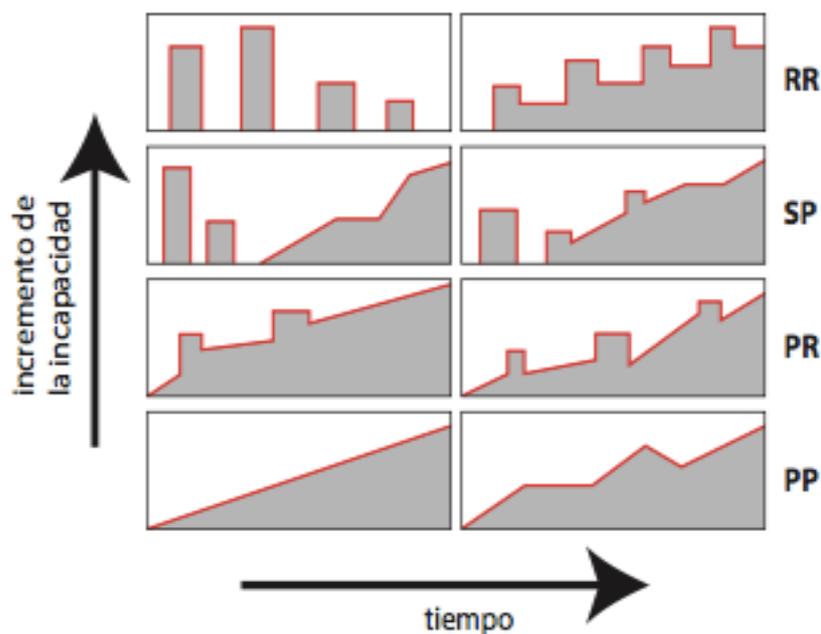


Fig. 4. *Evolución clínica de la EM²⁸*. RR= Recurrente-Remitente; SP= Secundariamente progresiva; PR = Primariamente- Recurrente; PP= Primariamente-Progresiva.

La evolución inicial más habitual es la **Recurrente-Remitente (EM-RR)**, que se da en aproximadamente un 85% de los pacientes. Se caracteriza por brotes recurrentes con recuperación completa o parcial entre los mismos y sin evidencia de progresión entre ellos. Al cabo de 15 años o más, en torno al 50 % de los pacientes con EM-RR desarrollan una fase de evolución continua de la enfermedad que se caracteriza por un deterioro neurológico lento y progresivo con o sin brotes sobreimpuestos y provoca cada vez mayor discapacidad: la EM **secundariamente progresiva (EM-SP)**. La evolución **Primariamente-Progresiva (EM-PP)** ocurre en alrededor el 10% de los enfermos, los cuales tienen un empeoramiento desde el primer síntoma, sin brotes aunque puede haber fluctuaciones y con un acúmulo progresivo de discapacidad. Suelen presentar una edad mayor (sobre los 40 años), sin predominio entre sexos. La evolución **Progresiva-Recurrente (EM-PR)** es muy infrecuente y en una revisión del 2013 llevada a cabo por The MS Phenotype Group, se ha recomendado considerarla como una forma de EM-PP con actividad de la enfermedad. En esta misma revisión del 2013 llevada a cabo por el grupo, se describió un nuevo subtipo clínico de enfermedad: el **síndrome clínico aislado (SCA o CIS)**: se trata de pacientes que debutan con una primera manifestación de enfermedad desmielinizante pero no cumplen, en ese momento, criterios de EM clínicamente definida. También se detalla el concepto de síndrome radiológico aislado (SRA o RIS) que, si bien

no se puede considerar un subtipo de enfermedad, sí puede ser predecesor de una EM. Desde hace unos años, el uso de la RM cerebral para el estudio de las diferentes enfermedades del SNC se ha extendido; esto ha provocado que con relativa frecuencia se detectan de forma casual lesiones de sustancia blanca en RM cerebral que por su distribución y morfología sugieren patología desmielinizante del tipo EM (lesiones homogéneas de forma ovoide de más de 3 mm, bien circunscritas en las zonas anatómica típicamente afectas) en pacientes sin síntomas y en ausencia de otras lesiones que puedan explicarlas. Es lo que se ha denominado SRA o RIS, descrito por Okuda y cols en 2009²⁹.

El pronóstico individual es igualmente variable; aunque un pequeño porcentaje de pacientes tiene una evolución benigna, se puede afirmar que la EM es una enfermedad grave en términos de discapacidad y reducción de esperanza de vida.

1.1.4.1 Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EM-RR):

Los pacientes con EM-RR presentan brotes intercalados con periodos de remisión; los brotes pueden resolverse con o sin secuelas. El brote es un concepto clínico definido por la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica de duración mínima de 24 horas, o bien un deterioro significativo de síntomas neurológicos preexistentes, que hubieran estado estables o ausentes durante al menos 30 días, en ausencia de fiebre o infección. La edad media de comienzo de los síntomas es alrededor de los 28 años y la relación mujer/hombre es aproximadamente 3/1.

Cualquier síntoma atribuible a lesión del SNC puede verse en la EM, aunque como se detalla en la tabla 1, algunos síntomas y síndromes son más frecuentes al inicio de la enfermedad³⁰.

Tabla 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad	
Síntomas iniciales EM	% de los pacientes
Visuales	50-53
Motores	40-45
Sensitivos	40-43
Cerebelosos	20-25
Esfinterianos	10-13
Cognitivos	5

Tabla 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad.

Las **manifestaciones oculares** al inicio de la enfermedad son bastante frecuentes:

- **Neuritis óptica (NO):** es uno de los síntomas más habituales, sobre todo en su fase inicial. Es infrecuente que afecte a los dos ojos en un mismo brote. Se caracteriza por pérdida de agudeza visual (AV) de instauración subaguda, que el paciente suele describir como “visión borrosa”; más raramente hay pérdida completa de visión. La tríada habitual es: pérdida de AV, dolor ocular ipsilateral y alteración de la visión de los colores. En la exploración se puede encontrar cualquier defecto del campo visual aunque es más característico un déficit campimétrico central o cecocentral; el fondo de ojo puede ser normal o verse un edema de papila si la placa desmielinizante está cercana a esta. En fases más tardías, la lesión residual del nervio óptico se puede manifestar como una palidez de la papila de predominio temporal o difusa (atrofia óptica). Es infrecuente que el defecto visual secundario a EM llegue a incapacitar de forma muy importante a ningún paciente, incluso en las fases más avanzadas de la enfermedad.

- **Trastornos oculomotores.** Se manifiestan clínicamente como diplopía y oscilopsia y son debidos a lesiones en el tronco del encéfalo. En la exploración es posible apreciar diferentes combinaciones de paresia de los pares III, IV y VI. También puede aparecer nistagmo. La oftalmoplejía internuclear anterior es muy característica de la EM.

Es muy común la presencia de **síntomas sensitivos**. Lo más habitual son las parestesias y las hipoestесias de la sensibilidad profunda y/o superficial con una distribución atribuible habitualmente a una topografía medular. La afectación de la sensibilidad profunda, con defectos de la sensibilidad vibratoria posicional y artrocinética, es la más frecuente. Los **síntomas motores** más típicos son la pérdida de fuerza en uno o más miembros y la espasticidad por afectación a cualquier nivel de la vía piramidal. La debilidad es la causa más frecuente de discapacidad de la EM y suele ser un síntoma casi constante en estadios avanzados de la enfermedad; suele acompañarse de aumento del tono muscular y de los reflejos osteotendinosos, presencia del signo de Babinski y, en ocasiones, ausencia de los reflejos cutáneos abdominales.

Ciertas manifestaciones de compromiso troncoencefálico, tales como disartria, disfagia o vértigo, son menos frecuentes. La neuralgia del trigémino es muy sugestiva de EM en pacientes jóvenes. El cerebelo se afecta inicialmente con menor frecuencia (20%), y es causa de disartria, inestabilidad de la marcha o incoordinación. Los trastornos de la micción se presentan en la mayoría de los pacientes en algún momento de la evolución de la EM, y son más frecuentes en las mujeres, aunque no son típicos al inicio.

1.1.4.1.1 Evolución de la EM recurrente:

En general, se estima que la tasa de brotes es de 0,5 brotes/año. Según datos de la serie canadiense de Vancouver, las mujeres presentarían una tasa de recaídas un 14 % inferior a la de los pacientes varones³¹. Se ha observado que la tasa de brotes suele disminuir a lo largo de la enfermedad y, asimismo, parece ser que la tasa de recaídas es menor en aquellos pacientes con una edad de inicio más tardía^{31,32}. El primer intervalo entre brotes se estima como promedio de 3 años en series de casos³³. El impacto de los brotes en la discapacidad es variable, aunque menos del 1% suelen presentar un brote cuyas consecuencias residuales sean severas³⁴. Alrededor del 30% de los brotes provocan un aumento clínicamente significativo de la discapacidad residual (incremento de un punto o más de la escala de discapacidad, EDSS). A pesar de la disparidad de los datos de las distintas series de casos, se ha comprobado que el impacto de los brotes sobre la discapacidad residual es mayor en pacientes jóvenes³⁵. En las formas progresivas, los brotes suelen tener poca influencia sobre la evolución de la discapacidad³⁶.

La persistencia de discapacidad residual tras el primer brote se ha correlacionado con la evolución precoz a EM-SP. Esta evolución es más rápida en pacientes que inician su enfermedad con edades más tardías³³.

1.1.4.2 Esclerosis Múltiple Primariamente – Progresiva:

La EM-PP se presenta en el 10-20% de los pacientes. Suele afectar a individuos mayores de 40 años, sin predilección en cuanto al sexo. En este tipo de EM, los síntomas neurológicos tienen una instauración insidiosa y un curso lentamente progresivo durante más de un año. El síntoma de presentación más frecuente es una paraparesia espástica progresiva (47%) y en menos ocasiones un síndrome cerebeloso o del tronco cerebral (24%)³³. Son poco frecuentes los síntomas sensitivos o la NO. El pronóstico es grave.

1.1.5 Criterios diagnósticos:

El diagnóstico de la EM es complejo, y actualmente se basa en la sospecha clínica apoyada de los resultados de pruebas paraclínicas, en las que juega un papel relevante la resonancia magnética. En el año 2011 se publicó una versión actualizada de los criterios diagnósticos de McDonald (McDonald 2010), aunque actualmente ya están vigentes los del 2017, que tuvo en cuenta las nuevas evidencias publicadas, preservando su especificidad y mejorando su sensibilidad³⁷.

En esta tesis nos hemos basado en los criterios del 2011(McDonald 2010), al seleccionar a los pacientes e iniciar este estudio antes de la publicación de los criterios de McDonald del 2017.

Tabla 2. *Sistemas funcionales de la escala EDSS y puntuación*¹⁸. Resumen y puntuación de las variables a tener en cuenta en la valoración de la discapacidad que presentan los pacientes.

Tabla 6. Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (EDSS)	
Función piramidal 0. Normal. 1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional. 2. Mínima paresia. 3. Paresia o hemiparesia moderada. Monoparesia grave. 4. Marcada paresia. Monoplejía, tetraparesia moderada. 5. Paraplejía, hemiplejía o marcada tetraparesia. 6. Tetraplejía	Función cerebelosa 0. Normal. 1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional. 2. Ataxia leve. 3. Ataxia moderada de tronco o extremidades. 4. Ataxia grave de las cuatro extremidades. 5. Incapacidad de realizar movimientos coordinados. X Desconocido o no valorable por afectación piramidal.
Función de tronco cerebral 0. Normal. 1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional. 2. Nistagmo moderado u otra afectación leve de los cuales el paciente es consciente. 3. Nistagmo intenso, paresia extraocular, afectación moderada de otro por craneal. 4. Disartría, disfagia u otra alteración marcada. 5. Anartria o incapacidad de tragar.	Función mental 0. Normal. 1. Alteración del humor (no afecta al EDSS). 2. Leve afectación en funciones superiores. 3. Moderada afectación de funciones superiores. 4. Síndrome cerebral orgánico moderado o disminución mental marcada. 5. Demencia o síndrome cerebral orgánico crónico grave.
Función sensitiva 0. Normal. 1. Disminución de la sensibilidad vibratoria leve en una o dos extremidades. 2. Disminución leve de la sensibilidad táctil o algésica o artrocinética, o moderada de la vibratoria en dos extremidades, o leve de la vibratoria en tres o cuatro extremidades. 3. Disminución moderada de la sensibilidad táctil, algésica o artrocinética, o pérdida de la sensibilidad vibratoria en 1-2 extremidades, o disminución moderada de la vibratoria en 3-4 extremidades, o disminución ligera de la tactoalgésica en 3-4 extremidades. 4. Disminución marcada de la sensibilidad táctil, algésica o pérdida de la artrocinética en 1-2 extremidades, o moderada pérdida de sensibilidad artrocinética táctil o algésica, en 3-4 extremidades. 5. Pérdida de la sensibilidad en uno o más miembros, o disminución moderada de las sensibilidades por debajo de la cabeza. 6. Sensibilidad perdida por debajo de la cabeza.	
Función visual 0. Normal. 1. Escotoma con agudeza visual mejor de 20/30 2. Agudeza visual entre 20/30 y 20/59 o escotoma importante 3. Gran escotoma o afectación moderada de campos visuales, pero con agudeza entre 20/60 y 20/99. 4. Afectación grave de campos visuales o agudeza visual entre 20/100 y 20/200, o grado 3 con agudeza del ojo mejor menor de 20/60. 5. Agudeza visual máxima menor de 20/200 o grado 4 con ojo mejor con agudeza menor de 20/60 6. Grado 5 con agudeza visual del ojo mejor menor de 20/60.	Función intestinal y vesical 1. Ligera disfunción (urgencia o retención) urinaria. 2. Moderada urgencia o retención o escasa incontinencia urinaria. 3. Frecuente incontinencia. 4. Precisa sondaje urinario. 5. Pérdida de la función vesical. 6. Pérdida de la función vesical e intestinal.

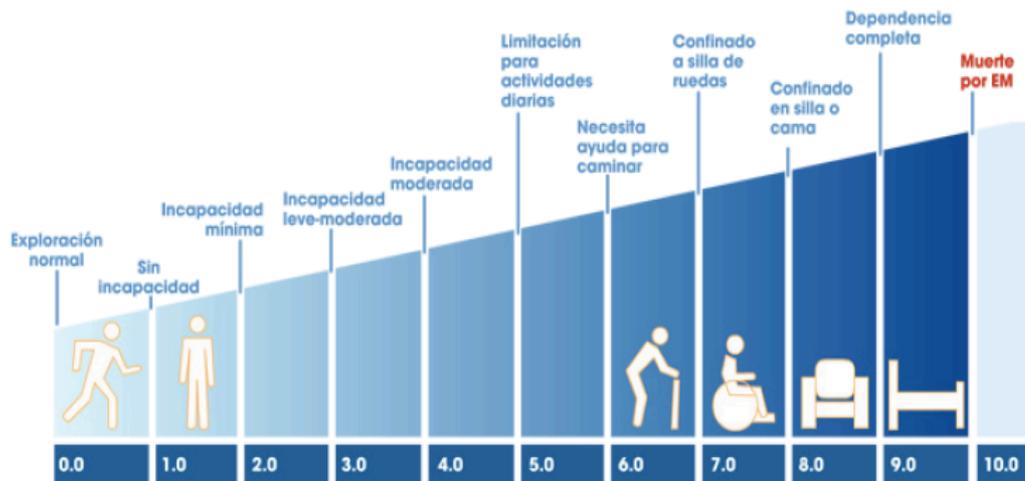


Fig. 5. Representación visual de la escala EDSS.

Fuente: www.aulamediaformación.com/cursos/Esclerosis_HTML/5/15.html

Estos criterios permiten un diagnóstico de EM más precoz, con un solo brote y así poder administrar el tratamiento inmunomodulador cuanto antes, puesto que ello está relacionado con un mejor pronóstico.

Las principales modificaciones incluían³⁸:

- Simplificación de los criterios de diseminación en tiempo (DIT) y diseminación en espacio (DIS), tanto en las formas recurrentes como en las progresivas.
- Posibilidad de establecer el diagnóstico de EM con una única RM obtenida en cualquier momento tras el inicio de los síntomas.
- Mención especial para la aplicación de los criterios en la población pediátrica, asiática y latinoamericana, enfatizando el diagnóstico diferencial con la encefalitis diseminada aguda (EDA) en el primer caso y con la neuromielitis óptica (NMO) en los dos últimos casos.

Se comprueba que en los criterios de McDonald del 2011 dan escasa importancia al análisis del LCR, aspecto que se modifica en la última actualización del 2017, donde la existencia de las bandas oligoclonales, BOC, en el LCR pueden ahora sustituir, al hacer el diagnóstico, la detección de lesiones en la columna vertebral mediante múltiples resonancias magnéticas.

1.1.5.1 Estudio del LCR:

El estudio del LCR es útil para el diagnóstico y pronóstico. Es muy rentable cuando la presentación es atípica o las lesiones en la RM son inespecíficas. Más del 90% de los pacientes presentan un incremento de la síntesis intratecal de IgG cuantitativa (aumento del índice IgG en LCR/IgG en suero y/o cualitativamente (presencia de bandas oligoclonales, BOC, IgG y/o IgM))¹⁸. La detección de BOC en LCR es un criterio diagnóstico³⁷ en la enfermedad y uno de los factores de riesgo de conversión a EM en los CIS^{39,40}. Por otro lado, las BOC de IgM, sobre todo las lípido-específicas, predicen la aparición de brotes, enfermedad más agresiva y peor evolución en la EM⁴⁰.

El recuento celular también es importante. Mientras en un sujeto sano lo habitual es encontrar hasta 5 células /mm³, en el 50% de los pacientes con EM puede estar elevado entre 5 y 50 células / mm³. En presencia de EM, las células que encontramos en el LCR son habitualmente linfocitos T CD4+ y un 10% de linfocitos activados y células plasmáticas. El 10-15% de los pacientes con EM la citología es normal⁴¹. En la EM el aumento del índice de albúmina (albúmina en LCR/ albúmina en suero), que indica que la barrera hematoencefálica está alterada⁴¹, solo se encuentra en el 20% de los pacientes⁴².

1.1.5.2 Potenciales evocados visuales (PEV):

Probablemente se trata de la prueba más determinante, junto con la resonancia magnética, para establecer un diagnóstico definitivo de EM. Es, además, muy sensible y permite detectar cambios que aún no se han expresado en forma de síntomas. En los criterios de McDonald se tienen en cuenta los PE visuales (PEV).

Al realizar los PEV, la información debe viajar del ojo hasta la corteza cerebral de la parte posterior del cráneo, donde se procesa e interpreta. La alteración más frecuente es un retraso de la conducción con prolongación de las latencias. Un retraso de tan solo 10 milisegundos en esa transmisión ya estaría indicando lesión en el nervio óptico, incluso antes de que estos sean perceptibles para el paciente o se puedan detectar en un examen neurológico. Asimismo, se puede valorar la amplitud o intensidad de la respuesta, que dependerá del número de fibras nerviosas que no están siendo funcionales. Esta prueba es una evidencia de que hay pérdida de mielina y también una manera de evaluar el efecto

de las lesiones que se observan en la resonancia magnética, ya que no todas ellas se pueden relacionar claramente con un síntoma clínico. Además, el resultado de los potenciales evocados está vinculado con el grado de discapacidad y también con el nivel de respuesta al tratamiento, de manera que tiene cierto valor pronóstico para evaluar cómo está evolucionando la EM a lo largo del tiempo.

1.1.5.3 Estudio de Neuroimagen:

1.1.5.3.1 Resonancia Magnética:

La RM cerebral es la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes en el SNC en pacientes con EM. Además de ser esencial en el diagnóstico, es un marcador pronóstico en la fase inicial tanto en relación con la frecuencia y la gravedad de futuras recurrencias clínicas como con el grado de discapacidad futura⁴³, así como a la eficacia de los tratamientos^{44,45}. Las características radiológicas de las lesiones desmielinizantes son: lesiones (típicamente múltiples, de morfología nodular y de pequeño tamaño) o placas hiperintensas en T2 y/o presencia de lesiones captantes de gadolinio.

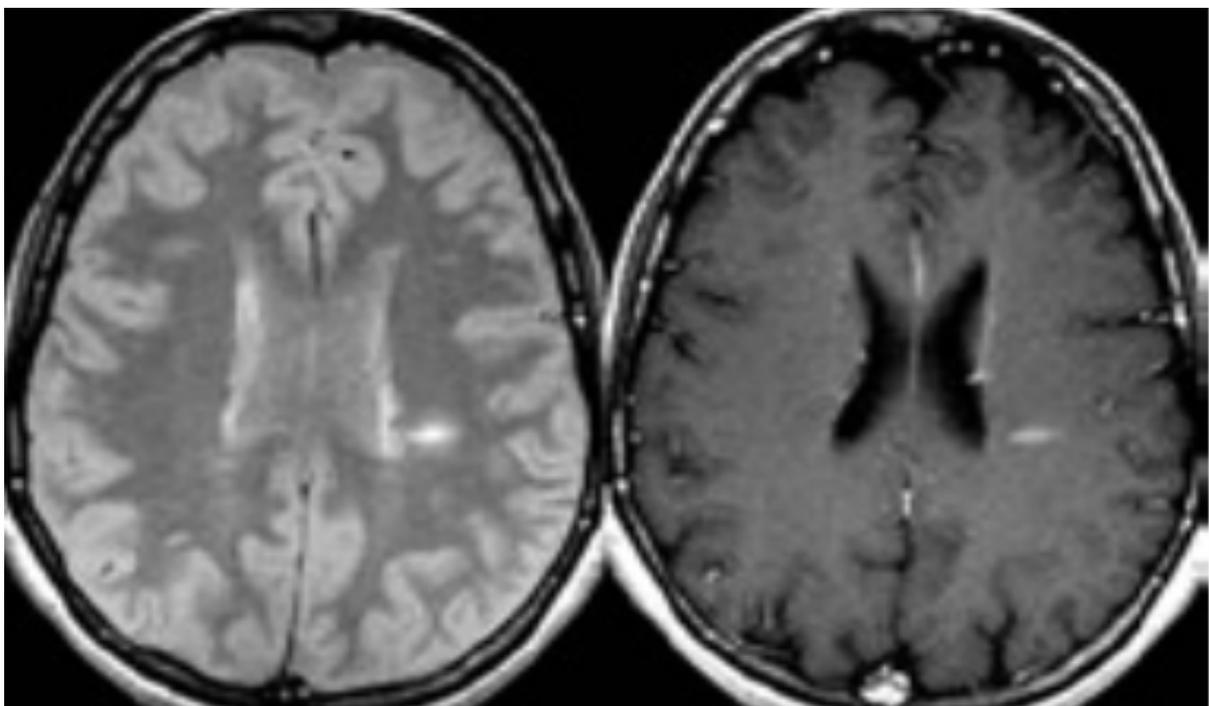


Fig. 6: RM cerebral³⁸. Secuencias ponderadas en densidad protónica (izquierda), y en T1 con contraste (derecha) en el plano transversal de un paciente con un CIS. Se aprecia la típica lesión desmielinizante de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje antero-posterior del cráneo, que además se realza con el gadolinio (conocida como "dedos de Dawson").

Las lesiones típicas de la EM tienen predisposición a situarse en determinadas zonas anatómicas, como en la sustancia blanca periventricular (sobre todo la posterior), el cuerpo calloso (preferentemente en la zona subependimaria), la sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial.

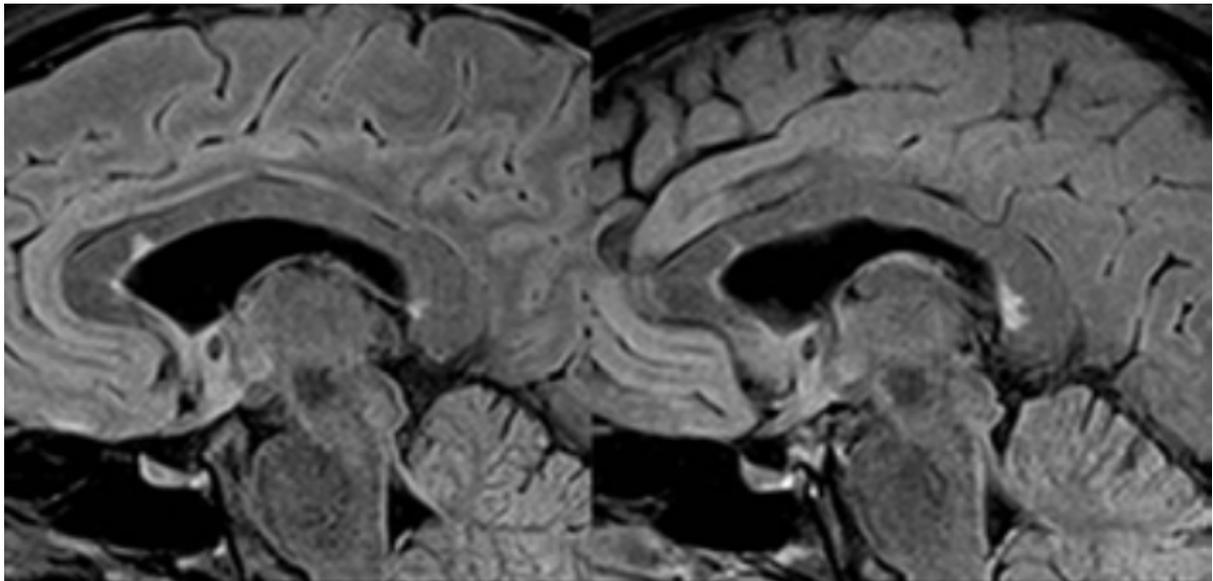


Fig. 7: RM cerebral. Secuencia fast-FLAIR en plano sagital³⁸. Se observan lesiones focales hiperintensas en la superficie subependimaria del cuerpo calloso.

A medida que progresa la enfermedad, los pacientes de EM desarrollan atrofia cerebral. El mecanismo por el cual se produce es desconocido, si bien parece claro que se produce por una pérdida axonal y miélica. También hay una disminución aproximadamente 4 veces mayor del volumen cerebral en pacientes con EM que en la población normal³⁸. El seguimiento de la enfermedad por RM-RFNL es importante, pero generalmente muestra una débil correlación con la evolución clínica. El origen de esta discrepancia conocida como disociación clínico-radiológica es multifactorial, y es un reflejo tanto de las limitaciones propias de las escalas de medición clínicas como de los parámetros de la RM convencional¹⁸. Esta disociación se hace más evidente en los pacientes con EM con mayor afectación medular.

A nivel medular, también se encuentran lesiones en aproximadamente el 90% de pacientes con la enfermedad clínicamente definida. Esta prevalencia es mucho menor en las fases iniciales de la enfermedad, especialmente las que no se inician con un síndrome

medular. Sin embargo, aún en estos pacientes, la RM detecta lesiones subclínicas en la médula espinal en el 30-40% de los casos⁴⁶.

Como se ha mencionado, la enfermedad en muchas ocasiones debuta con una NO. A pesar de que la RM orbitaria tiene una elevada sensibilidad en detectar la afección del nervio óptico en las fases agudas de una NO, esta exploración no se considera necesaria para el diagnóstico y no se realiza, a menos que existan hallazgos clínicos atípicos, en cuyo caso la RM tiene como objeto descartar procesos causales de origen no desmielinizante⁴⁷.

1.1.5.3.2 Tomografía de coherencia óptica (TCO/OCT):

La OCT es una técnica que permite obtener, de forma no invasiva y rápida, una imagen anatómica de la retina de alta resolución. Su aplicación en la EM se debe no solo a la elevada frecuencia de la afectación de la vía óptica anterior por NO, sino también a que el análisis de las variaciones de grosor de la retina permite evidenciar, de forma análoga, el proceso neurodegenerativo difuso presente en la EM⁴⁸. Su uso ha permitido analizar la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL), así como el volumen macular y la capa de células ganglionares (GCL).

El análisis de la RNFL refleja la densidad de axones no mielinizados de las células ganglionares, ya que estos suponen el 80% de su grosor mientras que el resto correspondería a astrocitos y vasos sanguíneos. El daño en la vía óptica por neuritis previas supone una disminución de RNFL peripapilar global, con mayor disminución a nivel del haz papilo-macular. Esta lesión del cuadrante temporal tiene como resultado un decremento en la función visual, reflejado en: visión de alto y bajo contraste, color, latencias y amplitudes en los potenciales evocados visuales^{48,49}. En pacientes con o sin NO previa se ha observado una disminución del espesor de la RNFL. Finalmente, el adelgazamiento de esta capa se correlaciona con la discapacidad global medida con la EDSS y especialmente con la discapacidad cognitiva^{50,51}.

Con la OCT también podemos medir el volumen macular y el grosor de las capas de la retina, lo cual muestra que, en mayor o menor medida, hay una disminución sobre todo a nivel de la capa de células ganglionares⁵². Otra de las utilidades de la OCT es

valorar la existencia de edema macular, que se ha asociado a una mayor actividad de la enfermedad⁵³, así como a cambios en la retina ocasionados por algunos tratamientos.

1.1.6 Afectación clínica medular de la EM:

La mielitis transversa aguda de la EM aparece como primera manifestación en un 40% de los casos. Suele ser parcial o incompleta y habitualmente con alteraciones de distribución asimétrica. De forma típica se desarrolla en horas a días y es puramente sensitiva con una remisión espontánea. La localización típica de las lesiones en ME por la EM es la región cervical y, en segundo lugar, la región dorsal⁵⁴⁻⁵⁸. A nivel espinal es frecuente encontrar alteraciones en la RM aunque, en los estudios realizados, la relación entre la carga lesional y la situación clínica de los pacientes ha sido modesta¹⁸. La EM es una enfermedad que afecta a todo el SNC pero, al contrario de lo que cabría esperar, existe una disociación entre la afectación cerebral y medular. El diagnóstico diferencial de una mielitis transversa incluye múltiples entidades^{18,54,55,56}, como la neuromielitis óptica (NMO). La NMO es una enfermedad inflamatoria desmielinizante idiopática que afecta de forma preferente a los nervios ópticos y a la médula espinal. Es una enfermedad que presenta un biomarcador, IgG-NMO o anti-acuaporina-4 (AQP4) y tiene un curso recurrente en forma de brotes graves de neuritis y/o mielitis transversas. Las características clínicas, radiológicas y serológicas muestran que es una entidad diferente a la EM.

1.1.7 Supervivencia:

La mediana de supervivencia estimada es de 30 años tras el inicio de la enfermedad. El inicio en forma de PP se ha asociado a una supervivencia menor, y el inicio en forma de NO se ha asociado a una supervivencia mayor. En mujeres la supervivencia es mayor que en hombres.

1.1.8 Factores clínicos de interés pronóstico:

Esta enfermedad es extraordinariamente variable en relación al pronóstico individual a corto y largo plazo³³.

- Sexo: las mujeres tienen un mejor pronóstico a largo plazo en términos de discapacidad⁵⁹.

- Edad de inicio: la EM-RR infanto-juvenil suele ser menos agresiva y tarda más años en provocar una discapacidad importante pero, a largo plazo, debido al inicio precoz, muchos pacientes alcanzarán una EM-SP o mayor puntuación en la EDSS respecto a los pacientes EM-RR con inicio más tardío⁶⁰.
- Forma clínica: la EM-PP, como se ha comentado previamente, provoca una discapacidad más rápidamente que la EM-RR⁵⁹.
- Síntoma de inicio: los pacientes que debutan con síntomas sensitivos o una NO tienen mejor pronóstico que los que presentan alteraciones motoras, cerebelosas o esfinterianas. Un inicio con síntomas polirregionales se asocia a una peor evolución en términos de discapacidad³³.
- Pronóstico temprano de la EM⁶⁰: algunas características de la evolución inicial de la EM se asocian a un peor pronóstico a largo plazo:
 - Secuelas neurológicas después del primer brote.
 - El intervalo de tiempo breve entre el primer y segundo brote o un número elevado de brotes en los 5 primeros años.
 - Rapidez en alcanzar una EDSS 3 o 4.

1.1.9 Tratamiento de la esclerosis múltiple:

1.1.9.1 Tratamiento en los brotes:

Se tratarán todos aquellos brotes que puedan dejar secuelas en el paciente, bien en forma de discapacidad o que repercutan en la calidad de vida. Los síntomas del brote son el resultado de una o varias lesiones en el SNC debido a un proceso inflamatorio. De ahí que el tratamiento del brote se base en fármacos antiinflamatorios como los corticoides, cuya dosis, aunque no está claramente establecida, suele ser metilprednisolona⁶¹ intravenosa 1 gr/día, diluida en 250 cc de suero fisiológico a pasar en 1-3 horas durante 3-5 días. La misma dosis por vía oral ha demostrado ser una alternativa igualmente válida. Tras esa terapia inicial, se puede o no continuar con prednisona vía oral en dosis decreciente.^{62,63,64} En caso de falta de respuesta a metilprednisolona se postula el uso de plasmaféresis⁶⁵.

1.1.9.2 Tratamiento para modificar la enfermedad:

1.1.9.2.1 Fármacos inmunomoduladores:

Interferón beta:

1. IFN beta 1b (Betaferón®): Proteína recombinante producida por *E.Coli* reproduce la secuencia del interferón natural con excepción de la sustitución de un aminoácido; es una proteína no glicosilada.
2. IFN beta 1a (Avonex®): Proteína recombinante, glicosilada, con secuencia idéntica al IFNb natural.
3. IFN beta 1^a (Rebif®): IFNB recombinante, glicosilado y de secuencia idéntica al natural. Dosis aprobadas subcutáneas (SC) tanto de 22 o 44 µg. Estudios a 4 años demuestran superioridad respecto el Avonex®⁶⁶.

Entre los efectos secundarios de los IFNBs destaca el llamado síndrome pseudogripal : puede ser útil asociar un antitérmico en el momento de la administración . Con los preparados SC ocurre con frecuencia eritema y prurito en la zona de la inyección y más raramente necrosis cutánea. Puede haber elevación de enzimas hepáticas, que en ocasiones obliga suspender el tratamiento. En estudios del Rebif se ha visto cierto grado de leucopenia⁶⁷. Aunque los IFNBs no tienen la neurotoxicidad del IFN alfa, la depresión grave con ideación suicida desaconseja este tratamiento. También pueden aparecer anticuerpos neutralizantes de IFNBs. Se producen por el uso prolongado de cualquier IFNB, y en menor medida con Avonex que con el Rebif. Si los títulos son altos, predicen una pobre respuesta al tratamiento.

Peginterferón beta 1^a (Plegridy®): Los efectos biológicos mediados por el peginterferón beta-1a incluyen la regulación al alza de las citocinas antiinflamatorias, la regulación a la baja de las citocinas proinflamatorias y la inhibición de la migración de los linfocitos T activados a través de la barrera hematoencefálica.

Acetato de glatirámico (Copaxone®): Se trata de una sustancia compuesta por la mezcla aleatoria de 4 aminoácidos, previamente conocida con el nombre de copolímero 1,

que se emplea en administración subcutánea a dosis de 20 mg diarios o 40 mg 3 veces por semana. Es un fármaco de eficacia clara, dentro del rango observado en los IFNBs, en cuanto a reducción de brotes; aunque su mecanismo de acción sobre las lesiones de la EM parece ser de naturaleza diferente⁶⁷ y su resultado tarda más tiempo en materializarse. En cuanto a los efectos adversos destacan: manifestaciones cutáneas semejantes a las de IFNBs, y una reacción sistémica consistente en opresión precordial, disnea y palpitaciones, que ocurre de manera impredecible en un 15% de pacientes y remite espontáneamente.

Dimetilfumarato,(DMF) BG-12 (Tecdifera®): Derivado del ácido fumárico, es un fármaco oral que tiene un mecanismo de acción doble: regula a la baja el estrés oxidativo e inhibe las citocinas proinflamatorias; se le atribuye la capacidad de reducir la respuesta de las células inflamatorias, tanto a nivel periférico como central, frente a estímulos tóxicos. Su eficacia ha sido demostrada en dos estudios de clase I en la EMRR, en los que redujo la tasa anual de brotes en un 53%, las lesiones captantes de gadolinio en un 90% y la discapacidad en el 38%. Sus efectos adversos más frecuentes son: rubefacción facial, molestias digestivas, elevación de transaminasas y linfopenia⁶⁷.

1.1.9.2.2 Fármacos inmunosupresores:

Azatioprina: inmunodepresor inespecífico análogo de la purina. Su efecto beneficioso aparece de manera diferida entre los tres y seis meses de tratamiento. Reduce el número de brotes⁶⁸. Los efectos adversos más frecuentes son: leucopenia y hepatotoxicidad reversible.

Mitoxantrona: fármaco citotóxico. Es utilizado como tratamiento de segunda línea en formas EM-RR muy activas o SP con brotes que hayan mostrado ausencia de respuesta al tratamiento estándar⁶⁷. Sus principales efectos adversos son: cardiotoxicidad, amenorrea y leucemia aguda. De ahí que su uso sea muy restringido y siempre de segunda línea.

Natalizumab (Tysabri®): Anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea a la integrina 4 leucocitaria e impide la migración de los linfocitos activados. Se administra en forma de pulsos intravenosos mensuales. Es un tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia para la EM-RR muy activa. Se usa como tratamiento de

segunda línea en pacientes que no responden al IFN o de primera línea en casos agresivos. Tras su comercialización, se advirtió de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)⁶⁹, por lo que se debe analizar la presencia de anticuerpos contra el virus JC para estratificar el riesgo individual.

Fingolimod (Gilenya®): modulador específico del receptor de esfingosin-1-fosfato (tabla 3) que al unirse a este promueve su internalización en la célula y evita la salida de linfocitos activados de los nódulos linfáticos a la circulación sanguínea. Es el primer fármaco oral aprobado para la EM: se administra mediante una cápsula diaria. Su indicación es de segunda línea, similar al natalizumab. Demostró superioridad frente al IFNB 1a y en un estudio se comprobó que era útil en la reducción del número de brotes (nivel de evidencia A)⁶⁶. Puesto que entre sus principales efectos adversos se encuentran la bradicardia y bloqueo aurículo-ventricular de primer grado en la primera dosis, se recomienda monitorización cardíaca durante la primera hora de administración. Puede provocar infecciones del tracto respiratorio inferior, reactivación del virus del herpes simple, linfopenia y elevación de enzimas hepáticas⁷⁰. Otro de sus posibles efectos secundarios es el desarrollo de edema macular entre el tercer y el cuarto mes de tratamiento.

Subtipos de receptores de esfingosina 1 fosfato: distribución y funciones celulares		
Subtipo de receptor	Distribución	Implicaciones celulares
S1P-1	Cerebro, corazón, bazo, hígado, pulmón, timo, riñón, músculo esquelético, sistema linfoide	Astroцитos: migración; incremento de la migración de las células madre neurales, Cardiomiocito: inotropismo (+). Endotelio: desarrollo embrionario de sistema vascular, ensamblaje de uniones hendidura, integridad de la barrera hemato encefálica a través de la proteína c activada. Cel B: bloqueo de su movimiento y quimiotáxis; Células T: bloqueo de su salida del nódulo linfático, quimiotáxis y maduración
S1P-2	Cerebro, corazón, bazo, hígado, pulmón, timo, riñón, músculo esquelético	Cardiomiocitos: sobrevida por isquemia y reperusión. Células epiteliales: integridad y desarrollo. Células cocleares: integridad y desarrollo. Células endoteliales de retina: angiogenesis y mantenimiento de uniones hendidura. Hepatocitos: proliferación y remodelación. Mastocitos: degranulación. Células de musculo liso de ratón: disminución de la migración inducida por el factor de crecimiento derivado de plaquetas.
S1P-3	Cerebro, corazón, bazo, hígado, pulmón, timo, riñón, testículos y músculo esquelético	Cardiomiocitos: sobrevida por isquemia y reperusión. Células dendríticas: empeoramiento de sepsis experimental, inflamación y coagulación
S1P-4	Organos linfoides y pulmón	Cel T: migración y secreción de citocinas.
S1P-5	Cerebro, piel y bazo	Cel NK: tráfico. Oligodendrocitos: sobrevida. Células progenitoras de oligodendrocitos: retracción en proceso gliales, inhibición de la migración.

Tabla 3. Subtipos de receptores de esfingosina 1 fosfato: distribución y funciones celulares⁷¹

Alemtuzumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52 de la superficie de los linfocitos T y B responsables de la inflamación, que induce una rápida y prolongada depleción de estos, mediante la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento. Se usa en la EM-RR activa. Puede haber un rash al administrarlo y también se ha relacionado con la aparición de enfermedades autoinmunes.

Anticuerpos monoclonales anti-CD20: Rituximab es un anticuerpo quimérico contra el antígeno CD20 presente principalmente en los linfocitos B. Se observó en un estudio que en pacientes EM-RR hay una reducción de brotes y una disminución de lesiones captantes de gadolinio en la RM⁶⁷. También se dispone del Ocrelizumab, que se une a un epítipo que se superpone al epítipo al que se une el rituximab; fue autorizado por la agencia europea del medicamento en enero de 2018 como un tratamiento para la EM, y es el primer medicamento aprobado para EM-PP.

Daclizumab: Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la subunidad alfa del complejo del receptor IL-2 de alta afinidad, expresado en las células T activadas, e inhibe la unión y la actividad biológica de la IL-2, que juega un papel fundamental en la respuesta autoinmune que produce la enfermedad. Un estudio (CHOICE) observó que los pacientes que recibían terapia combinada con daclizumab e IFN reducían el número de brotes.

Teriflunomida (Aubagio ®): Es el metabolito activo de la leflunomida, con actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Inhibe la síntesis de la dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH), enzima necesaria para la síntesis de pirimidinas, interfiriendo en la síntesis de DNA, necesario para la expansión clonal de los linfocitos autorreactivos; bloquea la proliferación de linfocitos T y B activados que necesitan la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse. El mecanismo exacto por el cual teriflunomida ejerce efecto terapéutico en la EM no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: Se trata de una terapia de rescate que se reserva para casos graves con falta de respuesta a las terapias farmacológicas ensayadas.

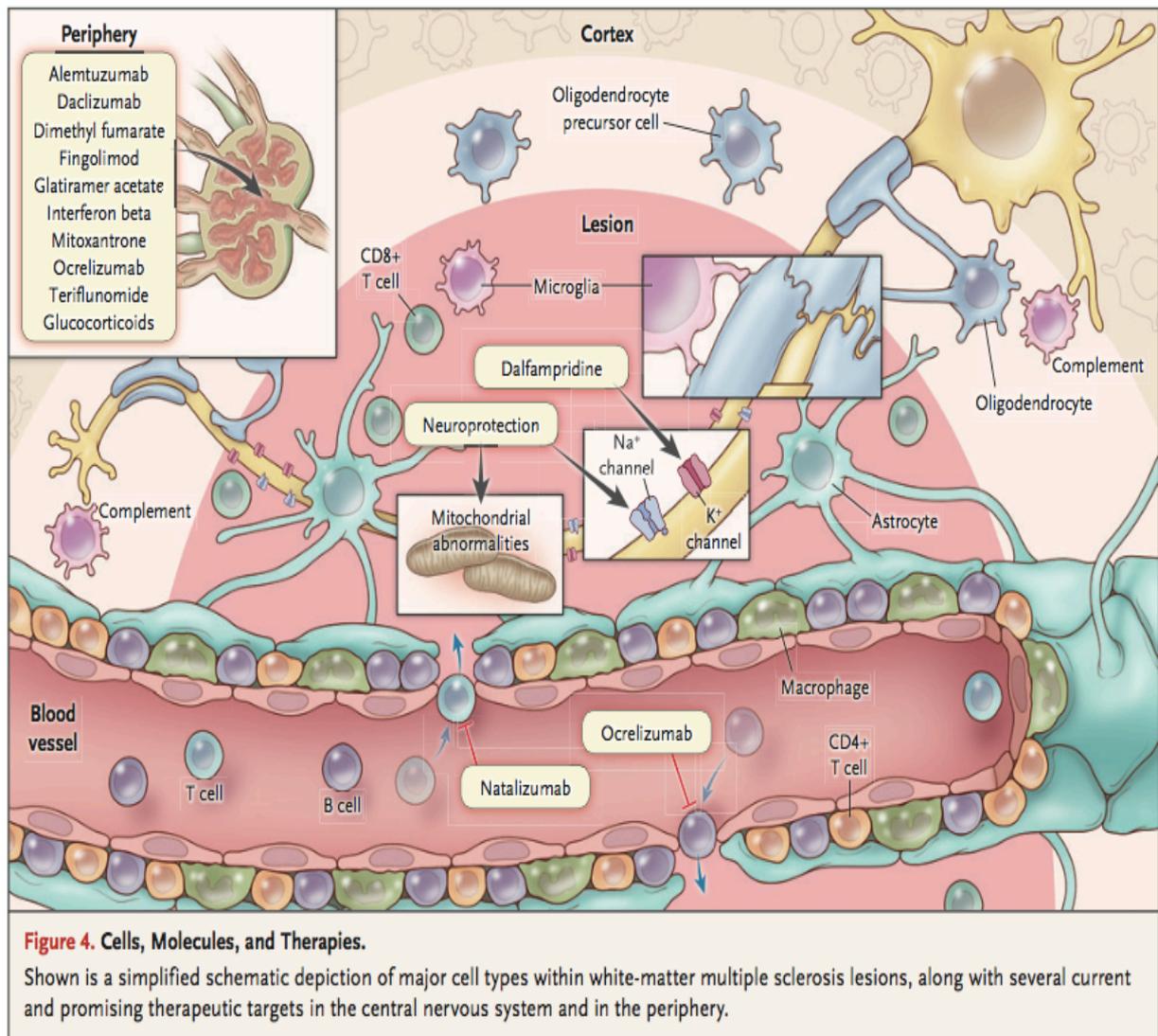


Fig. 8: Células, moléculas y terapias implicadas¹. Esquema simplificado de las células implicadas en el daño producido a nivel del SNC en la EM y las zonas de actuación de los fármacos.

1.1.9.3 Indicaciones de tratamiento según la forma clínica. Ver tabla 4.

Forma clínica	Tratamiento recomendado
Síndrome desmielinizante aislado (SDA/CIS)	IFNB 1b SC, 1a IM, 1a SC y AG
EM-RR	Inicial: IFNB 1b sc, 1a im, 1a sc y AG. Casos de inicio agresivo: fingolimod o natalizumab. Ineficacia de tratamiento inicial: fingolimod, natalizumab.
EM-SP con brotes	IFNB 1b sc, 1a im
EM-SP sin brotes	No hay evidencia de tratamiento eficaz.
EM-PP	No hay evidencia de tratamiento eficaz.

Tabla 4.

1.1.9.4 Perspectiva en el tratamiento modulador de la enfermedad:

La terapéutica de la EM está evolucionando mucho gracias al mejor conocimiento de la enfermedad que permite tanto un diagnóstico y tratamiento más tempranos como la aparición de fármacos más eficaces a medida que se profundiza en el estudio de los mecanismos de acción y respuestas terapéuticas. Asimismo, es fundamental el seguimiento de biomarcadores para los distintos aspectos de la enfermedad, ya que posibilitan ajustar el tratamiento según el perfil de cada paciente.

1.1.9.5 Tratamiento sintomático:

Los síntomas asociados a la EM como: espasticidad, ataxia, temblor, fatiga, dolor... requieren comúnmente, al margen del tratamiento de fondo de la enfermedad, otro tipo de fármacos como antiepilépticos y antidepresivos. Por otro lado, es recomendable una terapia rehabilitadora multidisciplinar adecuada al momento evolutivo.

1.2 La retina en la EM:

1.2.1 La retina y la coroides. Recuerdo anatómico:

1.2.1.1 Embriogénesis:

La placa neural, derivada del ectodermo, es el precursor embrionario del sistema nervioso, incluyendo la **retina**. En un inicio se forman unos surcos poco profundos a cada lado del cerebro anterior (surcos ópticos), que en pocos días dan lugar a las vesículas ópticas⁷². Entre la cuarta y la sexta semana las vesículas ópticas empiezan a invaginarse formando la copa óptica que queda unida al encéfalo por el tallo óptico. Esta invaginación en forma de cáliz deja una hendidura que se cerrará progresivamente, la fisura retiniana, por la que accede la arteria hialoidea, que aporta la irrigación a la retina y al cristalino en desarrollo.

La gruesa pared interna de la copa óptica (disco retiniano primitivo), dará lugar a la retina neural y se subdivide en capa interna (marginal nucleada) en contacto con la placoda del cristalino y capa nuclear externa (germinativa o proliferativa). Por otra parte, la pared externa de la copa óptica comienza a tener gránulos de pigmento melánico a partir del día 33 de desarrollo y formará posteriormente el epitelio pigmentario de la retina (EPR)⁷³. Las estructuras van creciendo y dividiéndose, sobre todo a nivel de la capa externa germinativa, desde donde se proyectan, hacia la superficie de la capa del futuro EPR, unos cilios que desaparecerán durante la séptima semana de gestación y serán reemplazados por los precursores de los segmentos externos de los fotorreceptores. Por otro lado, los axones de las células de la retina neural crecen en dirección al cerebro por medio del tallo óptico, que se convertirá en el nervio óptico⁷⁴. La diferenciación de las capas de la retina comienza cuando prácticamente han cesado las mitosis y tiene lugar entre la sexta semana y el octavo mes de desarrollo. Esta maduración se extiende desde las zonas internas en contacto con el humor vítreo (zona marginal) hacia las capas externas de la cúpula óptica, y desde el centro a la periferia⁷⁵. Las células ganglionares son las primeras células de la retina que se diferencian claramente. Los axones más proximales al polo posterior son los primeros que entran en el tallo óptico e inducen la formación del nervio óptico. El número de axones aumenta rápidamente: a las 10-12 semanas de gestación hay aproximadamente 1,9 millones de axones que aumentan hasta

3,7 millones en la semana 33. Posteriormente, la destrucción de los axones hace que el número de fibras disminuya hasta aproximadamente 1,1 millones, que establece la situación adulta a partir de las 33 semanas de gestación. La pérdida de axones es paralela a la degeneración de las células ganglionares en la retina fetal y puede estar relacionada con la segregación de sus terminaciones como laminillas discretas dentro del cuerpo geniculado lateral dorsal. A medida que los axones crecen hacia el cuerpo geniculado lateral, se produce un cruzamiento parcial en el quiasma óptico.

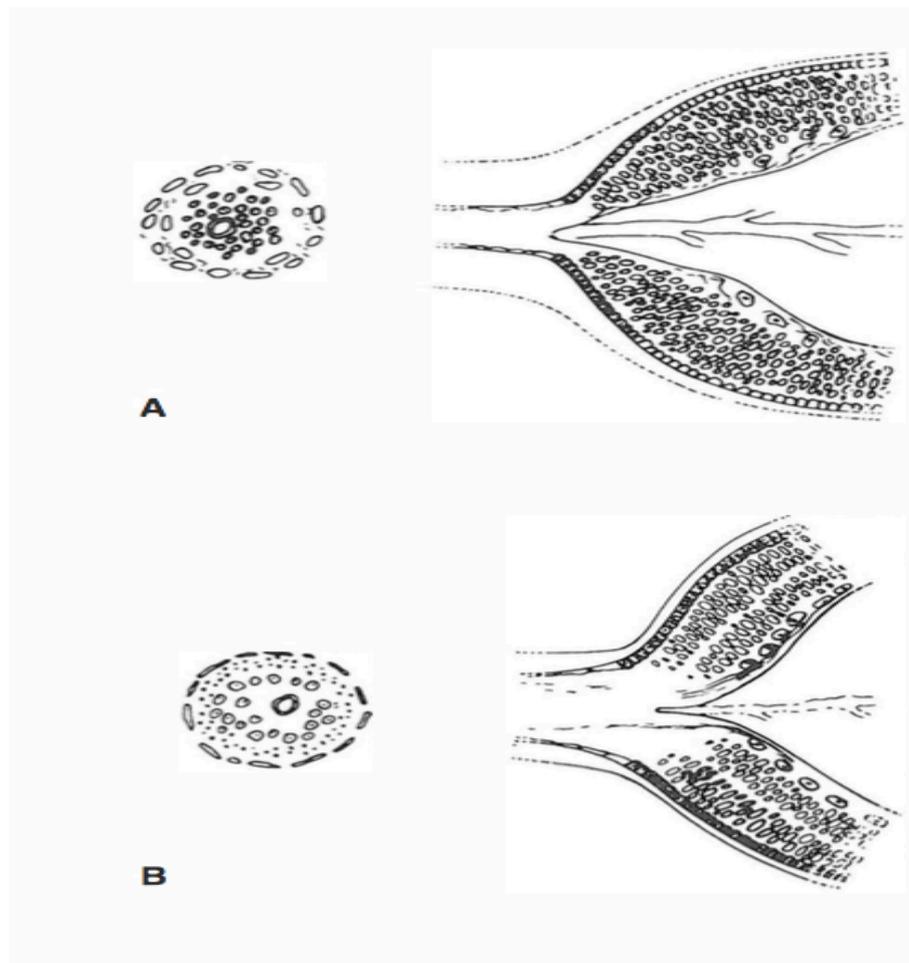


Fig. 9. Desarrollo de la retina y del nervio óptico⁷⁵.

A. Derecha: la retina neurosensorial fetal se desarrolla a partir del neuroectodermo a medida que las células ganglionares migran desde la zona primitiva externa de núcleos unidos estrechamente entre sí hasta la zona marginal interna de fibrillas. El EPR empieza a formar melanina en el polo posterior. Izquierda: Un corte transversal muestra el nervio óptico fetal con un centro de células primitivas en proceso de vacuolización a través del cual los axones de las células ganglionares crecen hacia el encéfalo. Las células de la cresta neural como el mesénquima recubren laxamente el nervio. La arteria hialoidea entra en el vítreo (quinta semana). **B.** Derecha: la migración de los núcleos da lugar a tres capas nucleares y plexiformes. Izquierda: en corte transversal del nervio óptico se muestran los axones de las células ganglionares (puntos negros) llegando a través de las células en proceso de vacuolización, primero en la periferia del nervio. Las células de la cresta neural se condensan para formar las vainas meníngeas del nervio óptico (séptima semana).

La mielinización comienza en el quiasma durante la séptima semana de gestación, progresa hacia el ojo y se detiene en la lámina cribosa aproximadamente 1 mes después del nacimiento. La mielinización habitualmente se interrumpe en la lámina cribosa.

El desarrollo de la **coroides** comienza en la región anterior del caliz óptico y avanza hacia el tallo óptico. Se asocia a la condensación de células de la cresta neural alrededor del cáliz, que se diferencia en células del estroma coroideo. En este tejido mesenquimatoso aparecen espacios sanguíneos tapizados por endotelio que confluyen en primer lugar como el vaso anular embrionario en el borde del cáliz óptico⁷⁵. Durante la cuarta y quinta semana de gestación comienza a diferenciarse a la coriocapilar. La red coriocapilar está formada por células mesodérmicas que entran en contacto con el EPR, que se está diferenciando de manera simultánea. El recubrimiento definitivo de la vasculatura coroidea comienza en el tercer mes, cuando se desarrolla la capa externa de los grandes vasos. Esta capa, principalmente venosa, recibe pequeñas ramas eferentes procedentes de la coriocapilar y se conecta con las venas vorticosas, que finalmente perforan la esclerótica vecina. Durante el cuarto mes de gestación las arterias ciliares anteriores y las posteriores largas forman el círculo arterial mayor del iris. Desde este vaso se extienden ramas recurrentes hacia el cuerpo ciliar al final del quinto mes. La anastomosis arterial con la coroides no ocurre hasta el octavo mes. En el quinto mes se desarrolla la tercera capa de arterias de tamaño medio entre la coriocapilar y la capa externa de grandes vasos.

1.2.1.2 Anatomía de la retina y la coroides:

La **retina, macroscópicamente** podemos dividirla en :

- Periférica o anterior: desde la ora serrata, adyacente a la pars plana, hasta el ecuador.
- Ecuatorial: alrededor del ecuador.
- Mácula: región central de la retina, de 5,5 mm de diámetro, que se encuentra entre las arcadas vasculares. En ella distinguimos, desde la periferia: la perifóvea, de 1,5 mm de ancho; la parafóvea, de 0,5 mm de ancho; la fóvea, de 1,5 mm de diámetro, que contiene la foveola, una pequeña depresión cóncava central de aproximadamente 0,35

mm que se encuentra a 4 mm hacia temporal y 0,8 mm inferiormente al centro del disco óptico. Fig. 10

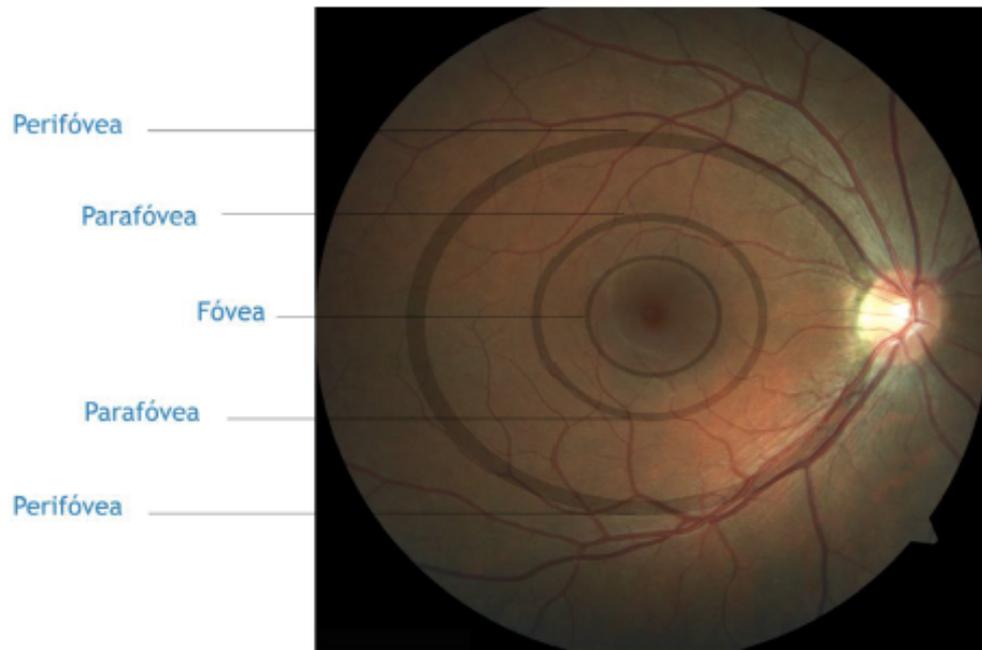


Fig. 10. Retinoscopia⁷⁵. Se muestra la mácula, también llamada polo posterior o área centralis.

Las capas de la **retina neurosensorial** son 10, distinguibles en los cortes histológicos, si realizamos un corte histológico desde la más interna (en contacto con el vítreo) a la más externa (en contacto con la coroides), encontramos :

- Membrana limitante interna (MLI)
- Capa de fibras nerviosas (CFNR o RNFL; son los axones de las células ganglionares)
- Capa de células ganglionares (GCL)
- Capa plexiforme interna (CPL)
- Capa nuclear interna (CNI)
- Capa plexiforme externa (CPE)
- Capa nuclear externa (CNE; donde encontramos el núcleo de los fotorreceptores)
- Membrana limitante externa (MLE)
- Capa de fotorreceptores: Se distingue la capa de segmentos externos de los fotorreceptores
- Epitelio pigmentario de la retina (EPR).

CAPAS	COMPONENTES
EPR	Células del epitelio pigmentario de la retina
C. Fotorreceptores	Segmentos externos de los fotorreceptores y de las células de Müller
M. Limitante externa	Segmentos internos de los fotorreceptores (conos y bastones) y parte de las células de Müller.
C. Nuclear externa	Núcleos de los conos y bastones
C. Plexiforme externa	Axones de los conos y bastones que hacen sinapsis con las dendritas de las células bipolares, de las células horizontales y con otros fotorreceptores.
C. Nuclear interna	Núcleos de las células bipolares, de Müller, células horizontales y células amacrinas.
C. Plexiforme interna	Axones de las células bipolares y amacrinas que hacen sinapsis con las dendritas de las células ganglionares.
C. Células ganglionares	Somas de las células ganglionares
C. Fibras Nerviosas	Axones de las células ganglionares.
M. Limitante interna	Membrana basal y extremos distales de las células de Müller.

Tabla 5: Esquema de las capas de la retina y los componentes celulares que forman parte de las mismas.

La **retina** es uno de los tejidos con mayor actividad metabólica del organismo, de ahí la importancia de su vascularización para el aporte de oxígeno y nutrientes. La retina más externa recibe el aporte vascular de la capa coriocapilar, un sistema capilar de las arterias coroideas que se ramifican desde las arterias ciliares. La retina interna, en cambio, está irrigada por vasos propios que son ramas de la arteria central de la retina, que a su vez es rama de la arteria oftálmica. Las arterias retinianas forman dos capas capilares: la primera de ellas, el plexo superficial, se sitúa en la capa de células

ganglionares y la capa de fibras nerviosas; la segunda red capilar, plexo profundo, se localiza en la capa nuclear interna.

La retina forma parte del SNC por lo que, de forma análoga a la barrera hematoencefálica, presenta un tipo específico de barrera: la barrera hematorretiniana (BHR). En ella distinguimos: por un lado la BHR externa, compuesta por el EPR y la membrana de Bruch, que separan la retina neural de los capilares fenestrados de la coroides y por otro lado la BHR interna, formada por uniones estrechas entre las células endoteliales de los vasos retinianos.

La **coroides**, que es una porción de la capa uveal, nutre la parte externa de la retina. El término deriva de las palabras griegas “forma” y “membrana”. Se encuentra inmediatamente por debajo del EPR. Tiene 0,25 mm de grosor por término medio y está formada por tres capas:

- La coriocapilar, que es la capa más interna.
- Una capa media de vasos pequeños, capa de Sattler.
- Una capa externa de vasos grandes, capa de Haller.

La perfusión de la coroides procede de las arterias ciliares posteriores largas y cortas y de las arterias ciliares anteriores perforantes. La sangre venosa drena a través del sistema vorticoso. El flujo sanguíneo a través de la coroides es elevado en comparación con otros tejidos. En consecuencia, el contenido de oxígeno de la sangre venosa coroidea es solo un 2-3 % menor que el de la sangre arterial.

La **coriocapilar** es una capa continua de capilares grandes (40-60 μm de diámetro) que están en un único plano por debajo del EPR. Las paredes vasculares son muy finas y contienen múltiples fenestraciones, especialmente la parte orientada hacia la retina. Los **vasos coroideos medios y externos** no están fenestrados. Estos vasos poseen lámina elástica interna y células musculares lisas en la capa media, esto hace que por ejemplo, al administrar fluoresceína, ésta difunda al llegar a la coriocapilar pero no puede escapar en los vasos coroideos medios y grandes. El grado de pigmentación de la coroides depende del número de melanocitos que contenga el estroma.

La **membrana de Bruch** es una lámina PAS-positiva que se produce por la fusión de las membranas basales del EPR y de la coriocapilar. Se extiende desde el borde de la papila óptica hasta la *ora serrata* y ultraestructuralmente consta de⁷⁵:

- Membrana basal del EPR
- Zona colágena interna
- Una banda porosa y más gruesa de fibras elásticas
- Zona colágena externa
- Membrana basal de la coriocapilar

1.3 Tomografía de coherencia óptica, OCT:

La OCT es una técnica de exploración oftalmológica moderna que se aplica para estudiar “en vivo” el segmento anterior y posterior, aunque nos centraremos en su uso para el estudio de la retina y del nervio óptico. Es una técnica de diagnóstico que permite obtener imágenes tomográficas de gran detalle. Se ha convertido en los últimos años en la prueba más utilizada en la práctica clínica habitual y sus imágenes recrean de manera fidedigna la morfología de la retina y del nervio óptico con una resolución de 5-7 μm en tiempo real. La base del funcionamiento es la evaluación de la dispersión y latencia sufridas por un haz de luz, con una longitud de onda conocida, al atravesar un tejido. Es un sistema parecido a la ecografía en el que la fuente de ultrasonidos se sustituye por una fuente luminosa. Se emite una fuente de luz con un haz de onda conocido hacia un interferómetro (Fig. 11). En su interior es dividida en dos haces, uno que es remitido hacia un espejo de referencia y otro hacia el tejido a estudio. Estos haces llegan a un punto de medición. El primer haz llega sin haberse modificado su trayectoria tras recorrer una distancia conocida, el segundo haz llega tras haber atravesado un tejido, donde la luz es retrasada y dispersada⁷⁶. Como se conoce la longitud de onda emitida por la fuente de luz, se asume que las diferencias finales entre ambos depende del tejido que atravesó el segundo haz, lo cual permite calcular la reflexión provocada por esta muestra. Este proceso es la base de cómo funcionan las OCT actuales.

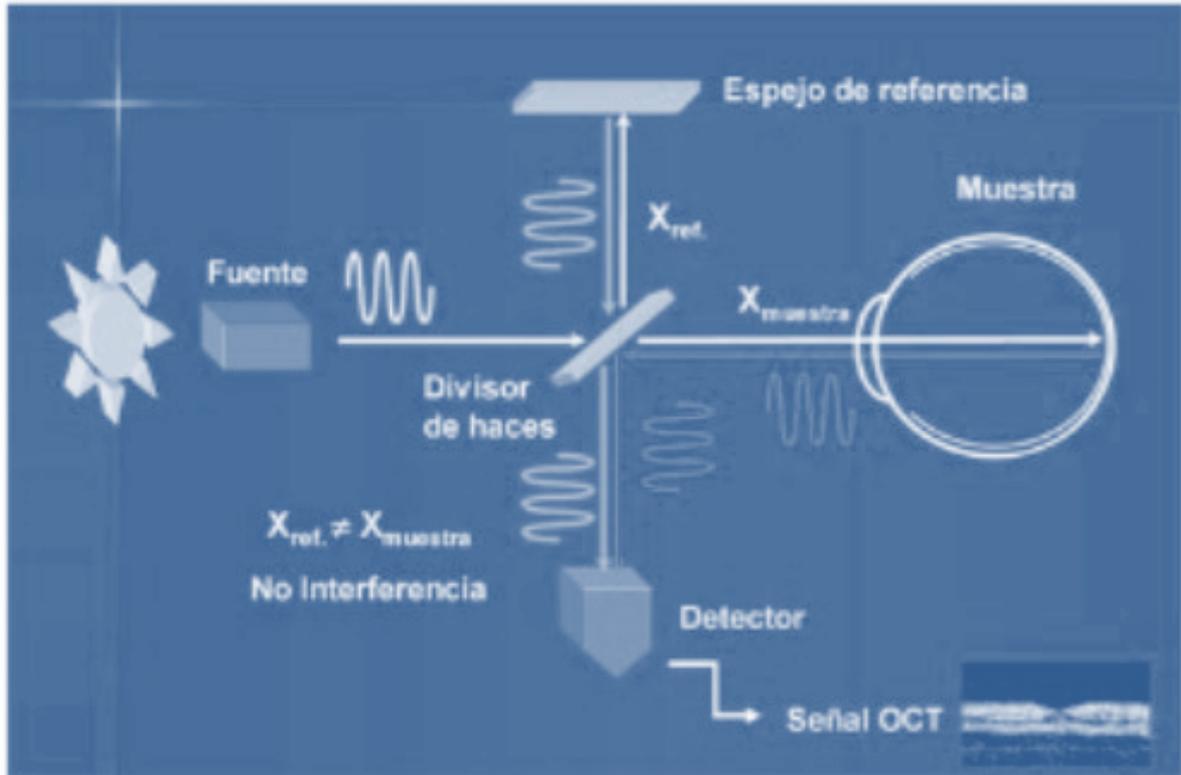


Fig. 11. **Interferómetro de Michelson.** Un divisor divide la luz de diodo en dos haces, uno a un espejo de referencia y otro a la retina. Un detector recibe y analiza la interferencia que se genera entre el reflejo recibido desde la retina y el procedente del espejo de referencia.

(Imagen extraída de Muñoz Negrete JM, Rebolledo G., Díaz Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica, 2012. Cedida por A. Martín Justicia, M. Cintrano, S. Ceballos).

Las variaciones que se producen en la onda según penetra en la profundidad de un tejido dan como resultado un registro axial (A-scan), mientras que el desplazamiento de este registro sobre una recta obtiene un registro transversal (B-scan). El desplazamiento del B-scan generará un cubo tridimensional que permitirá el estudio detallado de un punto seleccionado. La luz utilizada para la obtención de la imagen es muy importante. Actualmente se utiliza láser de femtosegundo como fuente de luz, sobre el que se realiza un barrido (*swept-source*) obteniendo fuentes de onda de espectro alrededor de una longitud de 1.050 nm y una velocidad de adquisición de imágenes de 400.000 A-scan por segundo⁷⁷. Las nuevas OCT (*Swept-Source-OCT*, SS-OCT) permiten un estudio más allá del EPR, que posibilita profundizar el estudio de la coroides. Gracias a las imágenes que obtenemos podemos realizar un análisis cuantitativo, cualitativo y topográfico en relación a la fovea.

1.3.1 OCT y esclerosis múltiple:

Una de las patologías en las que la OCT ha marcado un verdadero hito ha sido en la neuritis óptica (NO) desmielinizante y por extensión en la esclerosis múltiple. Ambas entidades están muy relacionadas ya que, como se ha comentado, un porcentaje significativo de pacientes con NO aislada desarrollará con los años una EM. Por otro lado, una parte de los pacientes diagnosticados de EM presentarán, durante el curso de la enfermedad, una NO. Esta técnica nos permite evaluar y cuantificar la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) de un modo rápido, sencillo, reproducible y no invasivo. La RNFL presenta la singularidad de estar desprovista de mielina, por lo que su estudio aporta datos del daño axonal. De ahí su trascendencia, no sólo a nivel oftalmológico, sino también como biomarcador de la enfermedad neurológica. Una de las premisas para que la OCT sea útil en el diagnóstico y seguimiento longitudinal de los pacientes es que los resultados obtenidos sean reproducibles. Esto se ha demostrado en diferentes estudios y con diferentes modelos de OCT⁷⁸.

En la fase aguda, la OCT detecta y cuantifica el edema en el caso de las papilitis y en un pequeño porcentaje de neuritis clasificadas como posteriores. Se objetiva un adelgazamiento de la RNFL (tanto del valor promedio como de los cuadrantes) en los pacientes con EM, incluso en los que no presentan NO, si bien es cierto que es más pronunciado en aquellos en los que ha habido uno o más episodios de NO⁷⁸. El adelgazamiento, al igual que en una NO monosintomática, predomina en los sectores temporales.

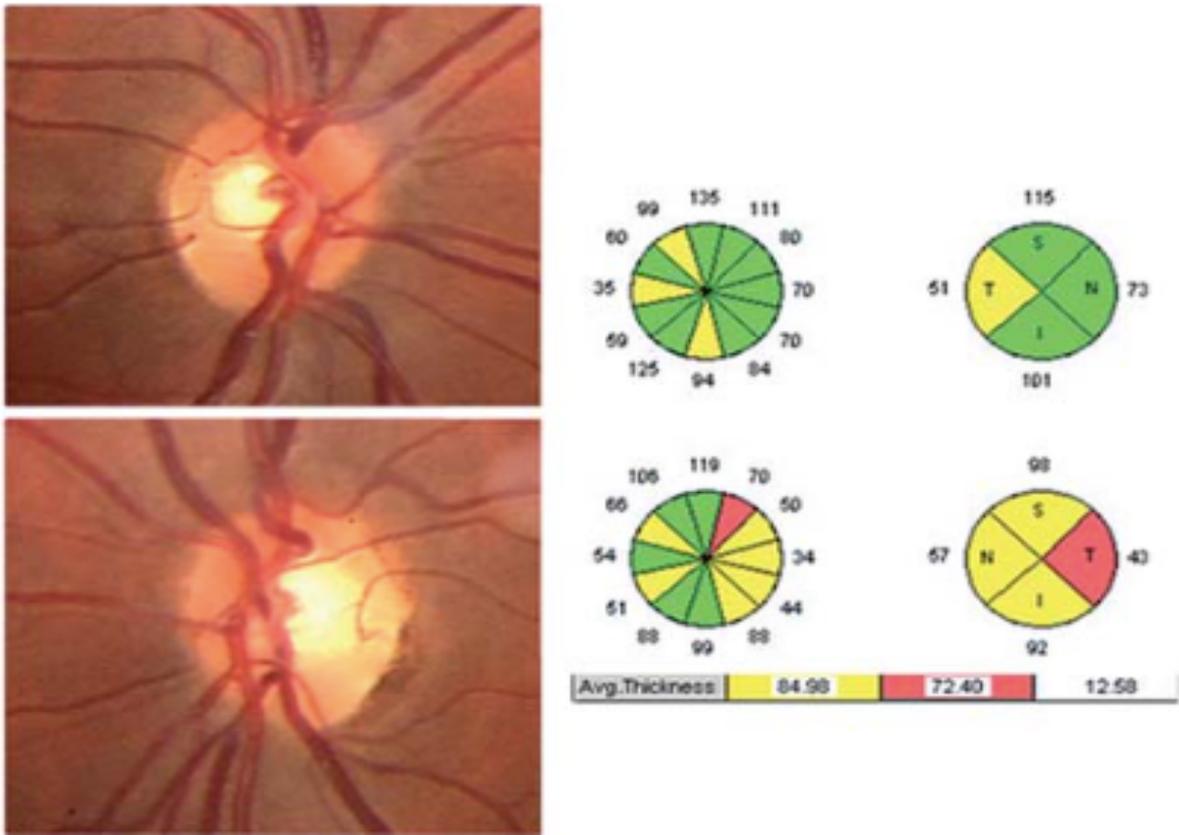


Fig. 1278. Paciente con EM e historia de NO en ojo izquierdo (OI) donde se objetiva: asimetría en la relación de la excavación respecto al diámetro del disco (E/D) y mayor palidez del anillo neuroretiniano en el OI. La OCT muestra adelgazamiento de todos los cuadrantes, más pronunciado en el cuadrante temporal en OI y daño moderado en el cuadrante temporal de ojo derecho.

La presencia en pacientes con EM de adelgazamiento del cuadrante temporal en OCT y periflebitis retiniana asocia mayor riesgo de recaídas, empeoramiento de la discapacidad neurológica y de la atrofia del SNC⁷⁹. Así mismo, el adelgazamiento es mayor si el tipo de EM es más agresivo⁷⁸.

Al igual que en el análisis de la RNFL, en la EM se ha descrito una reducción del volumen y espesor macular, más marcada en los ojos de pacientes con antecedente de NO que sin historia de NO. Por otro lado, el fingolimod puede producir edema macular⁸⁰, por lo que la monitorización periódica con OCT macular es esencial. Con la aparición de OCT de longitud de onda mayor, se ha podido estudiar el comportamiento de la coroides en la EM. Algunos estudios indican que hay una disminución en el grosor de la misma⁸¹.

El carácter no invasivo y la sencillez de la técnica hacen que la OCT sea una herramienta de trabajo muy útil para monitorizar la muerte axonal. Además se correlaciona con los índices globales de la perimetría, amplitud de los PEV y con la agudeza visual y sensibilidad al contraste⁷⁸.

1.4 Angiografía-Tomografía de coherencia óptica (A-OCT, OCT-A, Angio-OCT):

1.4.1 Análisis y procesado de la imagen por Angio-OCT:

La angiografía por tomografía de coherencia óptica, Angio-OCT, es una técnica de diagnóstico por la imagen que permite de forma no invasiva visualizar tramas microvasculares detectando el contraste de movimiento de la sangre. El fundamento de la técnica consiste en escanear repetidamente una determinada área retiniana y analizar los cambios producidos entre las imágenes. El dispositivo, por tanto, dará un valor numérico a cada región estudiada en función de la reflectividad que genera esa localización tisular. Este valor se conoce como “vóxel”, que es una estimación tridimensional de la reflectividad de un pequeño volumen de tejido. Los vóxel están sujetos a la presencia de artefactos, siendo más probable la aparición de ruido en aquellas áreas donde la señal es más débil. Por lo tanto, la técnica detectará con más fiabilidad áreas donde el cambio de reflectividad sea notable respecto a regiones donde el tejido se encuentra estático o presenta bajas velocidades de movimiento.

La imagen tiene la apariencia de un angiograma, pero procede exclusivamente de las señales generadas de forma intrínseca por el tejido. Además, al aportar información volumétrica, permite la visualización selectiva por segmentos de los diferentes plexos capilares: retiniano superficial, retiniano profundo y coriocapilar.

Para la detección del movimiento, la Angio-OCT emplea diversos sistemas de análisis de datos. La tecnología de “decorrelación de amplitud” es la más extendida, entendiéndose por decorrelación la cantidad de cambio de una imagen a la siguiente en una secuencia de repeticiones (los diferentes B-scans obtenidos por OCT). Este cambio es medido como la diferencia de la amplitud de las ondas reflejadas por el tejido tras incidir

en él luz coherente. La principal ventaja de este sistema radica en la buena visualización que ofrece del flujo tanto axial como transversal. El algoritmo SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) y sus variantes son los más empleados. Otros algoritmos se fundamentan en la varianza de la fase de las ondas de luz reflejadas. Requieren complejos métodos de corrección de fase y presentan peor cociente señal-ruido.

1.4.2 Angio-OCT en sujetos sanos:

Para una correcta interpretación de la Angio-OCT es necesario conocer el nivel o profundidad del angiograma estudiado. De forma automática, los distintos dispositivos segmentan la imagen obtenida en capas⁸².

El **plexo capilar superficial** (PCS) se encuentra en la capa de células ganglionares (CCG) y de fibras nerviosas (CFN). El espacio de 120 μ m comprendido entre la membrana limitante interna (MLI) y la capa plexiforme interna (CPI) conforma el angiograma correspondiente al PCS. El **plexo capilar profundo** (PCP) está constituido anatómicamente por dos plexos que discurren en la capa nuclear interna (CNI) y la capa plexiforme externa (CPE), y se encuentran representados de manera única en Angio-OCT en una segmentación de aproximadamente 60 μ m. El fino entramado correspondiente a la capa **coriocapilar** también puede ser evaluado con una segmentación a nivel del EPR y MB de 100-150 μ m⁸³. En todos los casos es posible realizar una segmentación manual, algo especialmente útil en ojos patológicos con desestructuración de las capas e irregularidad del perfil macular.

La foveola presenta una alta densidad de conos y segmentos externos elongados, con ausencia de vascularización. El estudio de la zona avascular foveal (ZAF) mediante esta técnica muestra un área media de 0.265mm² en el PCS y de 0.495mm² en el PCP. La densidad vascular del área parafoveal es significativamente mayor en el PCP respecto al PCS, mientras que en el área foveal la densidad es superior en el PCS.

Globalmente, existe una mayor densidad de capilares en el plexo profundo. También se ha podido constatar una relación inversa entre la edad y la densidad vascular.

Las redes capilar radial y coriocabilar peripapilares también pueden ser caracterizadas mediante Angio-OCT. Su estudio ha permitido correlacionar el grado de isquemia y de rarefacción de los vasos de la red capilar radial con la gravedad de la pérdida de agudeza visual, el deterioro de la CFN y del campo visual en patologías como la neuropatía óptica isquémica entre otras.

1.4.3 Artefactos en la Angio-OCT^{84,85}:

La identificación de los artefactos inherentes a esta técnica es esencial para una correcta interpretación de las imágenes. Atendiendo a la causa del artefacto se pueden clasificar en aquellos producidos durante la obtención de la imagen, los derivados de las características del ojo, los generados por el movimiento ocular y los artefactos del procesado y representación de las imágenes.

1.4.3.1 Baja intensidad de la señal:

Toda alteración que disminuya la transparencia de medios (catarata, leucomas corneales, hemovítreo) disminuirá la intensidad de la señal generada para la formación de la imagen. En el proceso de corrección y mejora de la señal por el dispositivo, es frecuente que aparezca mayor ruido o “nieve” en el angiograma, con la consiguiente pérdida de calidad.

1.4.3.2 Pérdida localizada de la intensidad de la señal:

Opacidades vítreas densas, agregados de células inflamatorias o restos de hemovítreo producen aberraciones de la señal reflejada de la retina dificultando su recopilación por parte del interferómetro de la OCT. El resultado es un área focal de hiporreflectividad que puede malinterpretarse como atenuación vascular.

1.4.3.3 Movimiento ocular:

Los movimientos imprevistos durante la obtención de la imagen generan un aumento de la decorrelación medida por el dispositivo a lo largo de todo el B-scan. Esta fluctuación, si supera el umbral que el aparato es capaz de corregir, genera un artefacto de movimiento que se traducirá en aparición de líneas blancas horizontales que

representa una zona de falso flujo positivo. Si el movimiento es amplio puede aparecer un artefacto “*en acolchado*”, que responde al intento de corrección de esta distorsión de la imagen. Otra alteración posible es el duplicado de vasos, al registrar incorrectamente las señales de los ejes X e Y. La mayoría de las Angio-OCT cuenta con un sistema que escanea rápidamente el área estudiada y, en caso de pérdida de fijación del paciente, es capaz de relocalizar y reposicionar la imagen de la zona afectada por el movimiento y sustituirla por la imagen correcta. Esta tecnología, conocida como “*eye tracking*”, permite, junto al desarrollo de mejoras en el *software*, minimizar este tipo de artefactos.

1.4.3.4 Artefactos de proyección:

Es uno de los artefactos más frecuentes y que mayor confusión puede generar al observador. Durante el trayecto de la señal emitida por Angio-OCT a las capas más profundas, la luz puede sufrir diversas modificaciones. Cuando incide sobre un vaso, la luz transmitida fluctúa dependiendo del flujo vascular existente en ese momento. Esto produce una decorrelación variable entre B-scans que se traduce en la visualización de vasos falsos proyectados sobre las capas más reflectivas de la retina profunda, especialmente el EPR. La reducción de este tipo de artefactos mediante el procesado de la imagen resultante supone uno de los retos más importantes para los desarrolladores de estos dispositivos.

1.4.3.5 Artefactos de segmentación:

Como se ha mencionado anteriormente, los angiogramas *en face* se crean tras una selección automática de las capas retinianas deseadas en función de los datos de reflectividad y densidad que el dispositivo detecta como normales, basándose en datos generados a partir de ojos sanos. El proceso de segmentación se puede ver alterado en retinas más finas o gruesas de lo normal, curvatura marcada del polo posterior o desestructuración de los hitos anatómicos tomados como referencia. Esto genera una mala interpretación de la ubicación de las capas retinianas, con la creación de angiogramas que revelan imágenes de tramas vasculares fusionadas, alteradas o inexistentes. La mayoría de las Angio-OCT incorporan *softwares* que permite modificar manualmente la segmentación, minimizando el impacto de este tipo de artefactos.

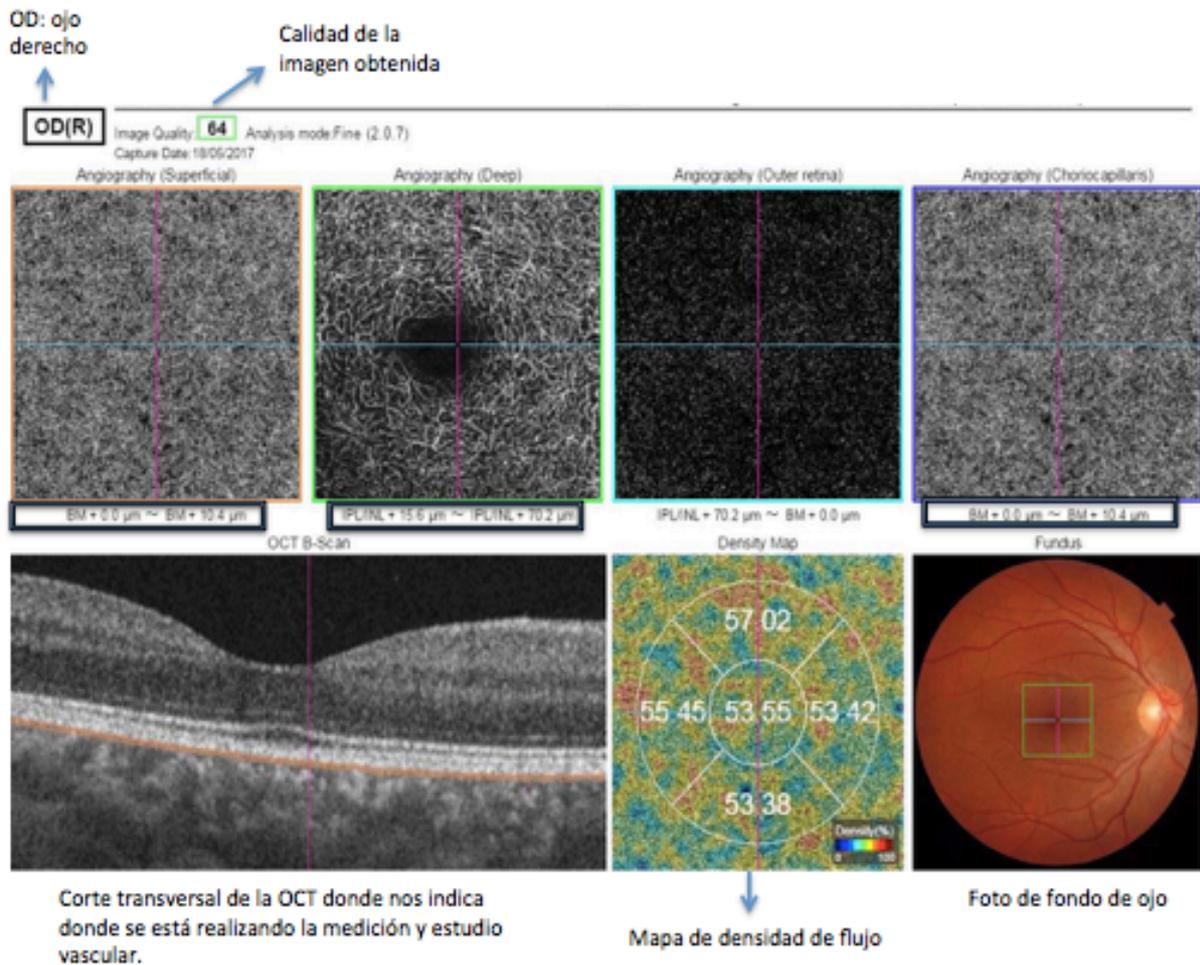


Fig. 13. Representación de un estudio de Angio-OCT. En esta imagen tenemos un resumen de una Angio-OCT a nivel del plexo coriocalpilar del ojo derecho. Podemos ver la trama vascular, la zona tomográfica donde se está realizando el estudio, el mapa de densidad vascular así como una retinografía en la que nos indica donde se ha realizado el estudio.

1.4.4 Angio-OCT en neurooftalmología:

En las patologías del nervio óptico o en aquellas enfermedades donde hay una afectación del nervio, como en el caso de la EM, puede ser útil estudiar la vascularización de la cabeza del nervio óptico, que podría relacionarse con la afectación de la capa de fibras nerviosas, y la vascularización macular que asimismo, lo haría con la capa de células ganglionares⁸⁶. Estudios en sujetos normales muestran una red capilar peripapilar menos visible en el cuadrante temporal⁸⁷, así como los ojos con atrofia del nervio óptico

presentaron mayor disminución vascular allí donde había más atrofia^{88,89}. Wang et al.⁹⁰ publicaron el primer estudio de EM y Angio-OCT *swept source* dónde estudiaron la perfusión de la cabeza del nervio óptico mediante un índice de flujo calculado con un algoritmo a partir de los datos de la Angio-OCT. Observaron que existía una atenuación significativa del flujo de perfusión de la cabeza del nervio óptico en los pacientes con EM y neuritis respecto a los sujetos sanos y a pacientes con EM sin NO. En el análisis parafoveal, no se detectaron diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes. Otro estudio⁹¹ concluye que la NO no causa sólo daño estructural retiniano sino que también hay una disminución de la perfusión que se mantiene aunque se produzca una recuperación de la función visual.

Actualmente la mayoría de las Angio-OCT presentan *softwares* propios con medidas cuantitativas de la densidad vascular en la zona macular. Esto permite una buena reproductibilidad de la prueba. Sin embargo, aún no se dispone de *softwares* que cuantifiquen la densidad vascular a nivel papilar debido a la dificultad que entraña a consecuencia de la anatomía papilar y la variabilidad de la misma. Para poder realizar un análisis cuantitativo de la densidad vascular peripapilar, se deben crear algoritmos propios no estandarizados y tener en cuenta el artefacto que puede ocasionar la existencia de las ramas de la arteria y la vena central de la retina que atraviesan esta área, puesto que presentan variaciones anatómicas en su grosor y recorrido que imposibilitan comparar la densidad vascular peripapilar entre diferentes sujetos.

1.5 Justificación del estudio:

La esclerosis múltiple, como el resto de enfermedades neurodegenerativas, conduce con el tiempo a una discapacidad clínica que se valora, en la práctica, mediante métodos de cuantificación como la EDSS. Es fundamental contar con biomarcadores objetivos de los cambios patológicos del SNC que preceden a la progresión de la discapacidad. En la detección de estos cambios, la RMN constituye la prueba “príncipe” pero, como las lesiones desmielinizantes no abarcan todo el fenómeno patogénico de la EM, se están desarrollando técnicas que permitan detectar y monitorizar la pérdida de volumen cerebral.

En este contexto, la exploración neurooftalmológica puede desempeñar un importante papel en el seguimiento de la EM: algunos autores ya han puesto de manifiesto la relación entre la atrofia de capas internas de la retina detectable mediante OCT con el grado de discapacidad y evolución de la enfermedad.

Puesto que la retina es una ventana al SNC, los estudios que encuentran una disminución de la perfusión cerebral en la EM podrían refrendarse con los hallazgos en Angio-OCT en estos pacientes, y estos últimos constituir un biomarcador adicional al aportado por la OCT.

II. HIPÓTESIS

2. Hipótesis:

La hipótesis de la presente tesis doctoral se basa en la utilidad en la práctica clínica del análisis de los distintos biomarcadores que indican progresión en la Esclerosis Múltiple.

Se pretende dilucidar si los **cambios microvasculares retinianos y del grosor coroideo** se **correlacionan** con el **grado de discapacidad y progresión de la enfermedad** y, en caso positivo, si su estudio puede aportar información adicional al del grosor de las capas internas de la retina.

III. OBJETIVOS

3. Objetivos del estudio:

Objetivo principal:

Estudiar si existen cambios vasculares en pacientes con esclerosis múltiple respecto a controles sanos, analizando los hallazgos de OCT y Angio-OCT (grosor coroideo y densidad vascular retiniana a nivel macular).

Objetivos secundarios:

- Analizar si existen diferencias vasculares basales (grosor coroideo y plexos vasculares) según el grado de discapacidad medido mediante la escala EDSS.
- Estudiar si los cambios a nivel vascular (grosor coroideo y plexos vasculares) en estas estructuras se correlacionan con las diferencias de espesor de las capas de fibras nerviosas y células ganglionares.
- Investigar si se producen, a lo largo de un año, cambios vasculares (grosor coroideo y plexos vasculares) así como cambios de espesor de las capas de fibras nerviosas y células ganglionares retinianas, en pacientes con esclerosis múltiple.
- Comparar el grosor coroideo y la densidad vascular retiniana a nivel macular entre pacientes con EM con antecedente de neuritis óptica y pacientes con EM que no hayan presentado neuritis óptica.
- Estudiar la función visual de los pacientes con EM y comprobar si varía dependiendo del tipo de esclerosis múltiple o el grado de discapacidad.

IV. METODOLOGÍA

4. Metodología:

4.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional prospectivo longitudinal a un año de una muestra de pacientes con esclerosis múltiple de evolución remitente-recurrente y evolución primariamente progresiva comparándola con una muestra de sujetos sanos.

4.2 Ámbito y población del estudio:

El estudio se ha realizado en pacientes con EM diagnosticados y atendidos en la unidad de enfermedades desmielinizantes de un hospital terciario de Valencia: la Unidad de Esclerosis Múltiple del servicio de Neurología del Hospital Clínico de Valencia.

Los pacientes atendidos en esta unidad acuden remitidos desde urgencias hospitalarias, centros de salud o mediante interconsultas de otras unidades del servicio de neurología u otras especialidades del propio hospital o del centro de especialidades del departamento de salud Clínico - Malvarrosa. Dado que se trata de una unidad de referencia, recibe un porcentaje de pacientes que son derivados desde otros departamentos de salud de la Comunidad Valenciana.

Estos pacientes están integrados en una base de datos informatizada de EM (GEM) donde se recogen, de forma prospectiva, los datos clínicos derivados de las visitas ambulatorias realizadas.

El servicio de Oftalmología del Hospital Clínico colabora estrechamente con la Unidad de EM llevando a cabo, de modo sistemático, valoraciones oftalmológicas de estos pacientes con la finalidad de detectar cualquier cambio en su función visual y analizar posibles alteraciones retinianas o papilares derivadas de su enfermedad o de los fármacos utilizados para la misma.

El estudio se ha realizado basándonos en los estándares éticos de la Declaración de Helsinki y en las guías de la buena práctica clínica y ha sido aprobado por el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico (INCLIVA) (Anexo 1).

Los datos se han recogido de forma informatizada, respetando la confidencialidad de los mismos marcada por la ley. Todos los participantes del estudio fueron informados del proyecto de investigación por el investigador principal verbalmente y mediante consentimiento informado escrito, el cual fue firmado y fechado por el paciente y el investigador principal el primer día de la visita. Anexo 2 y 3.

4.3 Criterios de inclusión:

Grupo Caso/Pacientes:

- Pacientes que cumplen criterios de Esclerosis Múltiple según los criterios diagnósticos de McDonald revisados de 2010 para EM. Se incluyen formas EM remitente recurrente (EM-RR) y formas de EM primariamente progresivas (EM-PP).
- Los pacientes deben ser mayores de edad.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
- Agudeza visual mínima de 0,1.

Grupo control:

- Sujetos sanos mayores de edad.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
- Agudeza visual mínima de 0,1.

4.4 Criterios de exclusión:

- Haber presentado un brote de neuritis óptica en los 6 meses previos al inicio del estudio o durante el mismo.
- Haber tomado corticoides orales o endovenosos en los 30 días previos al estudio oftalmológico.
- Dificultad para acudir a las pruebas: inicial basal y al año.

- Dificultad para colaborar con el escáner de la Angio-OCT.
- Presentar otra enfermedad neurológica: Alzheimer, Parkinson, Epilepsia, o antecedente de ACV, tumor o traumatismo craneoencefálico.
- Presentar hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus o cualquier enfermedad vascular sistémica.
- Presentar comorbilidades oculares:
 - Ametropía de > 6 D.
 - Longitud axial ocular < 22 mm o > 25 mm.
 - Opacidad de medios importante que no permita realizar la exploración.
 - Tensión ocular > 20 mmHg.
 - AV de alto contraste menor de 20/200 en cada ojo.
 - Antecedente de traumatismo o cirugía ocular.
 - Alteración estructural congénita o adquirida de la retina o el nervio óptico.
 - Antecedente de neuropatía óptica diferente a neuritis desmielinizante, incluido glaucoma.
 - Antecedente de cualquier neuritis óptica durante el año del estudio.
 - Antecedente de patología oftalmológica vascular o inflamatoria.

4.5 Período y modo de inclusión:

Durante un periodo de 20 meses (desde el 1 de enero de 2016 al 1 de septiembre de 2017) se seleccionó a los pacientes derivados del servicio de neurología que cumplieran los criterios de inclusión y no los de exclusión. Durante el mismo periodo se reclutó a los controles: sujetos sanos que aceptaron libremente participar en el estudio y que fueron preseleccionados pareados por edad y sexo al grupo de EM.

- Los pacientes eran remitidos por el servicio de neurología a nuestra consulta de oftalmología.

- Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y firmaban el consentimiento informado del estudio se les daba, en un plazo inferior a un mes desde el reclutamiento, una visita en la que se les realizaba el estudio oftalmológico basal, idéntico al que se estaba efectuando en los controles.
- A todos los pacientes y controles se les practicaba un segundo estudio oftalmológico al año (con una variabilidad de un mes) del estudio basal.
- Las exploraciones oftalmológicas, tanto de casos como de controles, se completaron intentando que fueran durante la misma franja horaria: entre las 13 y las 17 h. (con una variabilidad máxima de dos horas entre la toma de las imágenes basales y la toma de las imágenes anuales).

4.6 Procedimiento en la visita oftalmológica:

4.6.1 Confirmación de estudio:

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión de neurología eran derivados al servicio de oftalmología para valorar si cumplían los criterios del estudio. Se anotaba fecha de la consulta y se confirmaba que cumplían los criterios para participar. Se explicaba el estudio y se recogía el consentimiento informado.

4.6.2 Recogida de datos de las historias clínicas:

Se obtenían de forma retrospectiva los siguientes datos:

- Datos demográficos: fecha de nacimiento, edad y género.
- Antecedentes patológicos de interés y tratamientos actuales.
-
- Datos clínicos neurológicos incluidos en la base de datos GEM:
 - Forma clínica de EM (EM-RR o EM-PP).
 - Tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la inclusión en el estudio.
 - Presencia o ausencia de neuritis óptica a lo largo de la enfermedad.
 - Número de brotes.

- EDSS
 - Número de tratamientos recibidos y tratamiento actual.
- En la visita anual se volvía a actualizar el apartado de antecedentes patológicos sistémicos y datos neurológicos.

4.7 Participantes del estudio:

En la **primera fase del estudio o estudio basal**, se incluyeron **198 ojos** de 99 participantes, de los cuales: **104 ojos-caso** correspondientes a 52 pacientes con EM y **94 ojos -control** correspondientes a 47 sujetos sanos del grupo control.

De cada participante se estudiaron ambos ojos, y cada ojo se consideró como una unidad de análisis u objeto de estudio independiente. Por ello, en adelante, emplearemos el término paciente y ojo indistintamente, ya que nos referimos a cada ojo de manera individual.

Había pacientes en los que, si bien se podían estudiar las variables anatómicas (GCL o RNFL), la presencia de artefactos o la baja calidad de las capturas obtenidas en Angio-OCT no permitían analizar las variables vasculares. Ello hará que, para cada parámetro a analizar, el número de pacientes incluidos, la “N”, se vaya modificando. Así mismo, para minimizar el posible impacto de la variación circadiana de los parámetros vasculares y del grosor coroideo, se desestimaron los datos obtenidos en el análisis de estas capas cuando existía gran variabilidad horaria (> 2 horas) entre la toma de las imágenes entre el estudio basal y el anual.

Los **pacientes** a su vez se dividían en varios **subgrupos**:

- Según el **tipo** de esclerosis múltiple: EM-RR, EM-PP.
- Presencia o ausencia de antecedente de **neuritis**.
- **Tiempo de evolución** de la enfermedad: Alto (por encima o igual a 120 meses, 10 años) o bajo (por debajo de 120 meses; 10 años, percentil 75).
- **Escala de discapacidad**: leve o moderada-severa. Leve: EDSS ≤ 3; moderada-severa: EDSS >3. Estos dos grupos se definieron dependiendo del grado de discapacidad inicial y se mantuvieron cerrados durante todo el estudio

longitudinal. Por otro lado, se distribuyó a los pacientes en otros dos subgrupos según hubiesen empeorado o no en la escala de discapacidad durante el estudio longitudinal.

Los **parámetros a analizar** de cada ojo por separado eran:

1. Agudeza visual contando el número de letras que el paciente era capaz de ver (alto contraste, AC, contraste reducido al 2,5% y contraste reducido al 1,25%).

2. Parámetros anatómicos:

- **RNFL papilar (RNFL no):** Se obtenía del *software* una representación de las diferentes posiciones y calculábamos su media: Superior, SUP; inferior, INF; Nasal, NAS; Temporal, TEMP.

- **Capa de células ganglionares, GCL,** en las distintas posiciones del área macular y obteníamos la media. Las posiciones obtenidas por el *software* eran: supero-temporal, ST; superior, S; supero-nasal, NS; ínfero-nasal, IN, inferior, I; ínfero-temporal, IT y calculábamos la media del conjunto, que es lo que finalmente se tuvo en cuenta.

- **Grosor coroideo macular, GCM:** en las distintas posiciones de la imagen obtenida, es decir, 6 valores y se calculaba la media de los valores. El grosor coroideo es un parámetro anatómico, pero a su vez, es una capa que está muy vascularizada, por lo que sus resultados se interpretarán como un parámetro vascular más.

- **RNFL maculares (RNFL mac)** en las distintas posiciones obtenidas en el análisis de la capa de fibra a nivel macular, cuya rejilla se colocaba manualmente por la investigadora principal. Obteníamos con dicha representación, 6 valores. Con estos datos se calculaba la media.

3. Parámetros vasculares: Se apuntaba la densidad vascular que por sectores y por plexos ofrecía el *software*.

- **Capa del plexo superficial:** Porción superior, inferior, nasal, temporal, centro y calculábamos la media. Se realizó el estudio estadístico con los resultados de la Angio-OCT de 6x6 mm, aunque se realizó también el estudio de 3x3 mm. Se escogió el de **6x6 mm** para el estudio estadístico porque podíamos obtener un análisis más extenso, tal y como se muestra en la figura 14.
- **Capa del plexo profundo:** Porción superior, inferior, nasal, temporal, centro y se obtenía la media. Se calculó con la Angio-OCT de 6x6 mm.
- **Capa coriocalilar:** Porción superior, inferior, nasal, temporal, centro y obteníamos la media. Se calculó con los datos de la Angio-OCT de 6x6 mm.

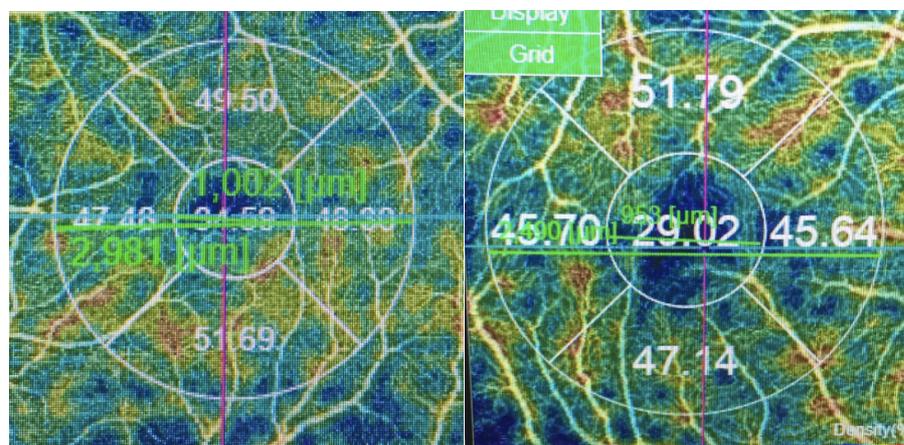


Fig. 14. Resultado de la densidad vascular de dos Angio-OCT maculares, izquierda: 6x6 mm y la de la derecha: 3x3mm. En la Angio-OCT de 6x6 mm, el sector estudiado mide 2981 micras (3 mm aproximadamente), siendo la zona del centro de 1002 micras. En la Angio-OCT de 3x3 mm, el centro mide 953 micras y el total mide 2490 micras (aproximadamente 2,5 mm).

En la **segunda fase del estudio, el estudio anual**, dispusimos del grupo control formado por 40 sujetos sanos (**80 ojos**) y un grupo caso de 34 pacientes con EM (**68 ojos**).

Pérdidas de sujetos al año del estudio:

La pérdida de los 7 controles fue debido a:

- 4 participantes no quisieron/pudieron participar de nuevo en el estudio del año.
- 3 participantes no cumplían criterios de inclusión al año de realizar el estudio por mayor opacidad de medios.

La pérdida de 18 pacientes con EM fue debido a :

- 7 pacientes no pudieron acudir de nuevo a realizar las pruebas.
- 11 pacientes no cumplían los criterios para poder seguir el estudio al cumplir criterios de exclusión:
 - 5 pacientes presentaron incapacidad para realizar la Angio-OCT.
 - 2 presentaron neuritis los 6 meses previos.
 - 2 pacientes habían requerido la toma de corticoides el mes previo a la prueba
 - 2 pacientes presentaron mayor opacidad de medios.

4.8 Exploración oftalmológica:

4.8.1 Agudeza visual:

Para determinar la AV, se graduó al participante con la refracción para lejos y se le presentaron tres test (optotipos). El participante debía llevar la graduación correcta y actualizada para obtener la mejor agudeza visual posible.

- **Autorrefractómetro:** Determinación de la refracción de cada ojo por separado de cada participante mediante un autorrefractómetro modelo KR-8900 (Grupo Topcon, Tokyo, Japón).

- **AV de alto contraste:** Se realizó con el optotipo *The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (EDTRS): se determinó la AV de alto contraste para cada ojo por separado colocando a 4 metros de distancia una carta número 3 de Agudeza Visual Logarítmica EDTRS revisada de la serie 2000 (Precision Vision, La Salle & Illinois, USA). Se iban señalando todas las letras por orden de filas (de la superior a la inferior), es decir de mayor a menor tamaño, y se anotaban el número de letras que decía correctamente.

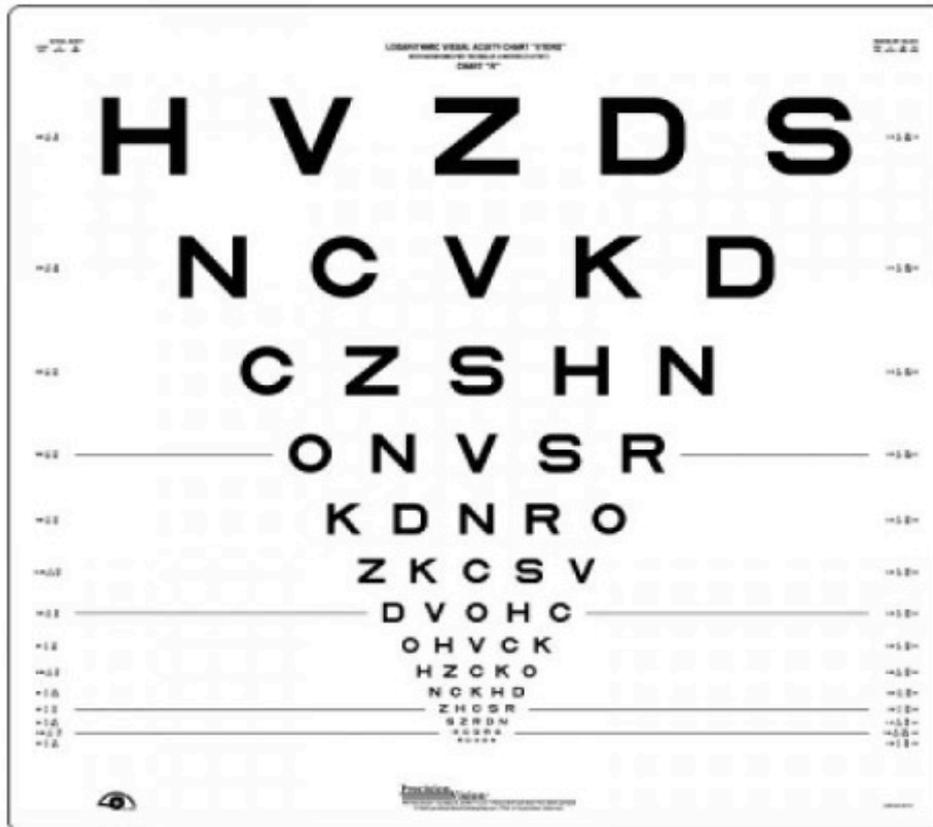


Fig. 15 Lámina ETDRS (AV de alto contraste)

- **AV de bajo contraste:** En cada paciente, se determinó la AV de bajo contraste de cada ojo por separado. Se realizó con el optotipos Sloan, con retroiluminación, colocados a 2 metros de distancia. Se mostraban sucesivamente dos láminas: la 2161 (2,5% de contraste) y 2160 (1,25% de contraste) (Precision Vision, Illiois, USA). Se apuntaba el número de letras que el participante veía, señaladas una a una, por orden de filas, de mayor a menor tamaño.

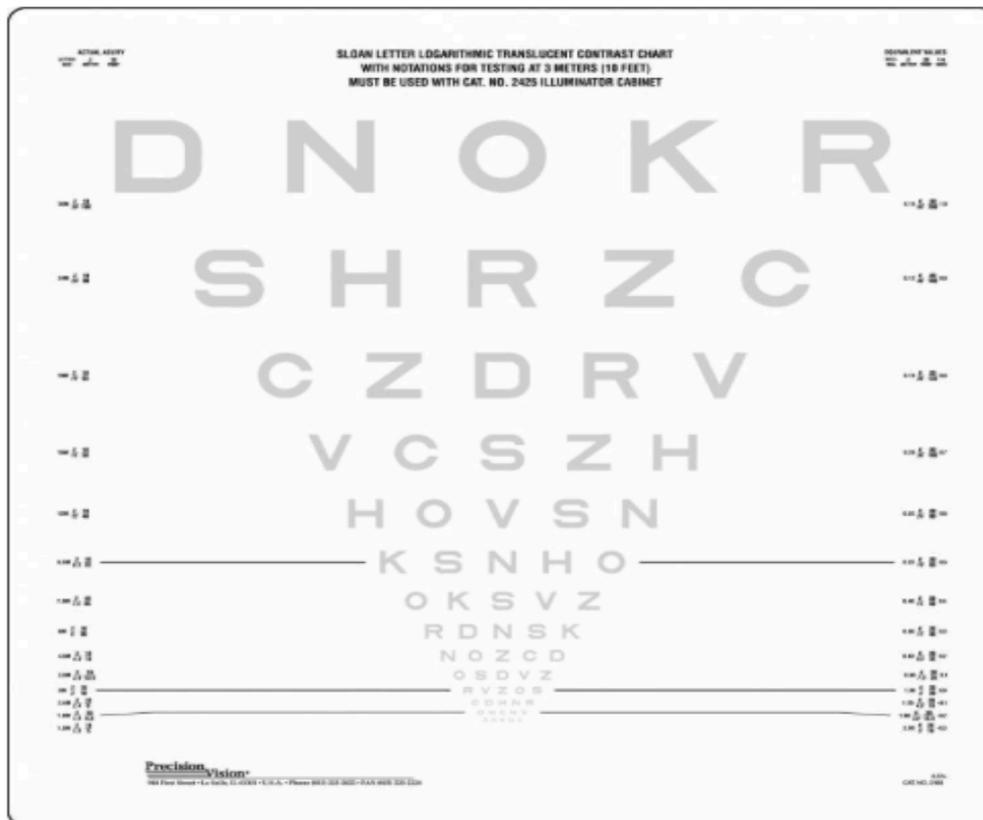


Fig. 16. *Optotipo Sloan, de bajo contraste, de 2,5% de contraste*

4.8.2 Exploración oftalmológica:

La exploración oftalmológica la realizaba siempre el investigador principal para evitar la variabilidad interobservador.

Constaba de:

- **Tonómetro Goldman** incorporado en la lámpara de hendidura SL-2G: Se tomaba la presión intraocular.
- **Biometría óptica:** Se utilizó el IOLMaster® 500 de ZEISS. Se obtenía la longitud axial de cada ojo.
- Exploración biomicroscópica con la **lámpara de hendidura SL-2G** (Topcon®, Japón): Se valoraba el estado del polo anterior y del polo posterior. La exploración del polo posterior se realizaba bajo midriasis farmacológica tras la instilación en el saco conjuntival inferior de una gota de Tropicamida (Colircusí Tropicamida, colirio en solución 10 mg/ml, de Laboratorios Alcon Cusí S.A., El Masnou, Barcelona, España)
- Tras esta exploración se realizaba la toma de imágenes de OCT y Angio-OCT.

4.9 Adquisición y procesamiento de las imágenes de Angio-OCT y OCT:

La obtención de las imágenes de OCT y Angio-OCT se realizó con la plataforma DRI OCT Triton-Swept Source OCT-Angiográfica (Topcon®, Tokyo, Japón), que utiliza como procesador de las imágenes el algoritmo OCTARA™. La toma de imágenes la realizaron la investigadora principal y dos investigadores colaboradores. Se realizó tras entrenamiento y siempre enfocando la fovea central. Todas las imágenes tenían que tener una calidad superior a 60, siendo el máximo de 100.



Fig. 17 Angio-OCT Triton (Topcon®, Japón)

Como características técnicas, cabe destacar que esta plataforma utiliza una longitud de onda de 1 μm y realiza 100.000 A-scan por segundo. Presenta un sistema llamado SMARTtrack, que se utiliza para corregir los artefactos de adquisición producidos por los movimientos involuntarios o parpadeos del ojo. El procesador de la imagen OCTARA detecta los cambios de señal del flujo vascular al realizar los B-scan en la misma posición.

El/La participante del estudio colocaba la frente y el mentón en la zona pertinente para ello y se le tomaban las siguientes imágenes de cada ojo:

- OCT macular y papilar mediante un cubo de 9x12 mm
- Angio-OCT de 6x6 y 3x3 mm a nivel macular .

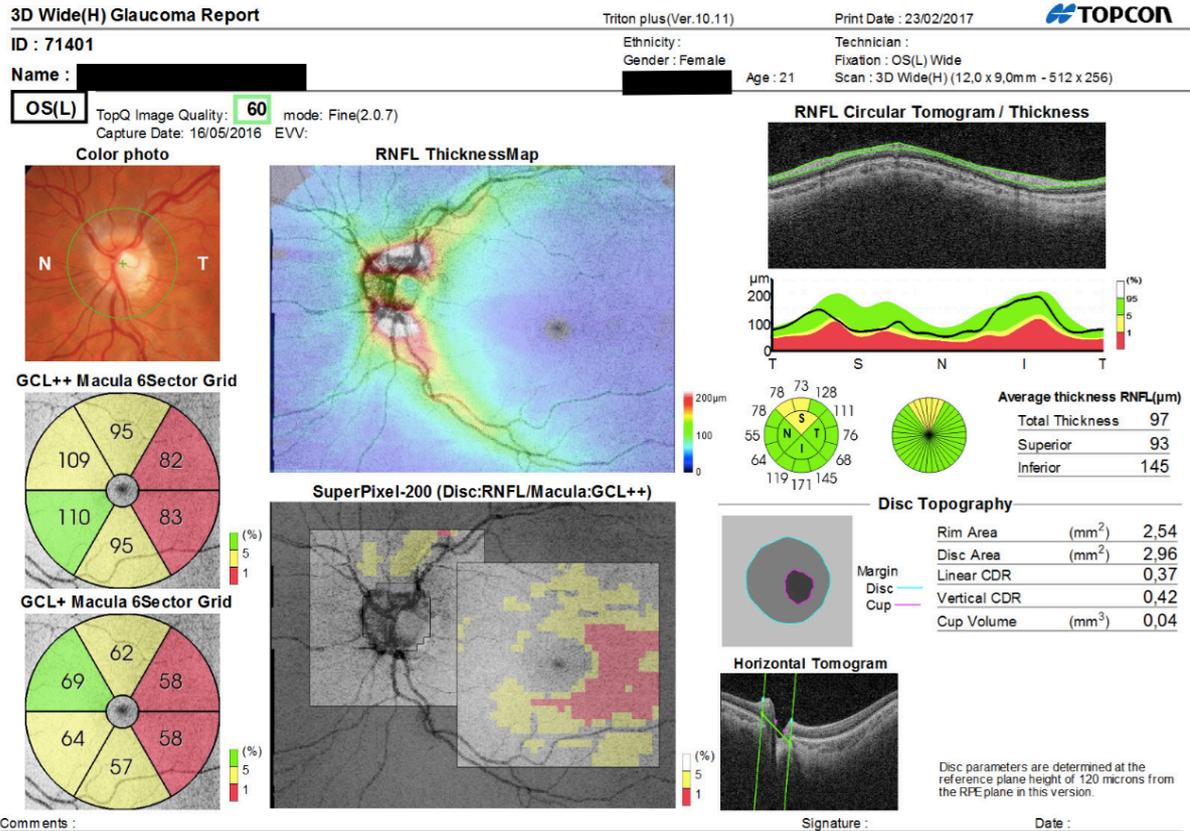


Fig. 18. OCT del ojo izquierdo, OS e OI, de 12 x 9 mm. En este informe se detalla el tamaño papilar, el grosor de la RNFL, el valor de la capa de células ganglionares (GCL+) y la capa de fibra ganglionares + RNFL (GCL++). La calidad de la imagen es de 60.

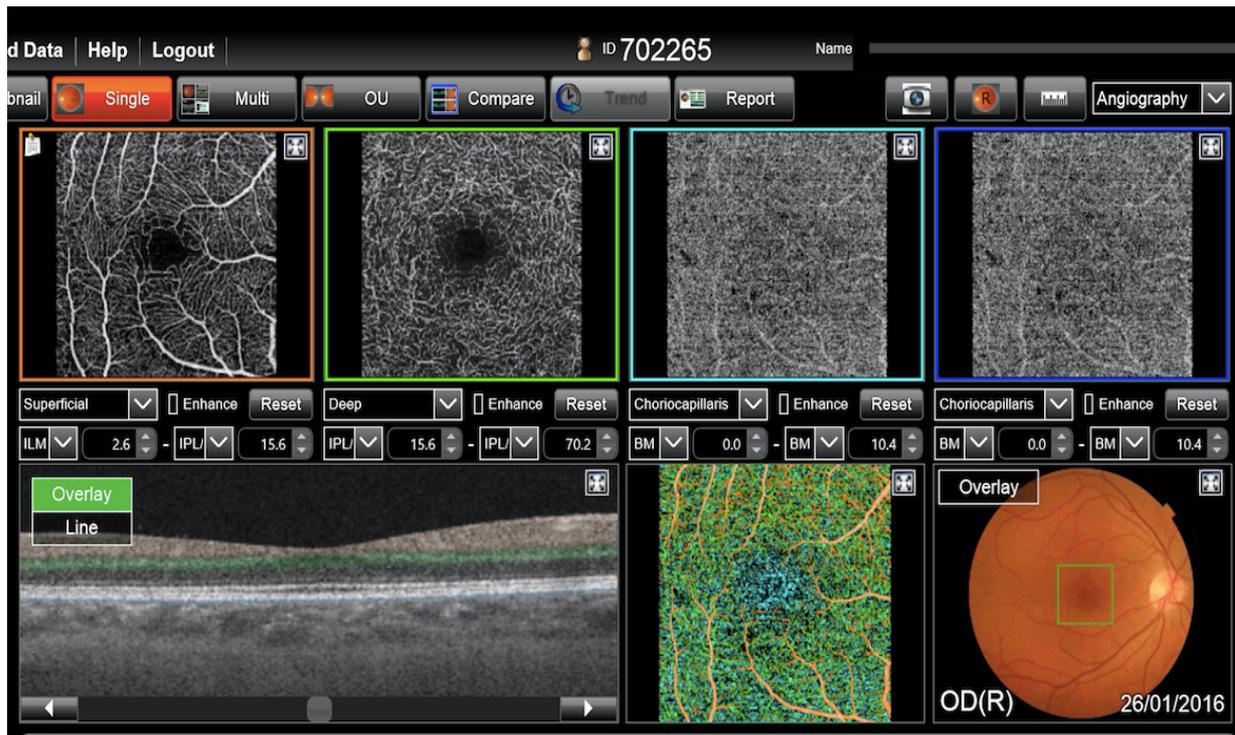


Fig. 19. Angio-OCT del ojo derecho, OD. En esta Angio-OCT se está estudiando el plexo superficial vascular a nivel macular del OD de una paciente. El corte que se está analizando está comprendido entre la MLI y la CPI. El corte tomográfico también nos muestra en color verde la capa que se está analizando. Con una sola toma de imagen podemos estudiar los tres plexos, obtenemos un corte de SS-OCT y una fotografía del fondo de ojo, centrado en la fovea.

Para la valoración de las imágenes siempre se debía comprobar la calidad de la imagen, siempre mayor de 60 (máximo 100), centrada a nivel foveal y la ausencia de artefactos. En el caso de no ser válida, se repetía el procedimiento siempre que fuera posible.

Al ser ojos sin patología, la segmentación era realizada directamente por el software de la plataforma y no hubo que modificar esta segmentación manualmente en ningún caso.

4.10 Análisis de la imagen:

Tras la toma de las imágenes, se analizaban las siguientes capas de la imagen SS-OCT:

- Capa de fibras nerviosas a nivel papilar: Se obtenían los valores medios de los 4 sectores de la papila. (Fig. 20)
- Grosor macular total.
- Capa de células ganglionares a nivel macular.
- Capa de fibras nerviosas a nivel macular: se colocaba manualmente la gradilla directamente sobre la fovea y se obtenían los valores.
- Grosor coroideo: lo calculaba directamente la plataforma.

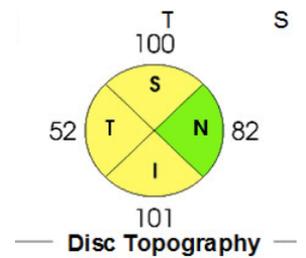


Fig. 20. Disc Topography

Para el análisis de las imágenes de la Angio-OCT a nivel macular se procedía de la siguiente forma:

- Primero se seleccionaba el tamaño de la Angio-OCT de 3x3 mm y posteriormente se realizaba el mismo procedimiento con las imágenes de la Angio-OCT de 6x6 mm.
- Centrar la representación de los diferentes sectores en la fovea, esto se realizaba para cada plexo:

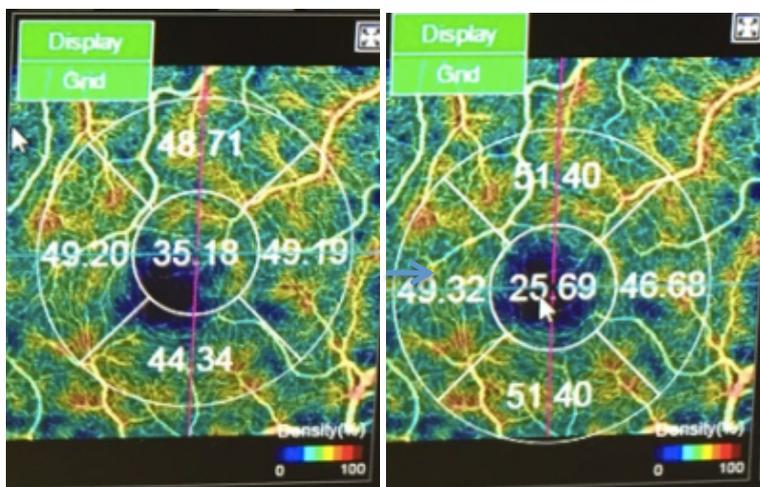


Fig. 21 *Recolocación de la rejilla de medición de la vascularización de los diferentes sectores.* Una vez seleccionado el tamaño de Angio-OCT y tras seleccionar el plexo a estudiar, se debía siempre centrar la rejilla sectorial ya que los valores se modificaban si esta gradilla no estaba centrada en la fovea.

- **Plexo vascular superficial (PVS):** por defecto, el programa ya marcaba este plexo, limitado entre la membrana limitante interna (a 2,6 micras) y la plexiforme interna (a 15,6 micras). El grosor de este plexo era de 13 micras.
- **Plexo vascular profundo (PVP):** Situado entre la CPI (desde 15,6 micras) hasta 70,6 micras de profundidad desde la CPI. Es decir un grosor de: 55 micras. (Fig. 22)
- **Coriocalpilar:** Se seleccionaba el corte desde la membrana de Bruch hasta 10,4 micras de profundidad desde la misma. Es decir era un corte de 10,4 micras. (Fig 22).

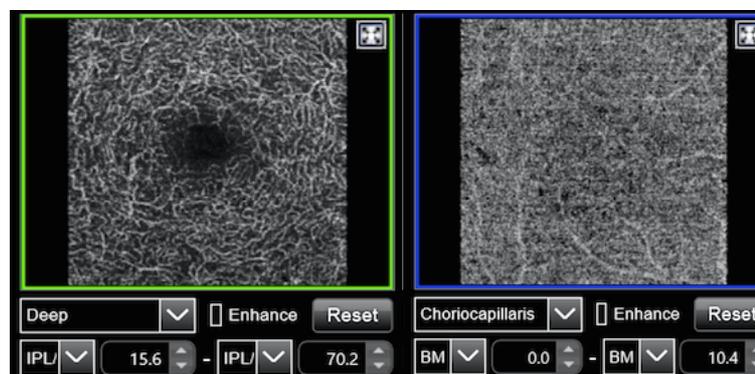


Fig. 22. Entramado del PVP y de la coriocalpilar.

4.11 Análisis estadístico:

Los resultados obtenidos se analizaron y se realizó el estudio estadístico con el programa SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp.) Para cada paciente se disponía de la información de los parámetros mencionados así como los datos demográficos de edad y sexo. Se utilizaron únicamente los valores vasculares del análisis de 6x6 mm y no de 3x3 mm ya que los resultados no mostraban diferencias y la extensión de tejido en el análisis de 6x6 mm era mayor y podríamos realizar un estudio más amplio.

El nivel de significatividad empleado en los análisis fue del 5% ($p < 0,05$). Los elevados tamaños muestrales de este estudio permitieron obtener elevadas potencias por lo que la capacidad para detectar diferencias pequeñas fue elevada. Al analizar el grupo caso disminuía la potencia alcanzada al presentar una N menor (sobre todo, al año del estudio). Si existía el suficiente tamaño muestral en los grupo ($N > 30$), se asumió la normalidad de las variables principales mediante la aplicación del teorema central del

límite⁹². En los diferentes subanálisis realizados podíamos encontrar N muy reducidas, disminuyendo la potencia estadística. En todos los análisis y subanálisis estadísticos se analizó si existía distribución normal o no de la población. La homogeneidad de las poblaciones analizadas se comprobó mediante el test Chi². El intervalo de confianza para todos los test estadísticos fue del 95%.

En **el estudio basal** se comparaban los dos grupos principales: controles y pacientes y se analizaba si existían diferencias estadísticamente significativas en los diferentes parámetros estudiados: AV (de alto y bajo contraste), parámetros anatómicos y parámetros vasculares. También se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos creados en el grupo de pacientes: según el grado de discapacidad, según la existencia de antecedente de neuritis, según el tipo de EM y según el tiempo de evolución de la enfermedad. Por último, se estudió si existía correlación estadísticamente significativa entre los parámetros analizados (vasculares y anatómicos), apareando casos y controles por edad y sexo. Se realizó el test de Pearson o la Rho de Spearman en función de las características de la muestra.

En **el estudio anual** se analizó si había diferencias estadísticamente significativas entre los datos basales y anuales de los dos grupos principales y de los subgrupos que habíamos establecido inicialmente según el grado de discapacidad y el tipo de esclerosis múltiple. Por otro lado, establecimos una nueva clasificación de los pacientes dependiendo de la evolución de su discapacidad e investigamos si había una variación anual significativa en los distintos parámetros estudiados según hubiese empeorado o no la puntuación EDSS de su discapacidad lo largo del año de estudio.

V. RESULTADOS

5. Resultados:

5.1. Resultados de los datos basales: Estudio Transversal:

5.1.1 Homogeneidad de los grupos en cuanto a perfil sociodemográfico:

Las características demográficas de nuestro estudio en cuanto a sexo (tabla 6) determina, tras realizar la prueba Chi² de Pearson, que no hay diferencias significativas en cuanto al sexo, siendo el p valor:0.052 (>0.05).

		GRUPO					
		Total		Caso		Control	
SEXO		Recuento	% del N de colum	Recuento	% del N de colum	Recuento	% del N de colum
	Total	198	100,0%	104	100,0%	94	100,0%
	Hombre	88	44,5%	44	42,3%	44	46,80%
	Mujer	110	55,5%	60	57,7%	50	53,2%

Tabla 6. Características demográficas de la población a estudio en función del sexo.

Respecto a la edad de los participantes de nuestro estudio, el p-valor obtenido es de 0.108 en la prueba de t-student, lo cual indica que no existen diferencias significativas en la edad entre grupos. Tabla 7.

		GRUPO		
		Total	Caso	Control
EDAD	N válido	198	104	94
	Media	39,69	41,06	38,17
	Desviación estándar	12,39	9,98	14,51
	Mediana	40,00	40,50	40,00

Tabla 7. Características demográficas de la población a estudio en función de la edad.

5.1.2 Agudeza visual: alto contraste, contraste reducido al 1,25% y contraste reducido al 2,5% :

○ Según casos-contrroles:

El número de letras vistas por parte de los dos grupos principales (tabla 8) muestra que **existen diferencias significativas** en la AV de **bajo contraste al 1,25% (menor número de letras en el grupo de pacientes)**. Tabla 9.

También se observa que **los valores de AV al 2,5% tienden a ser superiores en el grupo control** ($p=0,053$). Tabla 9.

		GRUPO		
		Total	Caso	Control
Alto contraste AC	N válido	198	104	94
	Media	66,88	66,63	67,17
	Desviación estándar	8,23	9,24	6,97
	Mediana	70,00	70,00	69,00
2.50%	N válido	198	104	94
	Media	32,40	31,26	33,66
	Desviación estándar	9,07	10,95	6,19
	Mediana	34,00	34,00	35,00
1.25%	N válido	198	104	94
	Media	20,87	19,56	22,33
	Desviación estándar	9,14	10,32	7,41
	Mediana	23,00	22,00	23,50

Tabla 8. Datos descriptivos del número de letras leídas por el grupo control y el grupo caso (pacientes) en las diferentes visiones: AC: Alto contraste - 0.025: visión al 2,50% de contraste- 0.0125: visión al 1,25% de contraste.

	p-valor t-student
AC	0.643
2.50%	0.053
1.25%	0.033

Tabla 9. P-valores tras la prueba t-student obtenidos en las diferentes visiones analizadas. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la visión al 1,25% de contraste.

Si retiramos del grupo caso a los pacientes con antecedente de neuritis óptica, la AV de **alto contraste** ($p=0,988$), así como la AV de **bajo contraste**, tanto al 2,50% ($p:0,128$) como al 1,25%, ($p:0,136$), **no muestra, en nuestro análisis, diferencias significativas** entre casos y controles.

- Estudio de diferentes subgrupos en el grupo de pacientes:

○ Según antecedente de neuritis óptica:

El número de letras vistas por el grupo de pacientes sin el antecedente de neuritis óptica fue superior (figura 23) en todas las visiones obtenidas respecto al grupo que sí presentaba este antecedente.

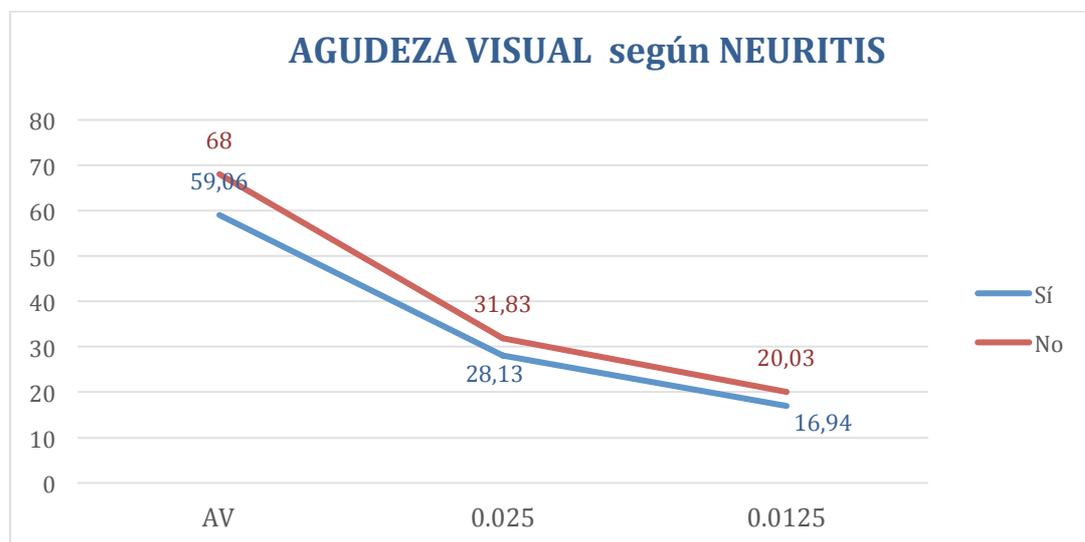


Fig. 23. Número de letras obtenidas según antecedente de neuritis óptica, con los 3 optotipos utilizados.

Tal y como se observa en la siguiente tabla (tabla 10), el p-valor menor de 0.05 para la AV de alto contraste (AC) indica que **los valores de la visión de alto contraste son superiores en los pacientes sin dicho antecedente de forma estadísticamente significativa.**

	p-valor t-student
AC	0.000
2.50%	0.215
1.25%	0.272

Tabla 10. P-valor tras la prueba de t-student de las visiones según antecedente de neuritis óptica.

- Según tipo de EM, según valoración inicial de EDSS y según tiempo de evolución:

Las AV de alto y bajo contraste estudiadas no muestran diferencias significativas en ninguno de estos subanálisis.

5.1.3 Valores anatómicos:

5.1.3.1 RNFL papilar:

- Según casos-contróles:

Se observa, al analizar los datos estadísticos (tabla 11), que tras la prueba t-student se obtiene un p-valor menor de 0,05 (tabla 12) indicando que **existen diferencias significativas en RNFL papilar entre pacientes y controles** (figura 24), siendo **menor el espesor de esta capa en el grupo caso**.

		GRUPO		
		Total	Caso	Control
RNFL PAPILAR MEDIO	N válido	198	104	94
	Media	101,54	96,41	107,20
	Desviación estándar	12,55	13,38	8,58
	Mediana	103,75	97,50	107,13

Tabla 11. Datos estadísticos descriptivos de la RNFL papilar en casos y controles.

	p-valor t-student
RNFL PAPILAR MEDIO	0.000

Tabla 12. P valor estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

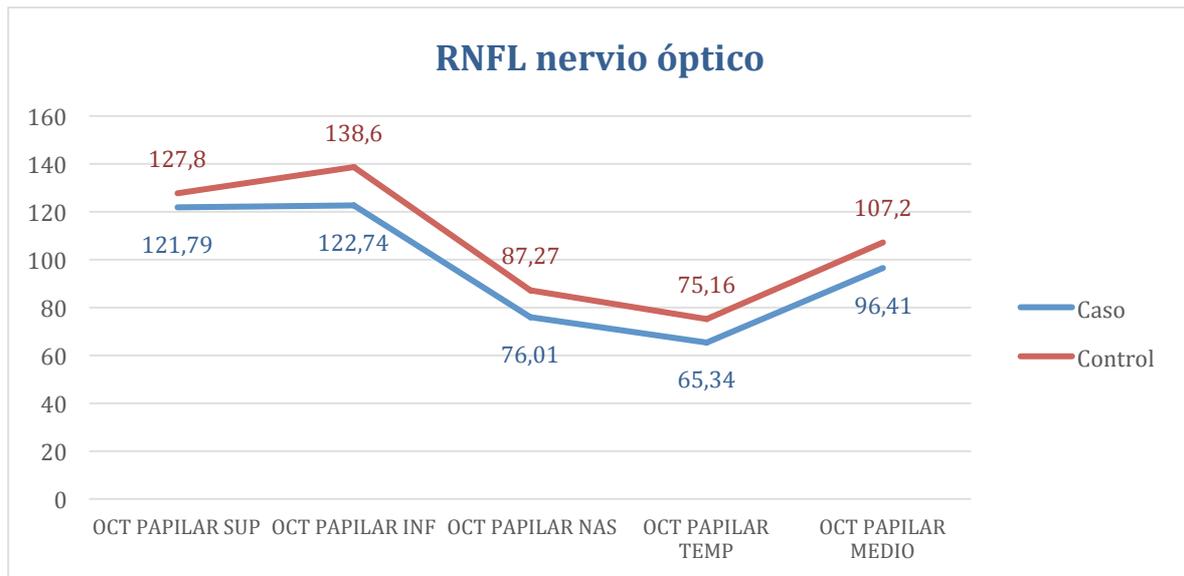


Fig. 24. Representación de los diferentes puntos estudiados del grosor de la capa RNFL papilar.

Si en el grupo de pacientes, retiramos aquellos que han tenido neuritis y comparamos controles con pacientes (sin neuritis) siguen **existiendo diferencias significativas con una $p < 0,05$** (promedio control: 107,41. Desv. Estándar control: 8,99- promedio paciente: 98,97. Desv. Estándar paciente: 12,21 . **$p: 0,000$**).

- Estudio de diferentes subgrupos en el grupo de pacientes:

○ Según antecedente de neuritis óptica:

Tal y como se representa en la figura 25 y tras obtener el p-valor de la prueba t-student, (tabla 13) podemos afirmar **que sí que existen diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo de pacientes con antecedente de neuritis óptica y el grupo de pacientes sin dicho antecedente, **siendo menor** el grosor de fibras nerviosas peripapilares en aquellos pacientes **con antecedente de neuritis óptica**.

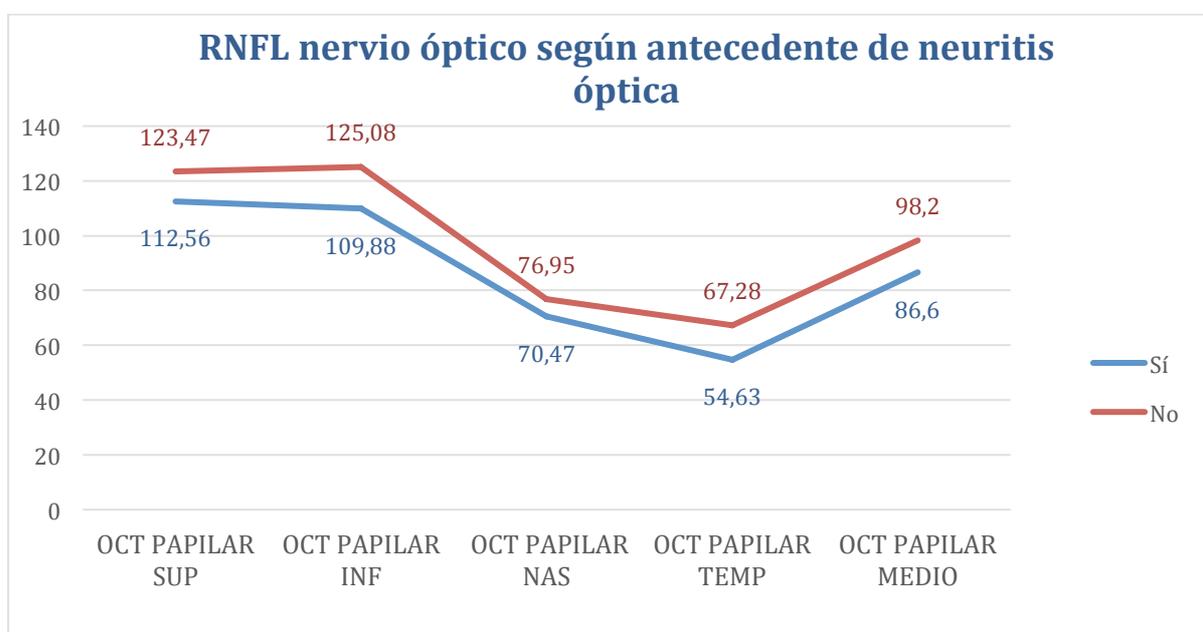


Fig. 25. Representación de los valores de RNFL papilar según antecedente de neuritis óptica.

	p-valor t-student
RNFL PAPILAR MEDIO	0.037

Tabla 13. P valor significativo (< 0.05) tras realizar la prueba t-student. Existen diferencias en el espesor de la capa RNFL papilar entre pacientes con antecedente de neuritis óptica y pacientes sin este antecedente.

○ **Según EDSS :**

Tal y como muestra el resultado de la t-student (tabla 14), **sí que existen** diferencias significativas según la escala de discapacidad: siendo **mayor el grosor de la RNFL papilar** cuando la **discapacidad es leve**. (Discapacidad leve: media:100,14. Desv. Estándar: 12,45 - Discapacidad moderada-severa media:92,20. Desv. Estándar: 16,33. **p: 0,030**).

	p-valor t-student
RNFL PAPILAR MEDIO	0.030

Tabla 14. P valor significativo (< 0.05), que indica que la RNFL papilar muestra disminución estadísticamente significativas en pacientes con discapacidad moderada-severa.

○ **Según tipo de EM y tiempo de evolución:**

No se observaron diferencias significativas en la **capa de RNFL papilar** según el **tipo de EM** (figura 26) **ni según el tiempo de evolución** de la enfermedad, siendo la valor $> 0,05$.

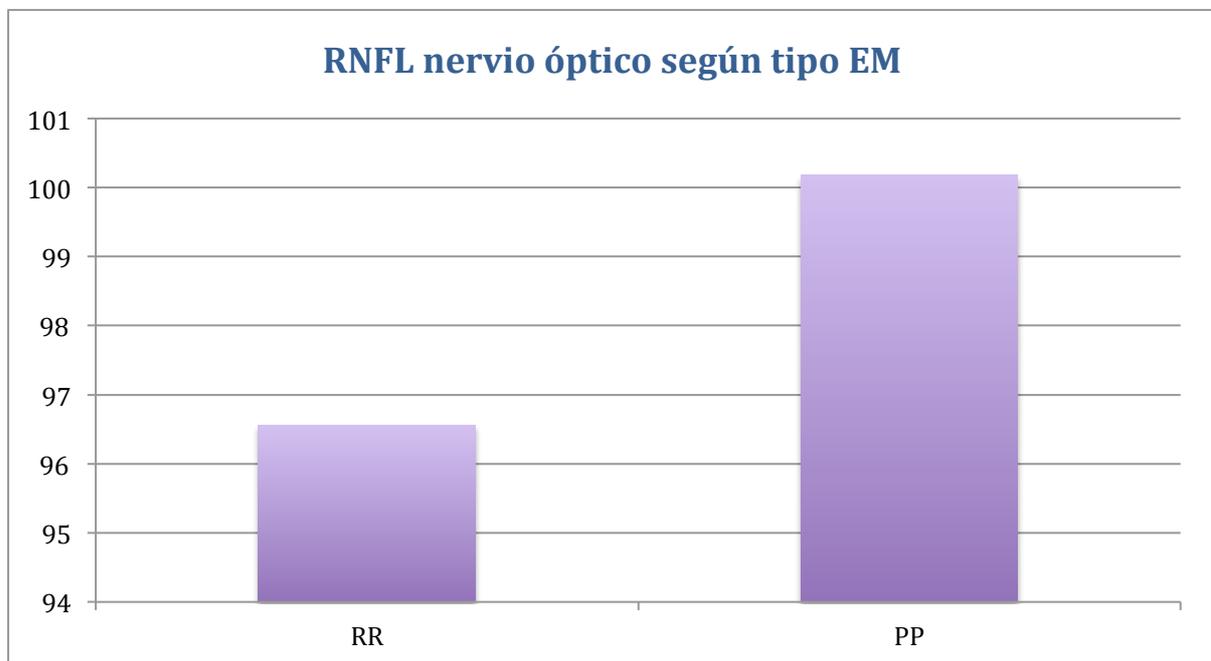


Fig. 26. Diagrama de barras que representa la media del espesor de la capa de fibras nerviosas papilares según el tipo de EM.

5.1.3.2 Ganglionares:

- Según casos-contróles:

Tal y como se representa en la figura 27, la media de la capa de células ganglionares, GCL, es mayor en el grupo control. Cuando realizamos las pruebas estadísticas, observamos que existen **diferencias estadísticamente significativas** (tabla 16) entre pacientes y controles, siendo **menor** en el grupo de **pacientes** (caso):

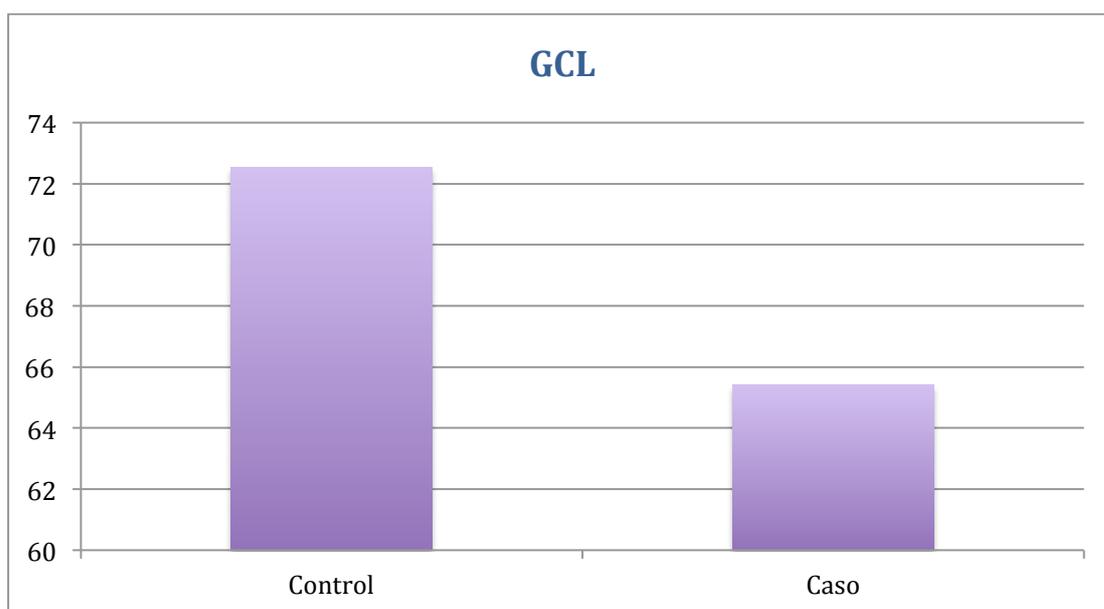


Fig. 27. Representación de la media del grosor de la capa GCL del grupo control y el grupo caso (pacientes).

		GRUPO		
		Total	Caso	Control
GCL MEDIO	N válido	198	104	94
	Media	68,78	65,40	72,52
	Desviación estándar	8,51	8,88	6,25
	Mediana	69,17	65,75	72,17

Tabla 15. Datos estadísticos descriptivos de los valores de la capa GCL.

	p-valor t-student
GCL MEDIO	0.000

Tabla 16. Existe diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de controles y pacientes en el espesor de la capa GCL.

Si en el grupo de pacientes, retiramos los pacientes que han tenido neuritis óptica y comparamos controles con pacientes (sin neuritis) siguen **existiendo diferencias significativas con una $p < 0,05$** (valor promedio control:72,21. Desv. Estándar control:6,49 - promedio paciente: 66,90. Desv. Estándar paciente: 8,40 . **p: 0,004**)

- Estudio de diferentes subgrupos en el grupo de pacientes:

○ **Según antecedente de neuritis óptica:**

El p-valor, tal y como muestra la tabla 17 de la prueba de t-student, es:

	p-valor t-student
GCL MEDIO	0.029

Tabla 17. El p valor de 0,029 indica que existen diferencias estadísticamente significativa entre los dos grupos analizados: pacientes con o sin antecedente de neuritis óptica.

Existen **diferencias significativas** entre los **pacientes con neuritis respecto los pacientes sin neuritis**, siendo **menor el grosor** de esta capa en el grupo con **antecedentes de neuritis**. Figura 28.

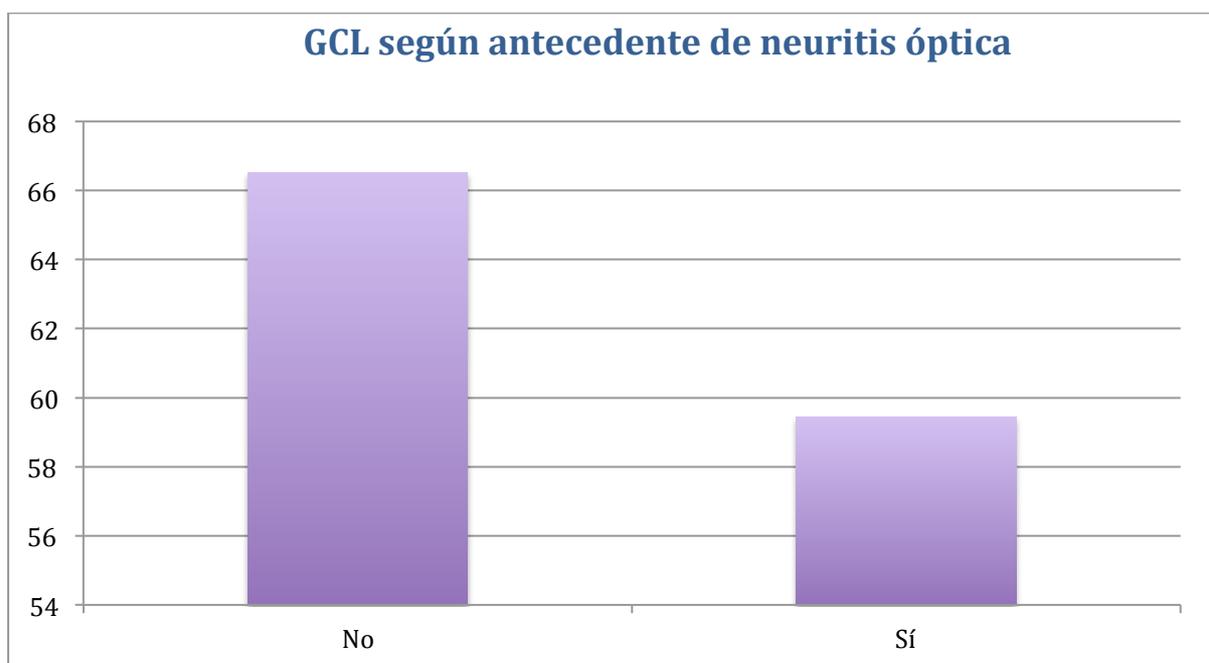


Fig. 28. Representación de los valores medios del espesor de la capa GCL según el antecedente de neuritis óptica.

- **Según EDSS:**

Sí que **existen diferencias significativas** según la **escala de discapacidad**: siendo **mayor el grosor de la GCL** en todos los sectores cuando la escala de **discapacidad es leve**. (Discapacidad leve, media: 68,66 – Desv. Estándar: 7,77 ; Discapacidad moderada-severa, media: 60,74 – Desv. Estándar: 9,77. **p:0,001**)

- **Según tipo de EM y tiempo de evolución:**

La GCL **según el tipo de EM y según el tiempo de evolución, no muestra cambios significativos** en nuestro análisis.

5.1.3.3 Grosor coroideo:

- **Según casos-contrroles:**

El grosor coroideo medio, GCM, es mayor en el grupo control. Figura 29 y tabla 18.

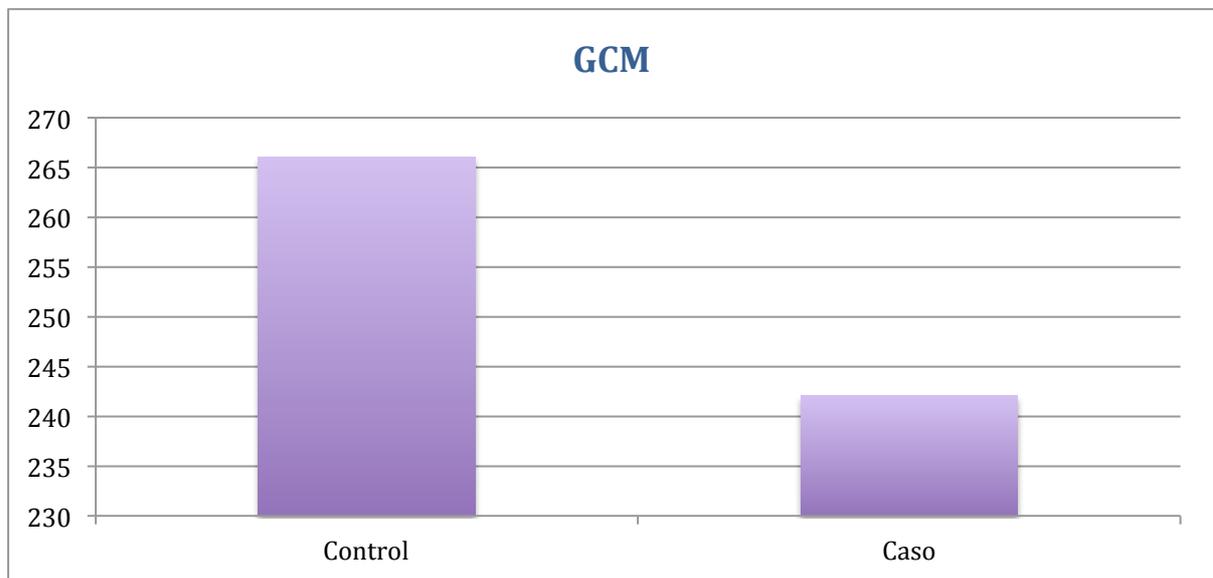


Fig. 29. Diagrama de barras donde se representa la media del espesor de la GCM de casos y controles.

	GRUPO		
	Total	Caso	Control
GROSOR COROIDEO MACULAR MEDN válido	197	103	94
Media	253,49	242,06	266,02
Desviación estándar	65,95	69,70	59,45
Mediana	251,83	240,17	268,92

Tabla 18. Datos estadísticos descriptivos de GCM en ambos grupos.

Tal y como se observa en la tabla, 19, tras realizar la prueba t-student, podemos afirmar que **existen diferencias significativas entre casos y controles** en el grosor coroideo, siendo **menor** esta capa en el grupo **caso**.

	p-valor t-student
GROSOR COROIDEO MACULAR MEDIO	0.010

Tabla 19. Resultado estadísticamente significativo en el análisis de GCM con la prueba t-student.

Si excluimos en este análisis a los pacientes que han presentado neuritis, sigue existiendo **un menor espesor coroideo dentro del grupo de pacientes**. (Espesor coroideo, media en casos: 262,86. Desv. Estándar: 58,05; media en pacientes: 237,74. Desv. Estándar: 73,79. **p valor: 0,027**). Fig 30.

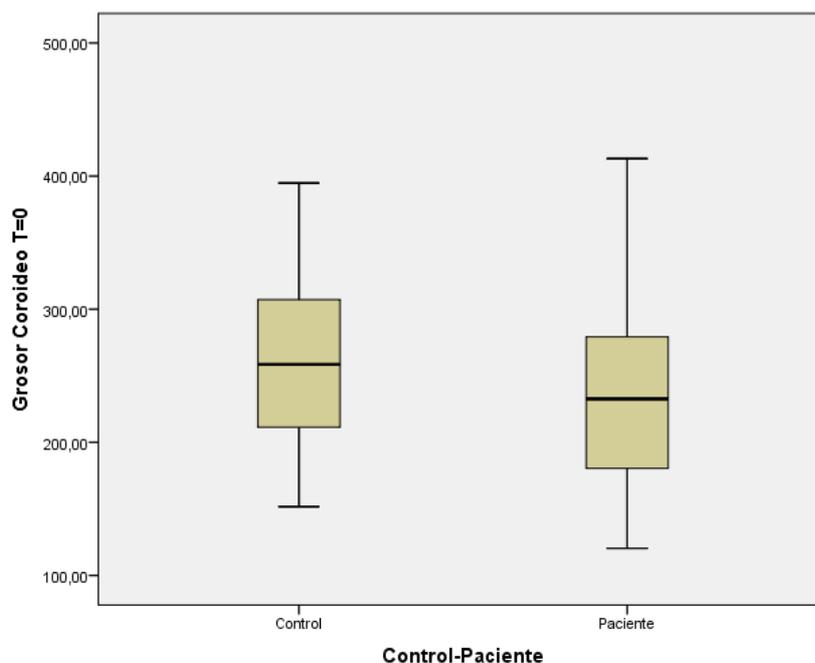


Fig. 30. Diagrama de cajas que representa la diferencia de GCM entre el grupo caso y el grupo control.

- Estudio de diferentes subgrupos en el grupo de pacientes:

No observamos diferencias significativas en cuanto al **grosor coroideo** entre ninguno de los diferentes **subgrupos analizados** (según neuritis, según EDSS, según tipo de EM, según tiempo de evolución de la enfermedad).

5.1.3.4 RNFL macular:

A continuación estudiaremos el último parámetro anatómico que hemos considerado, la capa de fibras nerviosas en la zona macular, RNFL macular.

○ Según casos-controles:

Tras el estudio estadístico de dicha capa entre el grupo caso y control, podemos afirmar, tal y como se indica en la tabla 20, que **existen diferencias significativas en el grosor de fibras nerviosas maculares, RNFL macular, entre pacientes y controles, siendo menor en los pacientes.**

	p-valor t-student
RNFL macular MEDIO	0.000

Tabla 20.

Si excluimos en este análisis a los pacientes que han presentado el antecedente de neuritis (ver figura 31), sigue existiendo **un menor grosor de capas de fibras nerviosas a nivel macular (RNFL mac) dentro del grupo de pacientes.** (RNFL mac: media en casos: 37,11. Desv. Estándar: 3,07; media en pacientes:33,58. Desv. Estándar: 4,80. **p valor: 0,000**).

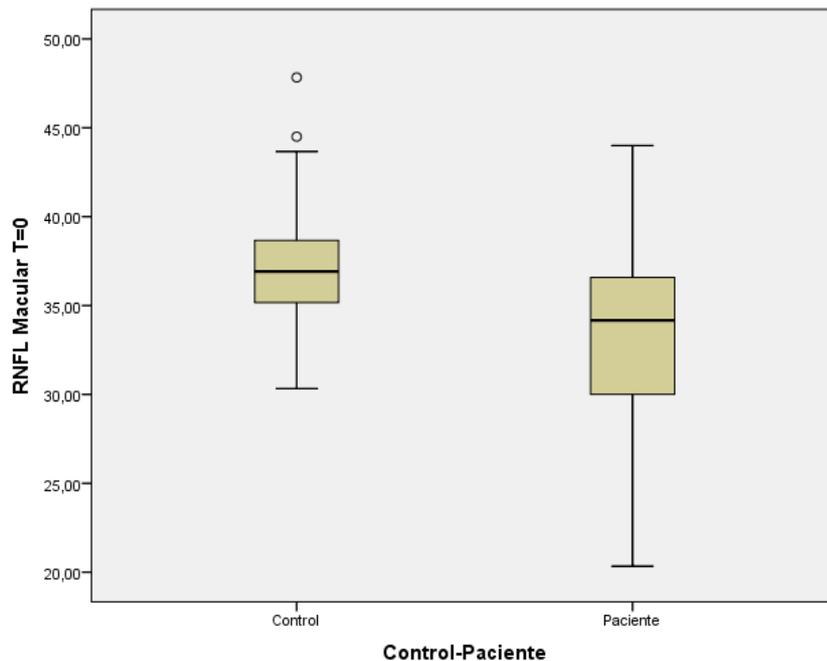


Fig. 31. Diagrama de cajas donde se muestra que el grupo control presenta un mayor grosor de la capa RNFL macular respecto al grupo de pacientes.

- Estudio de diferentes subgrupos en el grupo de pacientes:

○ Según neuritis:

Sí que existe **diferencia estadísticamente significativa** en la capa RNFL a nivel macular entre pacientes según el antecedente de neuritis, siendo de **menor grosor** para los **pacientes** con **dicho antecedente**. (Promedio no neuritis: 66,53- Desv. Estándar:7,78. Promedio antecedente de neuritis: 59,17 - Desv. Estándar: 11,91. **p valor: 0,029**).

○ Según EDSS :

Sí que existe **diferencia estadísticamente significativa** en la capa RNFL a nivel macular entre pacientes con diferente escala de discapacidad siendo de **menor grosor** para los **pacientes** con **EDSS moderada-severa**. (Promedio EDSS leve: 34,15- Desv. Estándar:4,73. Promedio EDSS moderada-severa: 32,25- Desv. Estándar: 5,39. **p valor: 0,027**).

- **Según tipo de EM y según tiempo de evolución de la enfermedad :**

No se observan **diferencias significativas**, en estos subanálisis, para la variable RNFL macular.

5.1.4 Valores vasculares: Angio-OCT 6x6 mm:

A continuación estudiaremos los datos obtenidos del análisis mediante Angio-OCT de los plexos vasculares a nivel macular con un tamaño de 6x6 mm.

5.1.4.1: Plexo superficial:

- **Según casos-controles:**

En la figura 32 junto con los datos descriptivos que obtenemos de ambos grupos al analizar este plexo (tabla 21), podemos observar que existe una **mayor densidad vascular media en el grupo control**, respecto al grupo caso (pacientes).

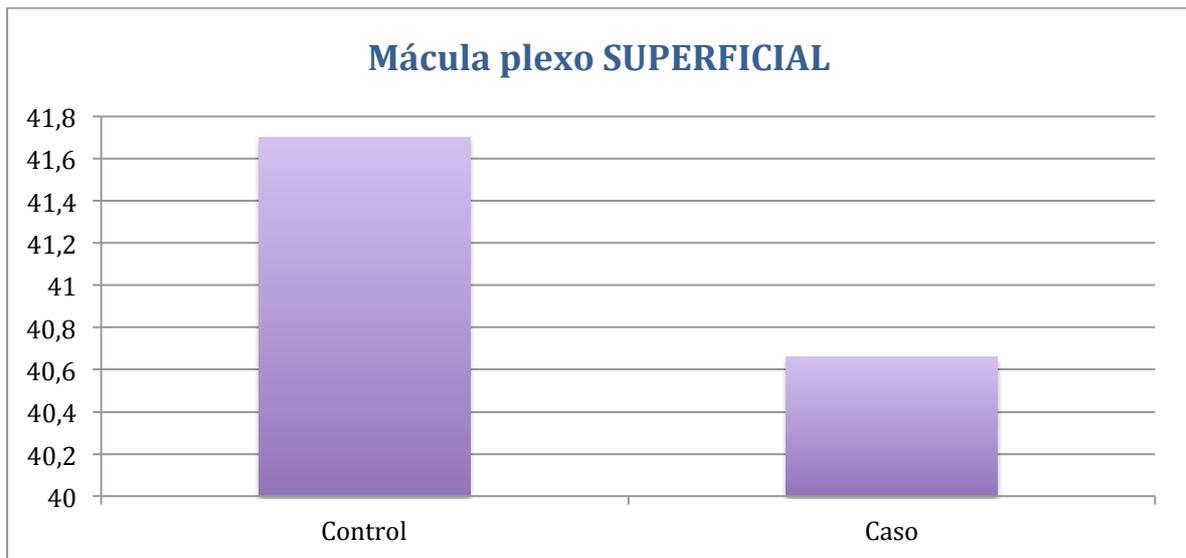


Fig. 32. Diagrama de barras donde se representan las medias de la densidad del plexo vascular macular superficial en casos y controles; siendo superior en el grupo de sujetos sanos.

	GRUPO		
	Total	Caso	Control
6x6 mm MÁCULA PLEX.SUPERF. MEIN válido	163	80	83
Media	41,19	40,66	41,70
Desviación estándar	2,46	2,47	2,36
Mediana	41,70	41,11	42,11

Tabla 21. Datos estadísticos descriptivos obtenidos del análisis del plexo vascular macular superficial en casos y controles.

Tras realizar el análisis estadístico mediante la t-student, podemos afirmar que existen **diferencias estadísticamente significativas** en el **plexo superficial** entre **pacientes y controles**, con una **menor densidad vascular en el grupo de pacientes**.
Tabla 22.

	p-valor t-student
6x6 mm MÁCULA PLEX.SUPERF. MEDIO	0.007

Tabla 22.

Al analizar la densidad vascular del plexo vascular superficial retirando a los pacientes que han presentado antecedente de neuritis, observamos que se mantienen estas diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles: promedio de controles: 41,63. Desv. Estándar: 2,45 - Promedio Pacientes: 40,51. Desv. Estándar: 2,93. **p valor:0,031**). Figura 33.

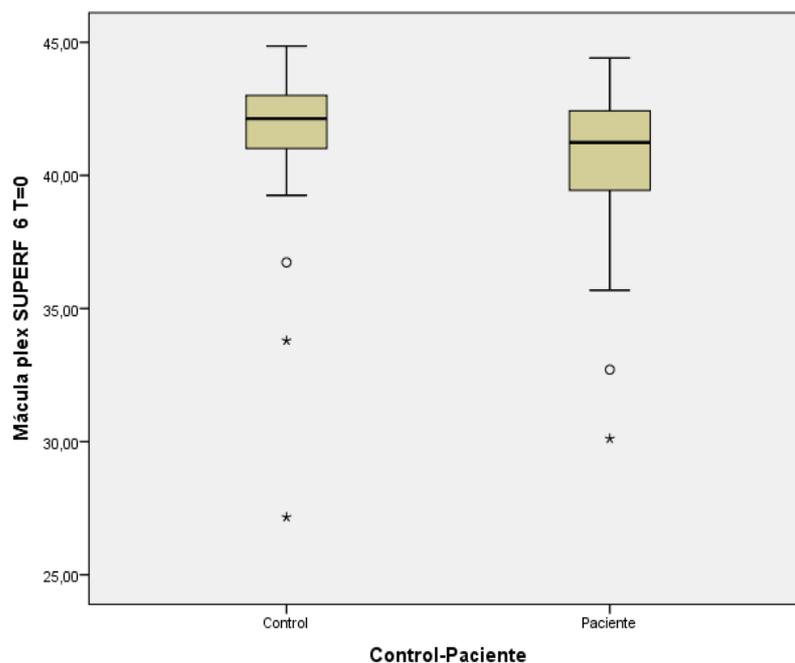


Fig. 33. Diagrama de cajas que representa el análisis del plexo vascular macular superficial 6x6 mm. en ambos grupos.

5.1.4.2: Plexo profundo:

- Según casos-contróles:

Tras analizar los datos estadísticos descriptivos (tabla 23) obtenidos entre el grupo de pacientes y el grupo control, podemos afirmar que existe **una menor densidad vascular** en el **plexo profundo** en el grupo caso (tabla 24) de forma **estadísticamente significativa**.

		GRUPO		
		Total	Caso	Control
6x6 mm MÁCULA PLEX.PROFUN válido		161	80	81
EDIO	Media	43,09	42,74	43,44
	Desviación estándar	1,91	2,25	1,44
	Mediana	43,17	42,68	43,38

Tabla 23.

	p-valor t-student
6x6 mm MÁCULA PLEX.PROFUNDO. MEDIO	0.020

Tabla 24.

Esto se sigue cumpliendo al descartar a los pacientes con antecedente de neuritis óptica (promedio de controles: 43,43. Desv. Estándar: 1,42 ; promedio pacientes: 42,56. Desv. Estándar: 2,47 **p valor: 0,041**).

5.1.4.3: Plexo de la coriocapilar:

- Según casos-contróles:

Al analizar los datos descriptivos de ambos grupos en el estudio de la densidad vascular del plexo de la coriocapilar (tabla 25), podemos afirmar que **existen diferencias significativas** en el **plexo de la coriocapilar** entre **pacientes y controles**, siendo menor en el grupo de pacientes (tabla 26).

		GRUPO		
		Total	Caso	Control
6x6 mm MÁCULA CORIOCAIN válido		162	80	82
EDIO	Media	52,84	53,11	52,57
	Desviación estándar	1,36	,93	1,63
	Mediana	52,97	53,15	52,78

Tabla 25. Valores descriptivos de los resultados obtenidos al analizar el plexo de la coriocapilar en ambos grupos.

	p-valor t-student
6x6 mm MÁCULA CORIOCAPILAR MEDIO	0.011

Tabla 26. El p-valor de la prueba t-student, muestra diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados: pacientes y controles.

Retirando a los pacientes con antecedente de neuritis, **no se observan diferencias significativas en la capa coriocapilar** entre pacientes (sin neuritis) y controles, ($p < 0,05$) aunque **sí** que podemos hablar de **tendencia**, $p: 0,060$ (siendo superior la densidad de este plexo en controles).

- Estudio de subgrupos del grupo de pacientes:

En los **parámetros vasculares no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los subgrupos analizados.**

5.1.5: control-paciente según edad y sexo:

Correlaciones

	$r=1$	perfecta
	$0,8 < r < 1$	Muy alta
	$0,6 < r < 0,8$	Alta
	$0,4 < r < 0,6$	Moderada
	$0,2 < r < 0,4$	Baja
	$0 < r < 0,2$	Muy baja
	$r = 0$	nula

Significación

	Correlación significativa en el nivel 0,01 (2 colas)
	Correlación significativa en el nivel 0,05 (2 colas)

Tabla 27. En la tabla superior se muestra una leyenda de las diferentes correlaciones que podemos obtener. En la tabla inferior se muestra el grado de significación (0,01 o 0,05)

		Correlaciones				↔GCM	↔MPS6	↔MPP6	↔MC6
		↔RNFLM	↔GLC	↔RNFL	↔RE				
↔RNFLM	Correlación de Pearson	1	.708**	.714**	-.196	-.163	.215	-.194	.006
	Sig. (bilateral)		.000	.000	.260	.348	.214	.280	.975
	N	36	36	36	35	35	35	33	35
↔GLC	Correlación de Pearson		1	.785**	.114	.147	.178	.091	-.082
	Sig. (bilateral)			.000	.509	.348	.259	.575	.605
	N		44	44	36	43	42	40	42
↔RNFL	Correlación de Pearson			1	-.025	.240	.328*	.146	.012
	Sig. (bilateral)				.885	.121	.034	.370	.941
	N			44	36	43	42	40	42
↔RE	Correlación de Pearson				1	.089	-.163	.002	-.140
	Sig. (bilateral)					.613	.349	.992	.421
	N				36	35	35	33	35
↔GCM	Correlación de Pearson					1	.359*	.410**	.142
	Sig. (bilateral)						.021	.010	.376
	N					43	41	39	41
↔MPS6	Correlación de Pearson						1	.248	-.027
	Sig. (bilateral)							.123	.866
	N						42	40	42
↔MPP6	Correlación de Pearson							1	.331*
	Sig. (bilateral)								.037
	N							40	40
↔MC6	Correlación de Pearson								1
	Sig. (bilateral)								
	N								42

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Tabla 28. Resultados obtenidos en el estudio de correlación de los diferentes parámetros estudiados.

En el análisis de las correlaciones entre las diferencias de valores encontradas, para cada parámetro, entre el grupo caso y el grupo control hallamos que **existe correlación positiva alta entre algunos parámetros anatómicos (capas internas retinianas: GCL, RNFL macular y RNFL papilar)** (alta correlación ($0,6 < r < 0,8$)). Tabla 28.

Se evidencia **correlación directa** entre **GCM** y el **plexo vascular profundo (correlación moderada)** y **correlación baja** entre el **GCM** y el **plexo vascular superficial**. Se observa **baja correlación positiva** entre el **plexo vascular superficial** y **la capa RNFL peripapilar**. Tabla 28.

5.1.6: Resumen del estudio basal: Resultados significativos:

Agudeza visual:

- No se observan diferencias significativas en la AV de ningún tipo si comparamos a los controles con los pacientes (excluyendo a los que han presentado el antecedente de neuritis óptica).
- Existen diferencias significativas entre los valores de AV de bajo contraste entre los dos grupos principales si incluimos a todos los pacientes: el grupo control de sujetos sanos presenta significativamente mejor visión para bajo contraste.
- En el análisis de subgrupos observamos que los valores de AV de alto contraste son significativamente superiores si no hay neuritis.

Valores anatómicos:

- Existen diferencias significativas en todos los parámetros anatómicos estudiados entre pacientes y controles. Esta diferencia significativa se mantiene entre pacientes sin antecedente de neuritis y controles.
- En el estudio de los subgrupos, observamos que existen diferencias significativas según EDSS para las capas de fibras nerviosas peripapilares y de fibras nerviosas maculares, así como para la capa de células ganglionares. En estos valores se observa que hay mayores grosores en los pacientes con menor discapacidad respecto a los pacientes con mayor discapacidad.

Valores vasculares:

- En el análisis vascular de 6x6 mm, existen diferencias significativas en el plexo superficial, en el plexo profundo y en el plexo coriocapilar, siendo superiores para el grupo control (incluyendo a los pacientes que han presentado el antecedente de neuritis óptica).

- En el análisis vascular de 6x6 mm, si excluimos a los pacientes que han presentado el antecedente de neuritis óptica, existen diferencias significativas en el plexo superficial y en el plexo profundo y tendencia estadística en el plexo de la coriocapilar, siendo superiores en el grupo control.

5.2. Resultados de la progresión de los valores basales a lo largo de un año. Estudio Longitudinal:

5.2.1 Homogeneidad de los grupos en cuanto a perfil sociodemográfico:

El p-valor de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones es de 0.469 (>0.05) lo cual no indica diferencias significativas entre los grupos en cuanto a género.
Tabla 29.

		GRUPO					
		Total		Control		Paciente	
		Count	Column N %	Count	Column N %	Count	Column N %
Sexo	Total	148	100,0%	80	100,0%	68	100,0%
	Hombre	48	32,4%	28	35,0%	20	29,4%
	Mujer	100	67,6%	52	65,0%	48	70,6%

Tabla 29. Características demográficas de la población a estudio según el sexo.

		GRUPO2		
		Total	Control	Paciente
EDAD	Valid N	148	80	68
	Mean	40,80	40,75	40,85
	Standard Deviation	10,97	11,42	10,51
	Median	40,50	41,50	40,00

Tabla 30. Características demográficas de la población a estudio según la edad.

Tras realizar el análisis estadístico con la prueba t-student de los datos descriptivos de la población según la edad (tabla 30), se indica que no se observan diferencias significativas en la edad entre grupos siendo el p valor de 0,955 (> 0,05).

Así pues, **ambos grupos son homogéneos** en cuanto a perfil socio demográfico.

5.2.2 Agudeza visual: alto contraste (AC), contraste al 1,25%, contraste al 2,5% :

Los datos descriptivos estadísticos del análisis de las visiones de alto y bajo contraste (al 2,50% y al 1,25% de contraste) se muestran a continuación en la tabla 31.

	GRUPO											
	Total				Control				Paciente			
	N	Media	Me dia na	Desv. está ndar	N	Me dia	Me dia na	Desv. estánd ar	N	Media	Me dia na	Desviaci ón estánd ar
AC_0	148	67,26	70	6,97	80	67, 89	69	4,14	68	66,53	70	9,24
AC_1	148	66,52	69	6,69	80	68, 43	70	3,19	68	64,28	67	8,76
2,5 %_0	148	31,97	34	8,90	80	33, 33	34	6,39	68	30,37	34	11,00
2,5 %_1	148	31,00	33	9,71	80	34, 43	36	5,86	68	26,97	29	11,65
1,25 %_0	148	20,40	23	9,34	80	21, 91	23	7,71	68	18,62	22	10,74
1,25 %_1	148	16,91	22	10,2	80	20, 61	23	7,91	68	12,54	12	10,91

Tabla 31. Tabla descriptiva de las visiones (número de letras) obtenidas en los diferentes grupos.

5.2.2.1 Grupo control:

Al realizar el estudio estadístico de las diferentes visiones (número de letras vistas) al año respecto a los datos de la visión basal, podemos afirmar que en el grupo de controles, **existe un aumento significativo en la visión de bajo contraste al 2,50%** entre los valores basales y anuales. (Tabla 32).

	p-valor t student
AC basal-anual	0,186
AV 2,5% basal-anual	0,043
AV 1,25% basal-anual	0,091

Tabla 32.

5.2.2.2 Grupo pacientes:

Existe **disminución estadísticamente** significativa, en la **AV al 2,5%** de contraste y en la **AV al 1,25%** de contraste, entre **los datos de las visiones de los pacientes basales respecto a los valores de las visiones al año.** Tabla 33.

	p-valor t student
AC basal-anual	0,13
AV 2,5% basal-anual	0,006
AV 1,25% basal-anual	0,000

Tabla 33.

- Estudio de subgrupos del grupo de pacientes:

En el grupo de pacientes, al año estudiamos los cambios que se producen en las diferentes variables según la escala de discapacidad (EDSS) y según el tipo de EM que presentan. Comparamos los datos de las diferentes variables al año respecto a los valores basales de estos mismos pacientes.

Así estudiaremos los diferentes parámetros según la EDSS y según el tipo de EM.

○ Según EDSS :

EDSS Leve	N	Media	Mediana	Desv.estándar
AC_0	54	66,35	70	10,03
AC_1	54	65,87	70	8,04
2,5%_0	54	31,48	34	9,77
2,5%_1	54	29,30	31,5	9,87
1,25%_0	53	19,26	23	10,63
1,25%_1	53	13,94	13	10,88
EDSS Moderada-Grave	N	Media	Mediana	Desv.estándar
AC_0	14	67,21	70	1,44
AC_1	14	58,14	61	2,40
2,5%_0	14	26,07	32	3,87
2,5%_1	14	18	21,5	3,72
1,25%_0	14	15,93	19,5	3,08
1,25%_1	14	7,21	0	2,68

Tabla 34. Datos descriptivos del número de letras obtenidas al evaluar la visión de alto y bajo contraste (al 2,5% y al 1,25%) en los pacientes con discapacidad leve y en aquellos con discapacidad moderada-severa.

Tras la prueba t-student de los datos de las visiones obtenidos (tabla 34), observamos **disminución estadísticamente significativa al año en los pacientes con EDSS leve en la visión de bajo contraste al 1,25%**. Tabla 35.

EDSS leve: Muestras emparejadas	p-valor t student

AC	basal-anual	0,598
AV 2,5%	basal-anual	0,088
AV 1,25%	basal-anual	0,001

Tabla 35.

Tras la prueba t-student de los datos de las visiones obtenidos (tabla 34), en los pacientes con EDSS de moderada-grave, **existe disminución estadísticamente significativa** en la visión de alto contraste y en las visiones de bajo contraste. Tabla 36.

EDSS moderada-grave: Muestras emparejadas		p-valor t student
AC	basal-anual	0,000
AV 2,5%	basal-anual	0,016
AV 1,25%	basal-anual	0,002

Tabla 36.

○ **Según tipo EM :**

EM RR	N	Media	Mediana	Desv.estándar
AC_0	60	66,57	70	9,55
AV AC_1	60	65,68	69	7,73
2,5%_0	60	31,58	34	9,39
2,5%_1	60	28,65	31,5	10,61
1,25%_0	59	19,54	23	10,37
1,25%_1	59	13,90	13	10,88
EM PP	N	Media	Mediana	Desv.estándar
AC_0	8	66,25	70	6,94
AC_1	8	53,75	56	9,34
2,5%_0	8	21,25	23	17,55
2,5%_1	8	14,38	16,5	12,05
1,25%_0	8	11,38	11	4,24
1,25%_1	8	2,50	0	1,80

Tabla 37. Datos estadísticos descriptivos de las visiones (número de letras) obtenidas de los pacientes agrupados según tipo de EM.

En el grupo de enfermos con el subtipo remitente-recurrente, EM-RR, observamos una **disminución estadísticamente significativa de la visión con el contraste al 1,25% y al 2,50%**. Tabla 38.

EM RR: Muestras emparejadas		p-valor t student
AC	basal-anual	0,297
AV 2,5%	basal-anual	0,024
AV 1,25%	basal-anual	0,000

Tabla 38.

En el grupo de pacientes con el subtipo primariamente progresiva, EM-PP, observamos **disminución estadísticamente significativa en la AV de alto contraste y en la visión con el contraste al 1.25%**. En la visiones de bajo contraste al 2,50% no se observa en nuestro análisis disminución estadísticamente significativa. Tabla 39.

EM PP: Muestras emparejadas		p-valor t student
AC	basal-anual	0,000
AV 2,5%	basal-anual	0,088
AV 1,25%	basal-anual	0,045

Tabla 39.

5.2.3 Valores anatómicos (RNFL nervio óptico, GCL, GCM, RNFL macular):

	Control				Paciente			
	N	Media	Mediar	Desv. estándar	N	Media	Mediana	Desviación estándar
RNFL no_0	78	107,26	106,88	9,04	65	97,55	101,375	14,46
RNFLno_1	78	106,53	104,5	11,20	65	96,99	88,5	14,64
GCL_0	77	72,05	71,75	6,50	67	65,92	67,25	9,14
GCL_1	77	72,00	70,25	5,23	67	65,72	66,42	9,37
GCM_o	65	257,74	217,17	53,52	66	237,28	228	72,33
GCM_1	65	254,78	199,17	54,72	66	229,63	231,25	76,35
RNFL macular_0	69	37,07	35	3,08	67	33,06	34,17	4,94
RNFL macular_1	69	36,07	36,42	6,93	67	35,18	33,67	20,16

Tabla 40. Datos estadísticos descriptivos de los parámetros anatómicos analizados en el grupo control y el grupo de pacientes.

5.2.3.1 Grupo control:

Los valores anatómicos anuales analizados, respecto a los mismos parámetros basales, no muestran cambios estadísticamente significativos, como se observa en la tabla 41, tras realizar la prueba t-student.

		p-valor t student
RNFL no (nervio óptico)	basal-anual	0,390
GCL (capa céls. Ganglionares)	basal-anual	0,916
GCM (grosor coroideo macular)	basal-anual	0,095
RNFL mac (mácula)	basal-anual	0,207

Tabla 41.

5.2.3.2 Grupo pacientes:

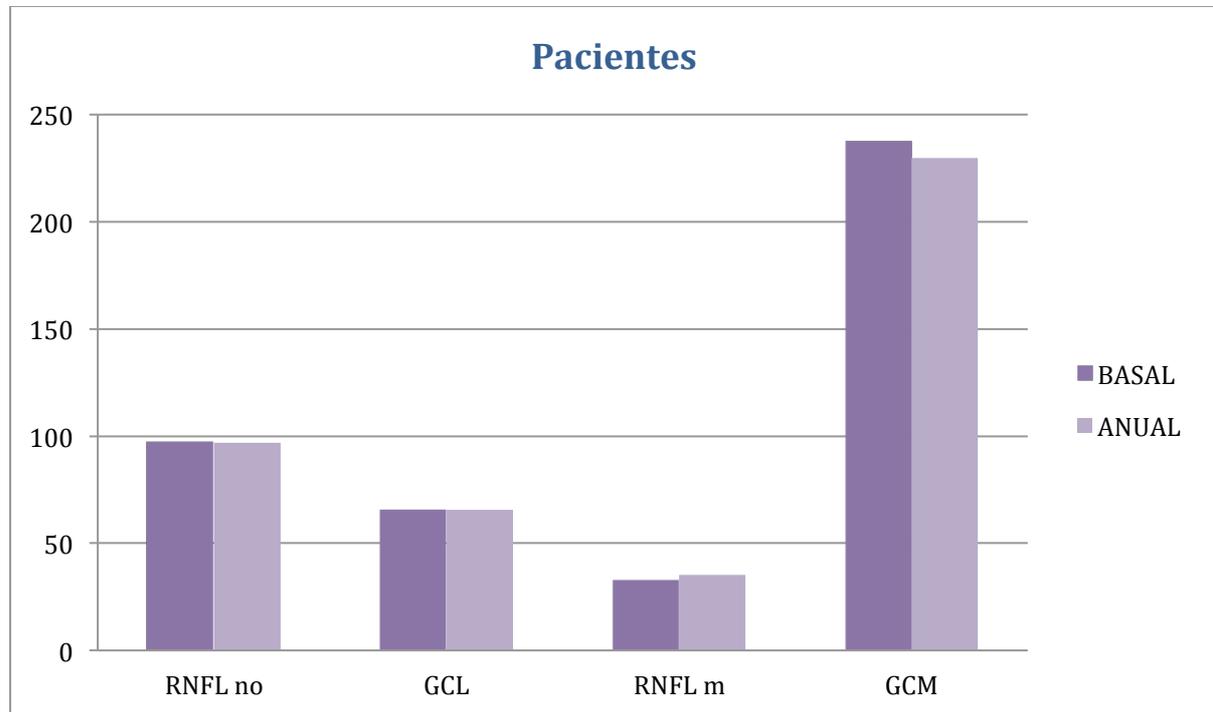


Fig. 34. Diagrama de barras donde se representan las medias basales y anuales de los parámetros anatómicos estudiados.

En el grupo de pacientes, existe **disminución anual significativa tanto en el grosor de la capa de fibras del nervio óptico como en el grosor coroideo macular.**

Tabla 42.

		p-valor t student
RNFL no (nervio óptico)	basal-anual	0,031
GCL (capa céls. Ganglionares)	basal-anual	0,157
GCM (grosor coroideo macular)	basal-anual	0,013
RNFL mac (mácula)	basal-anual	0,392

Tabla 42.

○ Según EDSS :

EDSS <u>Leve</u>	N	Media	Mediana	Desv.estándar
RNFL no_0	53	97,27	103,25	15,29
RNFLno_1	53	97,02	102,25	15,56
GCL_0	53	66,14	67,67	9,96
GCL_1	53	65,99	67	10,27
GCM_o	52	239,91	244,17	66,00
GCM_1	52	233,19	232,17	70,23
RNFL macular_0	53	33,36	34,17	4,81
RNFL macular_1	53	35,73	34	22,62
EDSS <u>Moderada-Grave</u>	N	Media	Mediana	Desv.estándar
RNFL no_0	12	98,77	97,37	10,48
RNFLno_1	12	96,85	98,125	10,12
GCL_0	14	65,09	66	5,13
GCL_1	14	64,69	65,83	4,81
GCM_0	14	227,49	210,75	94,55
GCM_1	14	216,37	185,67	97,77
RNFL macular_0	14	31,90	32,5	5,44
RNFL macular_1	14	33,09	33,08	3,07

Tabla 43. Datos estadísticos descriptivos de los parámetros anatómicos analizados en el grupo de pacientes con discapacidad leve y en el grupo de pacientes con discapacidad moderada-severa.

EDSS leve:		p-valor t student
Muestras emparejadas		
RNFL no (nervio óptico)	basal-anual	0,350
GCL (capa céls. Ganglionares)	basal-anual	0,337
GCM (grosor coroideo macular)	basal-anual	0,079
RNFL mac (mácula)	basal-anual	0,448

Tabla 44. Los valores de la t-student obtenidos tras estudiar los datos de los diferentes parámetros anatómicos, indican que no se observan diferencias estadísticamente significativas en el grupo de discapacidad leve.

En el estudio de los parámetros anatómicos según el grado de discapacidad leve, no obtenemos diferencias estadísticamente significativas (tabla 44). En cambio, en el grupo de discapacidad moderada-severa se observa una **disminución estadísticamente significativa en las capas de fibras nerviosas papilares (RNFL no) y en la capa de la coroides a nivel macular (GCM)**. Tabla 45, figura 35.

EDSS moderada-severa:		p-valor t student
Muestras emparejadas		
RNFL no (nervio óptico)	basal-anual	0,007
GCL (capa céls. Ganglionares)	basal-anual	0,272
GCM (grosor coroideo macular)	basal-anual	0,001
RNFL mac (mácula)	basal-anual	0,410

Tabla 45. Los valores de la t-student obtenidos tras estudiar los datos de los diferentes parámetros anatómicos analizados indican que en el grupo con discapacidad moderada-severa existen diferencias estadísticamente significativas en el espesor de la capa RNFL papilar y el grosor coroideo macular (GCM).

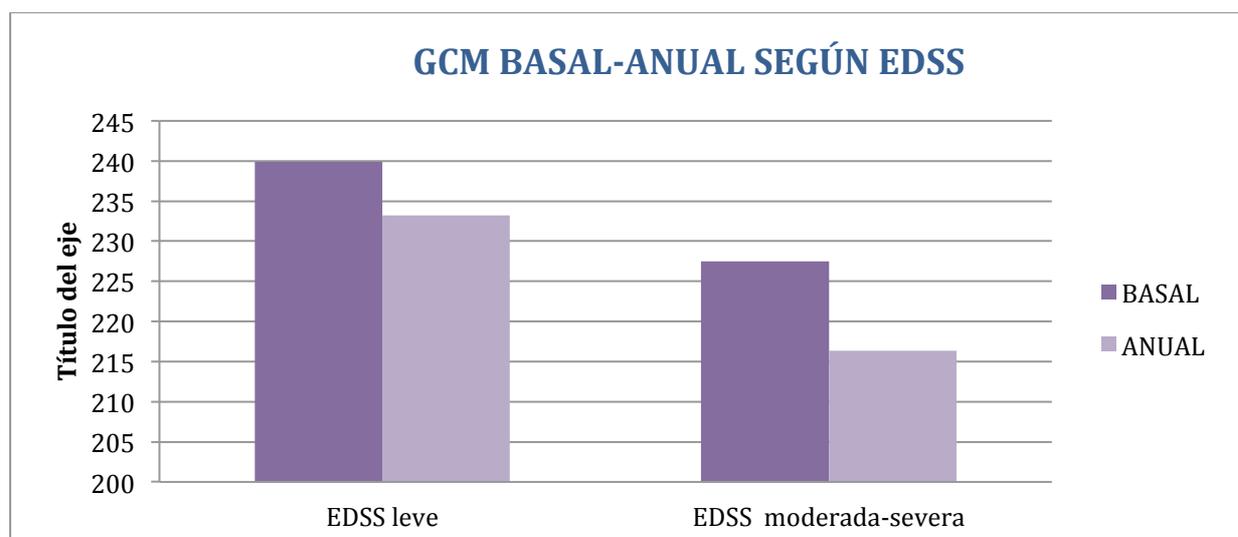


Fig. 35. Representación de las medias basales y anuales del grosor coroideo macular, GCM, según el grado de discapacidad.

○ Según tipo EM :

EM RR	N	Media	Mediana	Desv.estándar
RNFL no_0	59	96,78	101,5	14,73
RNFLno_1	59	96,49	100	15,03
GCL_0	59	66,37	67,67	9,48
GCL_1	59	66,25	67,67	9,78
GCM_0	58	232,29	236,17	67,61
GCM_1	58	224,55	224	72,00
RNFL macular_0	59	33,16	34,17	4,92
RNFL macular_1	59	35,55	34,17	21,44
EM PP	N	Media	Mediana	Desv.estándar
RNFL no_0	6	105,04	99,62	9,22
RNFLno_1	6	101,87	99,37	9,63
GCL_0	8	62,56	63,83	5,31
GCL_1	8	61,75	62	3,97
GCM_o	8	273,43	292,5	98,28
GCM_1	8	266,39	287,08	100,76
RNFL macular_0	8	32,25	31,92	5,37
RNFL macular_1	8	32,47	31,92	3,51

Tabla 46. Datos estadísticos descriptivos de los parámetros anatómicos estudiados según tipo de EM.

EM RR:		p-valor t student
Muestras emparejadas		
RNFL no (nervio óptico)	basal-anual	0,240
GCL (capa céls. Ganglionares)	basal-anual	0,402
GCM (grosor coroideo macular)	basal-anual	0,027
RNFL mac (mácula)	basal-anual	0,398

Tabla 47. El p-valor de la prueba t-student es significativo para el GCM en los pacientes con EM RR.

En los pacientes con **EM del tipo RR**, presentan **disminución estadísticamente significativa del grosor coroideo**. Tabla 47.

EM PP:		p-valor t student
Muestras emparejadas		
RNFL no (nervio óptico)	basal-anual	0,005
GCL (capa céls. Ganglionares)	basal-anual	0,179
GCM (grosor coroideo macular)	basal-anual	0,031
RNFL mac (mácula)	basal-anual	0,843

Tabla 48.

En los pacientes con **EM-PP** existe **disminución estadísticamente significativa** en las **fibras nerviosas peripapilares (RNFL no)** y, de nuevo, en la **capa coroidea (GCM)**. Tabla 48, figura 36.

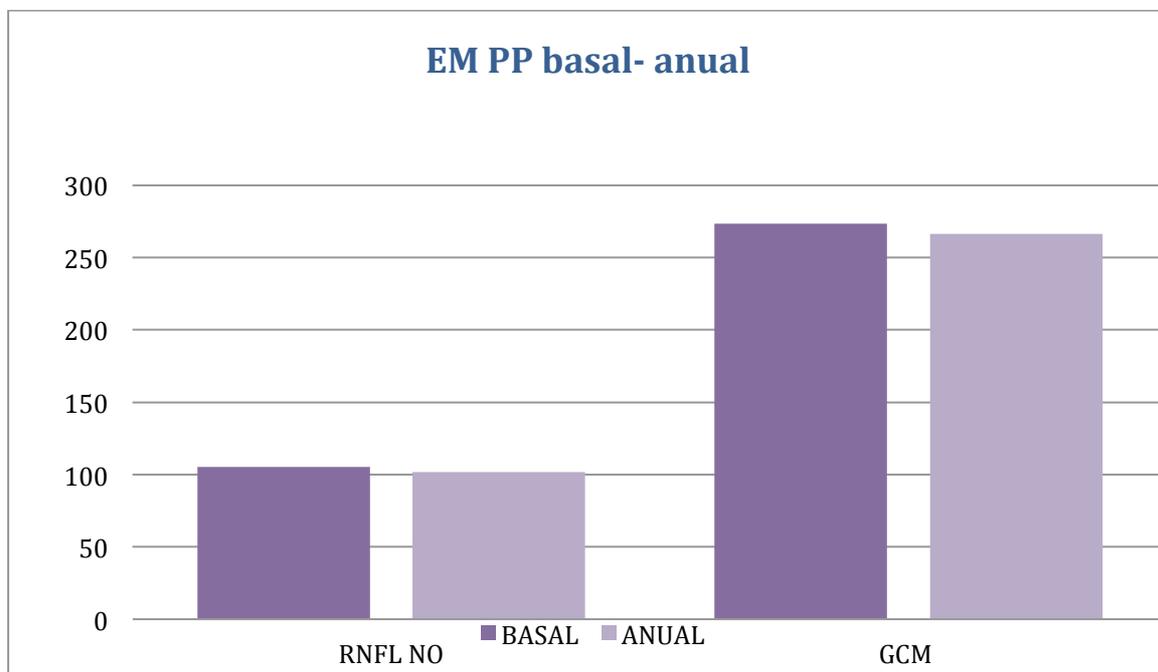


Fig. 36. Este diagrama de barras representa las medias basales y anuales del espesor de la capa RNFL no (papilar) y del grosor coroideo a nivel macular, GCM.

5.2.4 Valores vasculares:

	Control				Paciente			
	N	Media	Mediana	Desv. están	N	Media	Mediana	Desviación están
Plexo SUPERFICIAL	59	41,60	44,86	2,63	48	40,54	39,79	2,84
Plexo SUPERFICIAL_1	59	42,63	44,26	2,05	48	40,93	41,63	1,97
Plexo PROFUNDO_0	57	43,30	44,05	1,38	48	42,85	42,29	2,56
Plexo PROFUNDO_1	57	43,65	44,60	2,56	48	43,08	42,71	1,68
Plexo CORIOCAPILAR	59	52,37	49,97	1,81	48	51,30	51,78	1,25
Plexo CORIOCAPILAR	59	53,10	52,23	0,96	48	53,17	53,12	0,87

Tabla 49. Valores estadísticos descriptivos de la densidad vascular media de los diferentes plexos estudiados en el grupo control y en el grupo caso.

5.2.4.1 Grupo control:

		p-valor t student
Plexo vascular superficial	basal-anual	0,012
Plexo vascular profundo	basal-anual	0,328
Plexo coriocardilar	basal-anual	0,006

Tabla 50. Resultados estadísticos tras la prueba t-student en el grupo control. El p-valor es significativo en el análisis del plexo superficial y del plexo coriocardilar.

Existe **aumento significativo en la densidad del plexos vasculares superficial y el plexo de la coriocardilar** en el grupo control. Tabla 50.

5.2.4.2 Grupo paciente:

		p-valor t student
Plexo vascular superficial	basal-anual	0,283
Plexo vascular profundo	basal-anual	0,458
Plexo coriocardilar	basal-anual	0,000

Tabla 51. Resultados estadísticos tras la prueba t-student, el p-valor es significativo en el análisis del plexo de la coriocardilar.

Tal y como se muestra en la tabla 51, en el grupo de pacientes, encontramos **cambios de densidad estadísticamente significativos (aumento) en la capa vascular coriocapilar.**

○ **Según EDSS :**

EDSS Leve	N	Media	Mediana	Desv.estándar
Plexo SUPERFICIAL_0	40	40,79	40,87	2,39
Plexo SUPERFICIAL_1	40	40,94	41,80	2,02
Plexo PROFUNDO_0	40	43,01	43,14	2,33
Plexo PROFUNDO_1	40	42,93	42,64	1,72
Plexo CORIOCAPILAR_o	40	51,42	51,48	0,77
Plexo CORIOCAPILAR_1	40	53,16	53,15	0,87
EDSS Moderada-Grave	N	Media	Mediana	Desv.estándar
Plexo SUPERFICIAL_0	8	39,28	40,86	4,53
Plexo SUPERFICIAL_1	8	40,90	41,48	1,81
Plexo PROFUNDO_0	8	42,04	43,14	3,59
Plexo PROFUNDO_1	8	43,85	42,96	1,28
Plexo CORIOCAPILAR_o	8	50,69	51,48	2,60
Plexo CORIOCAPILAR_1	8	53,23	52,98	0,92

Tabla 52. Valores estadísticos descriptivos de la densidad vascular de los diferentes plexos analizados en los pacientes según su escala de discapacidad.

Tras analizar los valores obtenidos en el análisis de los plexos vasculares según el grado de discapacidad (tabla 52), podemos afirmar que: encontramos un **aumento estadísticamente significativo** en el plexo vascular de la **coriocapilar en pacientes con discapacidad leve**. Tabla 53.

EDSS leve:		p-valor t student
Muestras emparejadas		
Plexo vascular superficial	basal-anual	0,674
Plexo vascular profundo	basal-anual	0,769
Plexo vascular coriocapilar	basal-anual	0,000

Tabla 53. Resultados de la t-student en el análisis de los plexos vasculares de pacientes con discapacidad leve.

EDSS moderado-severa:		p-valor t student
Muestras emparejadas		
Plexo vascular superficial	basal-anual	0,242
Plexo vascular profundo	basal-anual	0,206
Plexo vascular coriocardilar	basal-anual	0,034

Tabla 54 . Resultados de la t-student en el análisis de los plexos vasculares de pacientes con discapacidad moderada-severa.

En los pacientes de nuestro estudio que presentan mayor discapacidad moderada-severa encontramos, tal y como se observa en la tabla 54, un **aumento estadísticamente significativo de la densidad vascular de la coriocardilar.**

○ Según tipo EM:

EM RR	N	Media	Mediana	Desv.estándar
Plexo SUPERFICIAL_0	42	40,69	41,12	2,36
Plexo SUPERFICIAL_1	42	40,88	41,63	2,02
Plexo PROFUNDO_0	42	43,01	42,57	2,27
Plexo PROFUNDO_1	42	42,96	42,61	1,70
Plexo CORIOCAPILAR_o	42	51,41	51,47	0,76
Plexo CORIOCAPILAR_1	42	53,19	53,15	0,88
EM PP	N	Media	Mediana	Desv.estándar
Plexo SUPERFICIAL_0	6	39,40	42,37	5,34
Plexo SUPERFICIAL_1	6	41,26	41,66	1,68
Plexo PROFUNDO_0	6	41,72	43,20	4,18
Plexo PROFUNDO_1	6	43,97	43	1,29
Plexo CORIOCAPILAR_o	6	50,50	51,48	3,02
Plexo CORIOCAPILAR_1	6	52,97	52,98	0,85

Tabla 55. Valores estadísticos descriptivos de los parámetros vasculares según el tipo de EM.

En nuestro estudio, tras analizar los datos del análisis de los plexos vasculares según el tipo de EM (tabla 55), se observa **aumento estadísticamente significativo de la densidad vascular del plexo de la coriocapilar** en el grupo de pacientes con EM-RR. Tabla 56.

EM RR:		p-valor t student
Muestras emparejadas		
Plexo vascular superficial	basal-anual	0,586
Plexo vascular profundo	basal-anual	0,844
Plexo vascular coriicapilar	basal-anual	0,000

Tabla 56.

Tal y como se observa en la tabla 57, en nuestro estudio, no se observan cambios significativos en la densidad vascular en ninguno de los plexos estudiados en el grupo de pacientes con EM primariamente progresiva (EM-PP).

EM PP:		p-valor t student
Muestras emparejadas		
Plexo vascular superficial	basal-anual	0,322
Plexo vascular profundo	basal-anual	0,247
Plexo vascular coriicapilar	basal-anual	0,118

Tabla 57.

5.2.5 Cambios anatómicos y vasculares según la evolución de la discapacidad a lo largo del año del estudio:

- Pacientes que no han empeorado la valoración de EDSS en 1 año:

	N	Media	Desv.estándar
RNFLno_0	49	97,74	14,36
RNFLno_1	49	97,03	14,61
GCL_0	49	66,96	8,83
GCL_1	49	66,84	9,04
GCM_0	48	234,68	66,14
GCM_1	48	227,06	74,94
RNFLmac_0	49	33,42	5,08
RNFLmac_1	49	34,03	5,04
Plexo SUPERFICIAL_0	38	40,55	3,00
Plexo SUPERFICIAL_1	38	41,14	1,90
Plexo PROFUNDO_0	38	43,18	2,72
Plexo PROFUNDO_1	38	43,44	1,59
CORIOCAPILAR_0	38	53,11	1,14
CORIOCAPILAR_1	38	5,325	0,84

Tabla 58. Datos descriptivos de las variables anatómicas y vasculares analizadas en los pacientes cuya puntuación en la escala EDSS no ha empeorado a lo largo del año de realización de nuestro estudio.

Muestras emparejadas	p-valor t student
RNFL nervio óptico basal-anual	0,111
GCL basal-anual	0,459
GCM basal-anual	0,059
RNFL macular basal-anual	0,248
Plexo vascular superficial basal-anual	0,194
Plexo vascular profundo basal-anual	0,510
Plexo vascular coriocalpilar basal-anual	0,416

Tabla 59.

No se observan cambios estadísticamente significativos en el estudio anatómicos o vascular en el grupo de pacientes que no empeoran a lo largo del año de estudio como se resume en la tabla 59.

- Pacientes que han empeorado la EDSS en 1 año:

	N	Media	Desv.estándar
RNFLno_0	18	96,59	14,36
RNFLno_1	18	86,11	34,43
GCL_0	18	63,07	9,60
GCL_1	18	64,65	9,84
GCM_0	18	244,18	88,55
GCM_1	18	236,46	81,82
RNFLmac_0	18	32,05	4,50
RNFLmac_1	18	38,32	38,62
Plexo SUPERFICIAL_0	10	40,49	2,28
Plexo SUPERFICIAL_1	10	40,12	2,09
Plexo PROFUNDO_0	10	41,57	1,20
Plexo PROFUNDO_1	10	41,73	1,31
CORIOCAPILAR_0	10	52,99	0,49
CORIOCAPILAR_1	10	52,84	0,95

Tabla 60. Datos descriptivos de las variables anatómicas y vasculares analizadas en los pacientes cuya puntuación en la escala EDSS ha empeorado a lo largo del año de realización de nuestro estudio.

Como se muestra en la siguiente tabla (tabla 61), existe un **adelgazamiento coroideo significativo** en los pacientes que presentaron un **empeoramiento de su EDSS** a lo largo del año del estudio.

Muestras emparejadas		p-valor t student
RNFL nervio óptico	basal-anual	0,161
GCL	basal-anual	0,144
GCM	basal-anual	0,038
RNFL macular	basal-anual	0,504
Plexo vascular superficial	basal-anual	0,078
Plexo vascular profundo	basal-anual	0,704
Plexo vascular coriocapilar	basal-anual	0,608

Tabla 61.

VI. DISCUSIÓN

6. Discusión:

En la patogenia de la EM se ha establecido que participan por un lado la inflamación y por otro lado la neurodegeneración. Estos dos componentes son los que, principalmente, van a determinar el grado de incapacidad y la clínica que presenta el paciente. La disfunción observada en los vasos de los pacientes con EM ha llevado a postular que, de manera parcial, esta patología también posea una base vascular⁹³. Así, varios estudios han demostrado hipoperfusión cerebral⁹⁴ y sugieren que, a pesar de que la EM es debida a una alteración del sistema inmune, podría haber un componente vascular⁹⁵⁻¹⁰⁰ que determine la progresión de la enfermedad, ya que muchos tratamientos modificadores de la enfermedad que suprimen de manera profunda el sistema inmunitario, incluyendo el trasplante autólogo de derivados hematopoyéticos^{101,102} no impiden la progresión de la neurodegeneración^{101,103}. Por otro lado, en estos pacientes se ha descrito el aumento de episodios cardiovasculares, cuyo mecanismo es desconocido, pero podría justificarse por la alteración endotelial secundaria a la inflamación; también se ha observado una disfunción en el drenaje venoso a nivel del SNC¹⁰⁴.

Dado que la retina se considera una ventana para el estudio del SNC, actualmente son muchos los trabajos que intentan dilucidar el papel de la vasculatura retiniana y coroidea en la EM¹⁰⁵. En estos pacientes, podría existir una alteración vascular retiniana secundaria a la disfunción de las células endoteliales¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Los mecanismos por los que se produce dicha disfunción son muy complejos e implican metabolitos locales vasodilatadores, como el óxido nítrico y la prostaciclina, y otros vasoconstrictores, como la endotelina 1, ET-1. Estas sustancias también pueden actuar a nivel de la coroides y del nervio óptico¹¹⁰, Pache et al.¹¹¹ demostraron un incremento de los niveles de ET-1 en el plasma en pacientes con EM asociado a una reducción significativa del flujo vascular extraocular. La ET-1, además de su efecto directo como vasoconstrictor, también incrementa la sensibilidad a la acción de otros agentes vasoconstrictores circulantes como la norepinefrina, 5-hidroxitriptamina y la angiotensina II, favoreciendo la disminución del flujo sanguíneo¹¹²⁻¹¹⁴.

Hasta la fecha, los valores de los grosores maculares obtenidos mediante la SD-OCT se aceptan como biomarcadores válidos de la enfermedad, incluso para conocer el grado de severidad de la misma¹¹⁵ y en ensayos clínicos^{116,117}. Desde hace 20 años, la OCT ha sido considerada como un método sensible para la evaluación del nervio óptico y de la retina en los pacientes con EM¹¹⁸. Se han correlacionado los datos de volúmenes de las capas retinianas obtenidos mediante la OCT con los volúmenes cerebrales¹¹⁹ y de médula espinal¹²⁰, sugiriendo así que la OCT podría servir como una potencial herramienta para la evaluación de neurodegeneración en el curso de la EM. Además, la OCT podría ser un biomarcador útil para valorar el pronóstico de pacientes con tiempos de evolución cortos¹²¹ o largos¹¹⁶ de la enfermedad.

Dado que la Angio-OCT es una técnica de reciente incorporación, no se dispone aún de suficientes estudios en lo que concierne a su utilidad para la valoración de los pacientes con EM. En este trabajo se intenta dilucidar qué papel tiene la medida del grosor coroideo, así como los valores de densidad vascular obtenidos mediante la utilización de la Angio-OCT, en el seguimiento clínico de los pacientes con EM y qué información podrían aportarnos acerca del desarrollo y pronóstico de la enfermedad.

6.1. Valores anatómicos:

En nuestro estudio, tal y como constatan otras investigaciones^{50,122,123}, se observa un menor grosor de las capas internas de la retina en los pacientes con EM respecto al grupo control. Así, hemos visto que el hecho de presentar la enfermedad, y con independencia de tener antecedentes de neuritis óptica, produce una disminución del grosor de las capas internas retinianas que se confirma tanto en la capa de fibras nerviosas a nivel papilar, RNFL papilar, como en la capa de fibras nerviosas en el área macular, RNFL macular, y la capa de células ganglionares maculares, GCL.

Estas tres capas, además, presentan menor espesor en los pacientes pertenecientes al subgrupo con mayor grado de discapacidad. En este punto, nuestros resultados también coinciden con los de otros trabajos: Dörr et al.¹²⁴ ya demostraron la utilidad de monitorizar el grosor de la RNFL peripapilar mediante la OCT para predecir la probabilidad de aumento de discapacidad de estos pacientes, así como su calidad de vida.

El adelgazamiento de las capas internas de la retina en pacientes con EM sin antecedentes de neuritis óptica ha sido atribuido a tres posibles mecanismos: una desmielinización subclínica del nervio óptico, una degeneración axonal retrógrada transsináptica a partir de fibras de la vía óptica posterior¹²² o un daño primario de las células ganglionares independiente de los mecanismos anteriores.

Autores, como Fisher et al.¹²⁵ demostraron una mayor reducción de fibras nerviosas en pacientes de EM que habían padecido una neuritis óptica, lo cual es consistente con nuestros hallazgos. Así, en nuestro estudio basal, en los ojos con antecedentes de neuritis, se aprecia un menor volumen de la capa RNFL papilar con un patrón que afecta selectivamente el sector temporal; también observamos que en estos ojos hay un adelgazamiento adicional de la capa GCL y, de la capa RNFL macular. Todo ello es atribuible a la lesión directa sobre el nervio óptico¹²⁶ que se puede encontrar reflejada en la OCT, meses después de la clínica de neuritis óptica, debido a la degeneración retrógrada de los axones de las células ganglionares dañados.

En la literatura revisada, la capa GCL es considerada la más sensible para detectar cambios. Esta capa es la que se afecta de manera más rápida y severa, incluso más que la capa de RNFL, cuando hay una NO¹²⁶. Asimismo, la GCL es la capa más precozmente afectada por la enfermedad en sí: Ratchford et al. encontraron que los pacientes con EM sin enfermedad ocular activa, sobre todo en los periodos iniciales de la enfermedad, presentaban un adelgazamiento de la GCL⁵².

En nuestro análisis longitudinal prospectivo a un año, en el grupo control no se observan cambios en ninguna de las capas retinianas analizadas; sin embargo, en el grupo de pacientes existe una disminución significativa del grosor de RNFL papilar.

Cuando analizamos el comportamiento de estos parámetros entre los diferentes subgrupos, según tipo de EM encontramos que, a lo largo del año del estudio, el espesor de la capa RNFL papilar experimenta un adelgazamiento significativo en pacientes clasificados como EM-PP que no se observa en aquellos pertenecientes al subgrupo de EM-RR. Esto indica que el seguimiento del grosor de esta capa podría ayudar a percibir una diferencia en el comportamiento entre dos subtipos de EM con pronóstico dispar,

pues la EM-PP es más agresiva. Consideramos que se trata de un indicador interesante ya que podría servir de apoyo para la definición de formas progresivas y, quizá, anticipar su detección con el fin de administrar precozmente tratamientos modificadores de la enfermedad, lo cual sería útil, a la postre, para mejorar su pronóstico.

Del mismo modo, el análisis anual de subgrupos de discapacidad señala una posible diferencia en el adelgazamiento de RNFL papilar dependiente de la puntuación inicial en la escala EDSS, ya que encontramos que los pacientes con discapacidad inicialmente moderada-severa muestran, de forma estadísticamente significativa, un descenso en el grosor de la capa RNFL papilar, cambio que no se evidencia en los pacientes con discapacidad inicialmente leve. Sin embargo, cuando se distribuyó a los pacientes según hubiese empeorado o no su puntuación en la escala EDSS a lo largo del año de estudio, no hubo cambios significativos en el grosor de las capas internas de la retina, incluida RNFL papilar, en ninguno de los dos subgrupos.

Por tanto, durante el año de estudio, RNFL papilar mostró un adelgazamiento significativo en el grupo de EM y, más concretamente, en los subgrupos que incluyen a los pacientes con una forma más grave o un estado más avanzado de la enfermedad: EM-PP y EDSS inicial moderada- severa.

6.2 Función visual:

La función visual se ha establecido como un parámetro útil para valorar la integridad de los axones de la vía visual^{127,128}.

En nuestro estudio basal comparamos las visiones de alto y de bajo contraste (tanto al 2,5% como al 1,25%), entre el grupo caso y el grupo control. Los pacientes, a pesar de presentar cambios significativos en la retina interna, no mostraron diferencias estadísticamente significativas de agudeza visual respecto a los sujetos sanos con ninguno de los optotipos empleados; por lo que, en este punto, nuestros resultados difieren de los de otros estudios que han intentado relacionar la AV de bajo contraste y las lesiones en la vía visual anterior objetivadas mediante la OCT en pacientes con EM^{125,128,129}.

Respecto al análisis de subgrupos, en el estudio basal hemos podido constatar que existían diferencias significativas en la agudeza visual de alto contraste, siendo estadísticamente superior la visión en el grupo que no presentaba el antecedente de neuritis. Al utilizar los optotipos de bajo contraste, el grupo de pacientes con antecedente de neuritis obtenía peores visiones respecto al grupo de pacientes sin el antecedente de neuritis pero estas diferencias no eran estadísticamente significativas. Estos resultados en las visiones de bajo contraste no coinciden con otros artículos publicados^{128,129}; en los que se afecta sobre todo la visión de bajo contraste y ello se ha relacionado con la disminución de la capa de GCL tras una neuritis: Gabilondo et al¹²⁶ expusieron que el cambio de grosor de GCL durante el primer mes tras un episodio de neuritis óptica predice la disminución de visión de bajo contraste a los 6 meses de dicho episodio.

Al estudiar el resto de subgrupos de pacientes, según su tipo de EM, según los años de evolución de enfermedad o según el grado de discapacidad, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con ninguno de los optotipos empleados, ni con alto ni con bajo contraste.

A pesar de que el estudio de la visión de bajo contraste se ha relacionado con los cambios en la retina interna¹²⁹, nosotros no hemos observado diferencias estadísticamente significativas cuando hemos comparado los grupos con diferente grosor de capas internas retinianas en OCT: ni entre casos y controles en el análisis principal, ni entre subgrupos según el antecedente de neuritis, ni entre subgrupos con distinto grado de discapacidad. Por tanto, en nuestro análisis basal, la medida de los espesores de capas internas retinianas con OCT parece ser más sensible para detectar neurodegeneración que el registro de la visión de bajo contraste.

En el estudio longitudinal, la visión de bajo contraste al 1,25% disminuye, de forma significativa, exclusivamente en pacientes.

En el análisis anual de subgrupos de discapacidad, la visión que disminuye, tanto en los pacientes que presentan discapacidad leve como en aquellos que presentan discapacidad moderada-severa, es la visión de bajo contraste al 1,25%. En el subgrupo

de discapacidad moderada severa también encontramos disminución significativa de la visión de bajo contraste al 2,50% y de la visión de alto contraste.

Respecto a los resultados obtenidos según el tipo de EM, observamos que tanto en el grupo EM-RR como en el grupo EM-PP la visión de bajo contraste al 1,25% continúa siendo la que disminuye de forma estadísticamente significativa en ambos grupos. Además, en el grupo con el subtipo remitente-recurrente hay disminución estadísticamente significativa de la AV con el contraste al 2,50% mientras que en el grupo con la forma primariamente progresiva vemos una disminución significativa de la AV de alto contraste.

Así pues, en el análisis anual, la visión de bajo contraste al 1,25% disminuyó significativamente en el grupo caso y en todos los subgrupos estudiados. Los resultados de esta parte de nuestro estudio reflejan que esta visión es la que parece tener mayor sensibilidad para detectar neurodegeneración y son coherentes con la importancia de explorar la AV de bajo contraste en los pacientes con EM^{48,49,128}.

Por otro lado, en los subgrupos que incluyen pacientes con formas más graves de la enfermedad, EM-PP y EDSS moderada-severa, pudimos detectar también una disminución significativa en la AV de alto contraste.

6.3 Parámetros vasculares:

En este trabajo hemos querido comprobar si existen alteraciones vasculares que afectan a la retina y a la coroides en los enfermos de EM respecto a los sujetos sanos y, en caso de ser así, si aportan alguna información adicional a la que proporcionan las alteraciones anatómicas retinianas, reconocidos marcadores de severidad en EM.

La perfusión de la mácula y de la coroides está organizada en diferentes plexos. A nivel de la coroides, la perfusión se realiza a través de las ramas ciliares de la arteria oftálmica. Dependiendo del tamaño de los vasos y su función encontramos: la capa de Haller, que está situada externamente y presenta grandes vasos; la capa de Sattler que está formada por vasos intermedios; y la capa de Ruysch o coriocapilar interna que está formada por arteriolas capilares y vénulas y la estudiamos con la Angio-OCT.

A nivel retiniano, el plexo vascular superficial se suple de la arteria central de la retina e irriga la capa de RNFL, GCL y la plexiforme interna¹³⁰. El plexo profundo se forma por anastomosis del plexo superficial e irriga la capa nuclear interna, CNI, y la plexiforme externa, CPE. Con la Angio-OCT también estudiamos la coriocapilar, citada previamente, que proporciona irrigación al EPR e indirectamente irriga también a los fotorreceptores¹³⁰.

La coroides es una estructura anatómica que, por estar ricamente vascularizada, se ha tenido en cuenta en nuestro trabajo como un parámetro vascular más. La importancia de estudiar esta capa junto con los plexos es debida a que actualmente las imágenes y la información que podemos obtener con la OCT-*Swept Source*, OCT-SS, son de gran calidad¹³¹ y nos permiten realizar un análisis muy detallado de la misma. Sin embargo, para el estudio de plexos retinianos estamos utilizando una técnica de aparición más reciente, la Angio-OCT, que de momento presenta limitaciones especialmente en lo que respecta a la obtención de imágenes. Los llamados artefactos de adquisición de la Angio-OCT son más frecuentes en pacientes con EM respecto a sujetos sanos¹³²; los más habituales son los artefactos por movimientos incontrolados de los ojos, por pérdida de fijación o por el propio parpadeo. Ello hace que el estudio de estos pacientes sea, en ocasiones, complicado, sobre todo en aquellos que presentan limitación de movimiento, nistagmo, o gran discapacidad. De hecho, han sido muy importantes, a lo largo de la realización de esta tesis y la obtención de datos, las mejoras en el propio software de la Angio-OCT, como el “*eye tracking*”, que limitaba los artefactos producidos por los movimientos oculares durante la adquisición de imágenes; aun así, en muchas ocasiones la discapacidad de los pacientes imposibilitaba completar la exploración o que esta cumpliera los mínimos de calidad necesarios para el estudio. Por el contrario, la información acerca del grosor coroideo resultó, en general, fácilmente accesible.

Recientes trabajos han querido establecer el comportamiento de las capas más profundas en pacientes con EM. Actualmente, con la mejora de las plataformas de OCT mediante las SS-OCT, se pueden obtener imágenes de la coroides de gran precisión e incluso ver posibles efectos según diferentes enfermedades¹³³. Hay que tener en cuenta que la coroides es una estructura dinámica cuyo grosor varía por múltiples factores: edad^{134,135}, presión intraocular¹³⁶, miopía y longitud axial¹³⁷, incluso puede cambiar a lo

largo del día por las variaciones circadianas^{138,139}. Del mismo modo, es esencial ser muy sistemático al estudiar este tejido ya que presenta gran variabilidad interindividual y es una estructura muy irregular; de ahí la importancia, en nuestra opinión, de utilizar los softwares sistematizados y así obtener mediciones independientes del observador.

Hallamos, de forma estadísticamente significativa, un menor grosor coroideo a nivel macular, GCM, en pacientes respecto a controles, y estas diferencias se mantienen, aunque eliminemos a los pacientes que, en algún momento de su evolución, han presentado neuritis óptica. Este resultado es consistente con otros trabajos¹¹⁰. Otro estudio en la misma línea, pero que obtuvo los datos coroideos de la zona peripapilar¹⁴⁰, demostró un menor grosor coroideo peripapilar en pacientes con EM respecto a sujetos sanos y se determinó que las diferencias de grosor coroideo eran mayores en la zona peripapilar que en la zona macular. En nuestro trabajo, a pesar de haber medido el espesor coroideo únicamente en la zona macular, se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles. Al analizar los diferentes subgrupos, incluido según presencia o ausencia de antecedentes de neuritis óptica, no hallamos cambios significativos en el grosor coroideo.

A diferencia de otros artículos publicados, donde no encontraban diferencias según la EDSS o la presencia de antecedentes de neuritis pero sí observaban cambios según los años de evolución de la enfermedad presentando un menor grosor a mayor tiempo de duración de la enfermedad¹¹⁰, nosotros no hemos obtenido diferencias significativas en el espesor coroideo entre tiempos de evolución largos y cortos. Los datos respecto a los años de evolución de la enfermedad están condicionados al tiempo que se decida como corte para hablar de más o menos tiempo de duración de la enfermedad. En nuestro trabajo decidimos basarnos en el corte de 120 meses, 10 años, que era el percentil 75, porque es un valor descriptivo más discriminante que la mediana y era más fácil encontrar diferencias en el caso de que las hubiera.

En nuestro estudio prospectivo, el GCM muestra un comportamiento diferente entre el grupo control, en el que no observamos variación y el grupo caso, que experimentó una disminución estadísticamente significativa al año del estudio.

Además, en este estudio anual, GCM también señala un comportamiento diferente entre los subgrupos según EDSS, ya que muestra una disminución significativa en el subgrupo de pacientes que al comienzo del estudio tenían discapacidad moderada-severa y, por el contrario, en el subgrupo que inicialmente se clasificó como discapacidad leve no hallamos diferencias al año. Por otro lado pudimos comprobar que, a lo largo del año del estudio, en el subgrupo de pacientes en que la puntuación de la escala EDSS no empeoró, no detectamos cambios significativos en el grosor coroideo; sin embargo, el subgrupo de pacientes en que empeoró la valoración EDSS sí que mostró un adelgazamiento coroideo estadísticamente significativo.

Para medir el grado de discapacidad que presenta un paciente se dispone de diferentes escalas, de las cuales la más utilizada es la EDSS (Expanded Disability Status Scale). Son instrumentos que se basan en la valoración clínica del paciente, de por sí sujeta a variabilidad interobservador e inexacta en la cuantificación. Los resultados obtenidos en nuestro estudio apuntan a que, en el caso del espesor coroideo, podríamos encontrarnos ante un marcador útil para complementar las escalas clínicas en la valoración y seguimiento de la discapacidad, ya que se trata de un indicador cuantificable y reproducible.

En el estudio de los plexos vasculares retinianos nos centramos únicamente en el área macular condicionados, en parte, por ciertas limitaciones técnicas de la Angio-OCT. El propio software de la plataforma nos proporciona la medida de la densidad vascular parafoveal sin necesidad de tratamiento de la imagen y posterior cuantificación por nuestra parte; sin embargo, por lo que respecta a la densidad vascular peripapilar, en la actualidad no se dispone de un sistema de cuantificación automática; el principal impedimento para ello parece ser la variabilidad anatómica de la propia cabeza del nervio óptico, que puede producir sesgos en la cuantificación de los vasos. El hecho de basarnos en datos que nos aportaba la propia plataforma facilitaba la reproducibilidad y repetibilidad de los resultados.

En el análisis basal observamos que, tanto los plexos vasculares retinianos superficial y profundo como el plexo coriocapilar, mostraron una densidad vascular significativamente menor en el grupo de pacientes que en el grupo control. Al eliminar

del grupo caso los sujetos con antecedentes de neuritis óptica, esta diferencia se mantuvo como significativa para los plexos retinianos y como clara tendencia para el coriocalpilar. Estos resultados son consistentes con otros estudios¹⁴¹⁻¹⁴³ que también han detectado una disminución de las estructuras vasculares en pacientes con EM respecto a sujetos sanos e incluso, en algunos, describen una rarefacción de los vasos de los plexos superficiales y profundos respecto a sanos¹⁴⁴.

En el análisis de subgrupos no encontramos diferencias significativas entre ningún subgrupo: según tipo de EM, EDSS y antecedente o no de neuritis. Este resultado no es concordante con lo obtenido en otros trabajos donde objetivan una disminución de la densidad vascular parafoveal con un aumento de la discapacidad¹¹⁵.

Al año, los datos obtenidos de los plexos vasculares son poco informativos, ya que se observa un aumento en la densidad de los plexos tanto en casos, donde el aumento fue significativo para el plexo coriocalpilar, como en controles, donde comprobamos un aumento de densidad estadísticamente significativo en el plexo superficial y en el coriocalpilar.

En la bibliografía se ha descrito el aumento de densidad del plexo coriocalpilar en asociación al aumento de la actividad inflamatoria. Así, Feuch et al.¹⁴⁴, hallaron que los plexos vasculares superficial y profundo de los pacientes con EM y antecedente de neuritis presentaban una menor densidad vascular mientras que en aquellos sin antecedente de neuritis óptica mantenían la misma densidad vascular que en los sanos. Además, hallaban un aumento del plexo de la coriocalpilar que asociaban a una mayor actividad inflamatoria de la enfermedad independiente de la presencia de neuritis. Así, aclaraban que la coriocalpilar no se afectaba cuando existía una NO.

En nuestro caso, el aumento de densidad de la coriocalpilar en el estudio anual afecta tanto al grupo caso como al grupo control; por ello lo atribuimos a las modificaciones que se realizaron en el software de la Angio-OCT entre el estudio basal y el anual. Creemos que estas modificaciones, orientadas a una mejor adquisición de las imágenes vasculares, permitieron que en el estudio anual hubiera una mayor detección en especial de la densidad vascular de la coriocalpilar, que es el plexo que presenta más

dificultad de adquisición en Angio-OCT por ser el más profundo y tener por delante el EPR.

Hay que tener en cuenta que cualquier intento de cuantificar una estructura vascular reviste más dificultad que realizar una medida de una sección anatómica, ya que el flujo sanguíneo está sujeto a fluctuaciones por múltiples circunstancias: edad, tabaquismo, comorbilidades vasculares, fármacos, ritmo circadiano. A pesar de ello, los parámetros vasculares estudiados han sido capaces de discriminar entre sujetos sanos y pacientes con EM en el estudio basal, por lo que los resultados de nuestro trabajo indican que podrían tener un papel como marcadores en el seguimiento de esta patología.

Cabe plantearse si los parámetros vasculares pueden ofrecer alguna información adicional a la que ya proporciona el espesor de las capas internas de la retina. A este respecto, el espesor coroideo parece una medida especialmente interesante. Tanto la capa GCM como RNFL peripapilar muestran, en el seguimiento anual, un descenso estadísticamente significativo en el grupo de pacientes frente al de controles, pero ambos parámetros parecen aportar información complementaria. En la capa RNFL peripapilar, el adelgazamiento anual se observa a expensas de los subgrupos que implican en general mayor gravedad al inicio del estudio (EMPP Y EDSS moderada-severa). En el caso del GCM, el adelgazamiento al año fue igualmente significativo para todas las formas de EM independientemente de su gravedad; sin embargo, discriminó entre pacientes con inicialmente baja discapacidad y aquellos con moderada-severa, con un descenso anual significativo de GCM detectado solo en estos últimos. Además, es el único de los parámetros que ha mostrado un descenso significativo al año en aquellos pacientes que durante el estudio han empeorado su puntuación en la escala EDSS. Por ello, en nuestro estudio longitudinal, las variaciones de grosor coroideo parecen reflejar fielmente la evolución de la discapacidad del grupo de pacientes con EM.

La medida de la densidad de los plexos vasculares retinianos depende de la Angio-OCT, técnica que se encuentra en pleno desarrollo, con las implicaciones que esto ha supuesto a lo largo de nuestro trabajo: cabe destacar que, tanto el estudio longitudinal entre los dos grupos principales como el análisis de subgrupos basal y longitudinal se vieron afectados por las limitaciones en la adquisición de imágenes en la Angio-OCT, que

redujeron sustancialmente el tamaño muestral en comparación con los valores proporcionados por la OCT.

A pesar de ello, los resultados del estudio basal, que muestran diferencias en la densidad de los plexos superficial y profundo entre casos y controles, nos indican que estos valores se perfilan como posibles biomarcadores en el seguimiento de la EM. Adicionalmente, tanto estos parámetros como el grosor coroideo podrían ser útiles para detectar eventuales cambios vasculares secundarios a los fármacos utilizados en estos pacientes e incluso, en un futuro, podrían permitir comprobar si el tratamiento modificador de la enfermedad tiene alguna incidencia en el flujo vascular retiniano y coroideo.

Ya que los valores vasculares podrían utilizarse como marcadores útiles en el diagnóstico y seguimiento de la EM, cabe plantearse hasta qué punto están interrelacionados con los anatómicos. En la mayoría de los artículos en que se expone una disminución del flujo retiniano o coroideo en pacientes con EM, se considera que es secundario a la atrofia de las capas internas retinianas, con lo que vendría a aportarnos la misma información que ésta.

García Martín et al.¹⁴⁰ relacionan el adelgazamiento coroideo en pacientes con EM con un proceso fisiopatológico en cascada en el cual, debido al daño directo en la capa RNFL peripapilar así como en la GCL, hay una disminución del flujo sanguíneo con adelgazamiento de la coroides que produce, a su vez, un mayor daño axonal. La explicación que en algunos artículos se aporta para justificar la disminución de densidad vascular retiniana secundaria a la atrofia de las capas internas de la retina es variada, pero sobre todo se refieren a la disminución en la demanda metabólica para interpretar sus resultados. Así, Wang X. et al¹⁴¹ exponen que, aunque las causas son diversas, la reducción de la actividad metabólica da como consecuencia una autorregulación del flujo, disminuyéndolo. La mayoría de los artículos que han estudiado la disminución de densidad vascular en la EM se refieren al plexo capilar peripapilar radial a nivel del nervio óptico y no a los plexos vasculares maculares, con lo que necesariamente han tenido que realizar un tratamiento de las imágenes. Sin embargo, algunos trabajos que han estudiado los plexos maculares en EM, no han encontrado disminución de densidad vascular a nivel

parafoveal, a pesar de comprobar una atrofia en la capa de células ganglionares a este nivel¹⁴¹.

Del mismo modo, en nuestro trabajo llaman la atención algunas discordancias entre el comportamiento de los parámetros estructurales y el de los vasculares. Por un lado, en el estudio longitudinal, el grosor coroideo macular muestra una disminución estadísticamente significativa en los pacientes en los que empeora la valoración de la discapacidad, pero en ellos no se detecta adelgazamiento significativo en GCL y RNFL macular; por otro lado, en el análisis basal, el subgrupo de pacientes con antecedentes de neuritis, a pesar de tener un neto adelgazamiento de capas internas, no muestra menor densidad vascular macular ni menor grosor coroideo macular, GCM, que los que carecen de ese antecedente.

Debido a ello, hemos estudiado la correlación entre los parámetros anatómicos y vasculares apareando casos-contróles con misma edad y sexo para valorar si las diferencias de grosores de las capas retinianas internas se corresponden con las diferencias en los parámetros vasculares:

Las variaciones de parámetros estructurales entre casos y controles se correlacionan bien entre sí: hemos encontrado una fuerte correlación directa entre las diferencias de grosor de todas las capas retinianas internas estudiadas: GCL, RNFL macular y RNFL papilar.

Las variaciones de parámetros vasculares entre casos y controles de nuestro estudio también evidencian correlaciones directas: la diferencia de grosor coroideo macular muestra una correlación moderada con la diferencia en la densidad del plexo vascular macular profundo y baja con la diferencia de densidad del plexo vascular macular superficial.

En cuanto a la correlación entre las diferencias de parámetros anatómicos frente a vasculares, únicamente observamos una baja correlación directa entre la diferencia de RNFL papilar y la del plexo vascular macular superficial entre el grupo caso y el grupo control.

Así pues, al margen de que la atrofia de tejidos lleve indudablemente aparejada cierta disminución en su irrigación, los resultados de nuestro trabajo no proporcionan evidencias de que la disminución del flujo vascular retiniano y coroideo en los pacientes con EM sea únicamente atribuible a la disminución de demanda metabólica secundaria a la atrofia de las diferentes capas retinianas. Por tanto, debemos considerar que estos valores puedan reflejar, al menos en parte, un aspecto primariamente vascular de esta enfermedad al que se alude en diferentes artículos: algunos trabajos sugieren que la densidad vascular tiene un comportamiento en parte independiente a la demanda metabólica^{111,145}. Por otro lado, también se han publicado artículos que describen una alteración endotelial en los vasos cerebrales de los pacientes con EM¹⁴⁶; aumento de comorbilidad vascular en estos pacientes¹⁴⁷, así como su relación con una mayor progresión de la discapacidad¹⁴⁸.

En nuestro estudio, la densidad de los plexos vasculares retinianos superficial y profundo y el grosor coroideo han resultado ser significativamente inferiores en pacientes de EM respecto a controles sanos.

El espesor coroideo es el valor que nos ha aportado más información pues, al año, ha mostrado una disminución significativa tanto en el grupo de pacientes, como en el subgrupo con discapacidad inicialmente moderada-severa. Otro dato interesante que arrojó la medida del grosor coroideo en el estudio longitudinal es que fue el único de todos los parámetros estudiados, incluyendo los espesores de las capas internas de la retina, que mostró una disminución estadísticamente significativa de forma selectiva en el subgrupo de pacientes que empeoraron en la valoración de su discapacidad.

Cabe destacar las limitaciones que repercutieron en el análisis de la evolución anual de la densidad capilar retiniana ya que el tamaño muestral se redujo considerablemente durante nuestro estudio como consecuencia de los artefactos de adquisición de la técnica Angio-OCT, especialmente presentes tratándose de pacientes con EM. Adicionalmente, el continuo progreso de la plataforma entre los dos periodos de adquisición de datos dificultó, en nuestro caso, la interpretación de algunos de los

resultados aunque, sin duda, posibilitará en adelante estimaciones más precisas de los plexos vasculares retinianos y de la coriocapilar.

Futuros trabajos acerca de los cambios en la densidad de los plexos vasculares maculares en EM, que analicen mayores tamaños muestrales, con inclusión de casos de reciente diagnóstico y tiempos de seguimiento más largos, así como un perfeccionamiento de la técnica Angio-OCT, ayudarían a desarrollar el papel de este biomarcador emergente.

A día de hoy, se desconoce hasta qué punto la hipoperfusión en EM es causa o consecuencia de la enfermedad cerebral o si se trata de una simple asociación; por ello, podría ser útil realizar estudios que relacionen las alteraciones vasculares retinianas y coroideas con la perfusión cerebral y confrontar estos datos con otros marcadores de severidad convencionales como la atrofia cerebral y de capas internas retinianas.

Basándonos en nuestros resultados, los parámetros vasculares pueden ser considerados biomarcadores válidos para la EM; actualmente, el espesor coroideo macular medido por OCT podría ser un indicador especialmente valioso para el seguimiento de estos pacientes, sobre todo en lo que respecta a la progresión de su discapacidad. Ulteriores investigaciones son necesarias para valorar todas las posibilidades que ofrece, en la clínica, el seguimiento de la densidad de los plexos vasculares maculares mediante Angio-OCT, así como para comprender mejor la etiopatogenia de los cambios vasculares que se producen en la EM.

VII. CONCLUSIONES

7. Conclusiones:

1. Los pacientes con esclerosis múltiple presentan una hipoperfusión macular comparado con el grupo control.
2. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los parámetros vasculares entre pacientes con discapacidad leve o pacientes con discapacidad moderada-severa.
3. No hemos encontrado una fuerte correlación entre los cambios vasculares a nivel macular y las diferencias en el grosor de las capas retinianas internas.
4. En el análisis longitudinal, los pacientes han presentado una disminución estadísticamente significativa de la capa de fibras nerviosas peripapilares y del grosor coroideo macular.
 - 4.1 La capa de fibras nerviosas radiales peripapilares presenta una reducción estadísticamente significativa en las formas más agresivas de la esclerosis múltiple y en las que causan mayor discapacidad, postulándose como un marcador con interés pronóstico y de seguimiento terapéutico.
 - 4.2 Aquellos pacientes que al año cursan con un empeoramiento clínico de su enfermedad sistémica, presentan un descenso estadísticamente significativo del grosor coroideo macular con respecto a su situación basal.
5. En nuestro estudio el antecedente de neuritis óptica no se ha relacionado con una menor densidad vascular de los plexos maculares ni con una disminución del espesor coroideo.
6. El estudio de la función visual mediante las láminas ETDRS de alto y de bajo contraste no ha mostrado diferencias entre los pacientes y los controles.

6.1 En el estudio basal no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en la función visual ni entre los subtipos de esclerosis múltiple ni entre los diferentes grados de discapacidad.

6.2 En el estudio evolutivo, la visión de bajo contraste al 1,25% disminuye en todas las formas de esclerosis múltiples y en cualquiera de los grados de discapacidad, siendo altamente recomendable para realizar un seguimiento de los pacientes.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

8. Bibliografía:

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2018 Jan 11;378(2):169-180
2. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017; 389:1336-46.
3. Fernández Fernández O., Saiz Hinarejos A. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. En: Farreras, Rozman. *Medicina Interna*. Vol. II. 16^a ed. Barcelona: Elsevier; 2008, p. 1467-1476.
4. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-17
5. Metz I, Weigand SD, Popescu BFG, et al. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2014;75:728-38.
6. Celius EG, Harbo HF, Egeland T, et al. Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA-DR2, DQ6 haplotype in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000 Sep 15; 178(2):132-5.
7. Dean G, Yeo TW, Goris A, et al. HLA- DRB1 and multiple sclerosis in Malta. *Neurology* 2008 Jan 8; 70(2):101-5.
8. Ascherio A, Munger KL. Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010 Sep; 5(3):271-7.
9. Promohammad A, Azimil T, Falah F, et al. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2018 Apr; 233 (4): 2850-2862.
10. Kang JH. Increased Risk of Multiple Sclerosis Following Herpes Zoster: A Nationwide, Population-Based Study. *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 204, Issue 2, 15 July 2011, p. 188-192.
11. Vandvik B, Norrby E. Paramyxovirus SV5 and multiple sclerosis. *Nature* 1989. Apr 27; 338(6218): 769-71.
12. Marrodan M, Alessandro L., Farez MF, et al. The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019 Jun; 25 (7): 891-901.
13. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20; 296(23): 2832-8.

14. Van der Mei I. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 327(7410) 10.1136/bmj.327.7410.316.
15. Illana Katz Sand. The role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Curr Nutr Rep*. 2018; 7(3): 150-160.
16. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol* 2002 Jun; 15(3): 227-31.
17. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clinical Immunol* 2012 Jan; 142(1):2-8.
18. Navarré Gimeno A., Coret Ferrer F., Casanova Estruch B. Estudio de la afectación medular en la Esclerosis Múltiple. Establecimiento de patrones de lesión en neuroimagen y su relación con la discapacidad. Tesis doctoral, 2015. Universidad de Valencia.
19. Jadidi E, Mohammadi M, Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1336-40.
20. Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, et al. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2010;35(4):267-74.
21. Saroufim P, Zweig SA, Conway DS, et al. Cardiovascular conditions in persons with multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct; 25:21-25.
22. Marrosu MG, Cocco E, Lai M, et al. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet*. 2002 Apr 27;359(9316):1461-5.
23. Jakimovski D, Topolski W, Genovese AV, et al. Vascular aspects of multiple sclerosis: emphasis on perfusion and cardiovascular comorbidities. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019. 19:5, 445-458. Doi:10.1080/14737175.2019.1610394
24. Sivakolundu DK, West KL, Maruthy GB, et al. Reduced arterial compliance along the cerebrovascular tree predicts cognitive slowing in multiple sclerosis: Evidence for a neurovascular uncoupling hypothesis. *Mult Scler Journal*. 2019. 1-11. DOI: 10.1177/1352458519866605.
25. Lapointe E., Li DKB, Traboulsee AL, et al. What have we learned from perfusión MRI in Multiple Sclerosis. *ANJR Am J Neuroradiol*. 2018 Jun; 39 (6):994-1000. Doi: 10.3174/ajnr.A5504. Epub 2018 Jan 4. Review.

26. Einardottir AB, Olafsdottir OB, Hjaltason H, et al. Retinal oximetry is affected in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol.* 2018 Aug; 96 (5): 528-530.
27. Bhaduri B, Nolan RM, Shelton RL, et al. Detection of retinal blood vessel changes in multiple sclerosis with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2016 May 20; 7 (6): 2321-30. Dpi: 10.1364/BOE.7.002321.
28. Lublin F. D; Reingold, Stephen C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
29. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radio logically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72 (9): 800-5.
30. Compston A, McDonald I, Noseworthy J et al. The symptoms and signs of multiple sclerosis. En: *McAlpine's Multiple Sclerosis, 4th Edition.* Philadelphia: Churchill Livingstone 2006.
31. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, et al. Relapses in multiple sclerosis are age-and-time dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1368-1375.
32. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, et al. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler* 010; 16: 414-1421.
33. Martínez Yélamos S., Arroyo González R. Historia Natural de la esclerosis múltiple y formas atípicas. En: *Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología* 2014, p:17-26 .
34. Bejaoui H, Rolak LA. What is the risk of permanent disability from a multiply sclerosis relapse? *Neurology* 2010; 74: 900-902.
35. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009; 73: 1616-1623.
36. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *NEJM* 2000; 343: 1430-1438.
37. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
38. Rovira Cañellas A., Tintoré Subirana M. Resonancia magnética en la esclerosis múltiple. En: *Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología* 2014.
39. Tintoré M, Rovira A, Ríó J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic

factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015 Jul; 138 (7): 1867-74.

40. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008 Mar 25, 70 (13): 1079-83.

41. Oreja Guevara C., Izquierdo Ayuso G. Estudio del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple. Generalidades. En: Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2014, p: 31-35

42. Adelman M, Bamborschke S, Becker D. Et al. Leitlinien der Liquordiagnostik der DGLN. 2007.

43. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-17.

44. Sicotte NL. Neuroimaging in multiple sclerosis: neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 54-62.

45. Bermel RA, Bakshi ARE. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 158-70.

46. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 555-62.

47. Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, et al. Imaging the optic nerve in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 537-41.

48. Frohman EM, Costello F, Stuve O et al. Modeling axonal degeneration within the anterior visual system: implications for demonstrating neuroprotection in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 26-35.

49. Villoslada P, Cuneo A, Gelfand J, et al. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 991-999.

50. Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963-969.

51. Toledo J, Sepulchre J, Salinas-Alaman A, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14:906-912.

52. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 2013; 80: 47-54.

53. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a

retrospective study. *Lancet Neurol* 2012; 11:963-972.

54. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008 Nov; 14(9): 1157-74.

55. Kitley JL, Leite MI, George JS et al. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler* 2012 Mar; 18(3): 271-85.

56. Brinar VV, Habek M, Zadro J, et al. Current concepts in the diagnosis of transverse myelopathies. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 Nov; 110(9): 919-27.

57. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama à Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004 Jan 27; 62(2):226-33.

58. Weier K, Mazraeh J, Naegelin Y, Thoeni A, Hirsch JG, Fabbro T, et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012 Nov; 18(11):1560-9.

59. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 2004-2015.

60. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis , a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133; 1914-1929.

61. Nos C., Sastre-Garriga J., Borrás C., et al. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(4): 413-6.

62. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Barcelona: Sociedad Española de Neurología. 2007.

63. Multiple Sclerosis, national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence. (NICE). 2004

64. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58 (2): 169-78, 5.

65. Cortese I, Chaudry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (2011). *Neurology* 2011; 76 (3): 294-300.

66. Liu C., Blumhardt L. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferón beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS study Group. *Lancet* 1998; 352 (9139): 1498-504.
67. García Merino JA., Saiz Hinarejos. Tratamiento para modificar la historia natural de la enfermedad. En: *Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología* 2014. P: 77-87.
68. Casetta E, Juliano G, Filippi G. Azatioprina for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 octubre 2007; (4): CD003982.
69. Blomgren G, Richman S, Hotermans C, et l. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-80.
70. Pelletier D, Hafler F. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2012; 366: 339-47.
71. Flores-Rivera JJ. Fingolimod: una novedosa terapia, modulador de los receptores de esfingosina para las formas recurrentes de esclerosis múltiple. *Rev Mex Neurociencia* 2011; 12(5): 250-261.
72. Etchevers HC, Couly G., Vincent C et al. Anterior cephalic neural crest is required for forebrain viability. *Development* 1999 126: 3533-3543.
73. Rishak RY, Ofri R. Embryogenesis: gene control of the embryogenesis of the eye. *Vet Ophthalmol.* 2007 May-Jun;10(3):133-6.
74. Williams, Borodkin, Rakic et al. Growth cone distribution patterns in the optic nerve of fetal monkeys: Implications for mechanisms of axon guidance. *Journal of Comparative Neurology*, 11 (1991), pp. 1081-1094.
75. Dolz-Marco R., Díaz-Llopis M., Pinazo Durán MD., et al. Evaluación preclínica de la toxicidad retiniana en la administración intravítrea de ácido docosahexanoico en modelo experimental de conejos. Tesis doctoral, 2013. Universidad de Valencia
76. Ruiz-Moreno JM. Estudios con OCT de alta penetración: EDI y Swept-source OCT. En: *Diagnóstico por la imagen en retina.* Editor: Ignasi Jürgens. Barcelona 2014. P: 109-114.
77. Bourquin S, Aguirre A, Hartl I, et al. Ultrahigh resolution real time OCT imaging using a compact femtosecond Nd:Glass laser and nonlinear fiber. *Opt Express.* 2003; 11:32900-7.
78. Rebolleda G, Noval S, Hurtado J. , et al. Capítulo 22: OCT en neuritis óptica y esclerosis múltiple. En: *tomografía de coherencia óptica.* Muñoz Negrete JM, Rebolleda G.,

Díaz Llopis M. Ed. Ingenio, Madrid 2012. p: 473-501.

79. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007, 1; 68: 1488-94.

80. Jain N, Tariq Bhatti M. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection and management. *Neurology* 2012;78:672–680.

81. Karti O, Ayhan Z, Karahan E, et al. The evaluation of choroidal vascular changes associated with vascular dysregulation in patients with multiple sclerosis using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *J Clin Exp Ophthalmol* 2016, 7:2.

82. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015; 35:2196–2203.

83. Spaide RF, Klanckin JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 45-50.

84. Spaide Rf, Fujimoto JG, Waheed NK. Image Artifacts in Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2015; 35 (11): 216-80.

85. Coscas G, Lupidi M, Cagini C. “False Friend” images on optical coherence tomography angiography: early choroidal neovascularization or artefact? *Acta Ophthalmology* 2016.

86. Camós-Carreras A., Mingorance E., Sánchez-Dalmau BF. Angio-OCT en neurooftalmología. En: Adán A., Zarranz-Ventura J. *Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA)*. Ed.: SEO. 2017.

87. Ghasemi Falavarjani K, Tian JJ, Akil H., et al. Swet Source optical coherence tomography angiography of the optic disk in optic neuropathy. *Retina* 2016; 36 Suppl 1:S168-77.

88. Cennamo G, Rossi C, Ruggiero P, et al. Study of the radial peripapillary capillary network in congenital disc anomalies with optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2017 Apr; 176:1-8.

89. Chen JJ, AbouCheahde J, Iezzi Raymond J, et al. Optical coherence angiographic demonstration of retinal changes from optic neuropathies, *Neuro-Ophthalmol*, 41: 2, 76-83.

90. Wang Y, Fawzi AA, Varma R et al. Pilot study o optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 840-5.
91. Higashima T, Nishida Y, Ohji M. Optical coherence tomography angiography in eyes with good visual acuity recovery after treatment for optic neuritis. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0172168. Doi: 10.1371/journal.pone.0172168.
92. Grinstead, Charles M.; Snell, J. Laurie. Central Limit Theorem. Introduction to Probability. London: AMS Bookstore, 1997.
93. Minagar A, Jy W, Jimenez JJ, Alexander JS. Multiple sclerosis as a vascular disease. *Neurol Res.* 2006;28(3):230-5.
94. D'haeseleer M, Hostenbach S, Peeters I, et al. Cerebral hypoperfusion: a new pathophysiologic concept in multiple sclerosis? *J Cereb Blood Flow & Meta.* 2015;35:1406-10.
95. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, et al. The Framingham cardiovascular risk score in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015 Aug 1;22(8):1176-83.
96. Flammer J, Pache M, Resink T (2001) Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 20: 319-349.
97. Kochkorov A, Gugleta K, Kavroulaki D, et al. (2009) Rigidity of retinal vessels in patients with multiple sclerosis. *Klin Monbl Augenheilkd* 226: 276-279
98. Swank RL, Roth JG, Woody DC, Jr. Cerebral blood flow and red cell delivery in normal subjects and in multiple sclerosis. *Neurol Res* 1983; 5:37-59.
99. Brooks DJ, Leenders KL, Head G, et al. Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosur Psychiatry* 1984; 47: 1182-1191.
100. Lycke J, Wikkelsø C, Bergh AC, J et al. Regional cerebral blood flow in multiple sclerosis measured by single photon emission tomography with technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime. *Eur Neurol* 1993; 33: 163-167.
101. Metz I, Uccinetti C, Openshaw H, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation fails to stop demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain* 2007 130 (5): 1254-1262.

102. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46:296–304.
103. Sun X, Tanaka M, Kondo S, Okamoto K, Hirai S. Clinical significance of reduced cerebral metabolism in multiple sclerosis: a combined PET and MRI study. *Ann Nucl Med* 1998; 12:89–94
104. D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, et al. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lacent Neurol*. 2011 Jul;10(7):657-66.
105. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(1): 44-53.
106. Nicolela MT (2008) Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol* 43: 337-341.
107. Yorio T, Krishnamoorthy R, Prasanna G (2002) Endothelin: is it a contributor to glaucoma pathophysiology? *J Glaucoma* 11: 259-270.
108. Haefliger I, Dettmann E (1998) Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma: an overview. In: Haefliger I, Flammer J, eds. *Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma*. Pa.: Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
109. Haefliger IO, Flammer J, Lüscher TF (1992) Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2340-2343.
110. Esen E., Sizmaz S., Demir T., et al. Evaluation of choroidal vascular changes in patients with multiple sclerosis using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmologica*. 2016;235(2):65-71.
111. Pache M, Kaiser HJ, Akhalbedashvili N, et al. Extraocular blood flow and endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2003. 49: 164-168.
112. MacLean MR, McGrath JC. Effects of pre-contraction with endothelin-1 on alpha 2-adrenoceptor- and (endothelium-dependent) neuropeptide Y-mediated contractions in the isolated vascular bed of the rat tail. *Br J Pharmacol*. 1990. 101: 205-211
113. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1991. 325: 997-1001.
114. Nakayama K, Ishigai Y, Uchida H, et al. Potentiation by endothelin-1 of 5-hydroxytryptamine-induced contraction in coronary artery of the pig. *Br J Pharmacol*.

1991. 104: 978-986.

115. Lanzillo R, Cennamo G, Moccia M, et al. Retinal vascular density in multiple sclerosis: a one year follow up. *Eur J Neurol.* 2019. Jan; 26(1): 198-201.doi: 10.1111/ene.13770. Epub 2018 Sep 3.

116. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2016; 15:574-84.

117. Y Bsteh G, Hegen H, Teuchner B, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer as measured by optical coherence tomography is a prognostic biomarker not only for physical but also cognitive disability progression in multiple sclerosis. *Mult scler.* 2017 Oct 1; 1352458517740216.

118. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9:921-932.

119. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, et al. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013; 70:34-43.

120. Oh J, Sotirchos ES, Saidha S, et al. Relationships between quantitative spinal cord MRI and retinal layers in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84:720-728.

121. Knier B, Leppenhetier G, Wetzlmair C, et al. Association of retinal architecture, intrathecal immunity, and clinical disease course in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 847-856.

122. Petzold A, Wattjes MP, Costello F et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol* 2014; 10:447-458.

123. Trip SA, Schlottmann PAGE, Jones SJ et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58: 383-391.

124. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, et al. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS ONE* 6; e18132.

125. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113:324-32.

126. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, et al. Dynamics of retinal injury acute optic neuritis. *Ann Neurol* 2015; 77: 517-528.

127. Triplett J, Yiannikas C., Barnett M, et al. Pathophysiological basis of low contrast

visual acuity loss in multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2018; 5(12): 1505–1512.

128. Talman L, Bisker E., Sakel D., et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in MS. *Ann Neurol* 2010 June; 67(6): 749-760.

129. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1250-7.

130. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography *Sci rep* 2017;7:42201.

131. Adhi M., Liu JJ., Qavi AH et al. Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157: 1272-1281.

132. Iftikhar M, Zafar S., Gonzales N., et al. Image artifacts in optical coherence tomography angiography among patients with multiple sclerosis. *Current Eye Research*, Doi: 10.1080/02713683.2019.1565892.

133. Peng C., Wang W., Xu Q., et al. Thickness of macular inner retinal layers and peripapillary retinal nerve fibre layer in neuromyelitis optica spectrum optic neuritis and isolated optic neuritis with one episode. *Acta ophthalmol*. 2017 Sep; 95 (4):583-590.

134. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* (2009) 147: 811–815.

135. Ehrlich JR, Peterson J, Parlitsis G et al. Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res* (2011) 92: 189–194.

136. Arora KS, Jefferys JL, Maul EA et al. The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2012) 53: 7813–7818.

137. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R et al. (2009): Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 148: 445–450.

138. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*(2011) 52: 5121–5129.

139. Tan C., Ouyang Y, Ruiz H. et al. Diurnal variation in choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *IOVS* (2012) 53: 261-266.
140. García-Martin E., Jarauta L., Pablo LE et al. Changes in peripapillary choroidal thickness in patients with multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol.* 2019 Feb;97(1):e77-e83.
141. Wang X., Jia Y., Spain R., et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1368-1373.
142. Jiang H, Delgado ES, Tan Jet al. Impaired retinal microcirculation in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(14): 1812-1820.
143. Lanzillo R, Cennamo G, Criscuolo C, et al. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Nov 21;24(13):1706–14.
144. Feucht N, Maier M, Lepennetier G et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018. Doi: 10.1177/1352458518750009.
145. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med* 1995; 14 (2): 91-96.
146. Plumb J, MCQuaid S, Mirakhur M, et al. Abnormal endothelial tight junctions in active lesions and normal-appearing White matter in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2002; 12: 154-69.
147. Allen NB, Lichtman JH, Cohen HW, et al Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology.* 2008; 30(4)234-8.
148. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010; 74:1041-7.

IX. ANEXOS

9. Anexos

Anexo 1:

Carta de confirmación del comité de ética del INCLIVA:



En Valencia, a 29 de Mayo de 2017

D. Carlos Hermenegildo Caudevilla, Presidente de la Comisión Delegada del Comité Científico Interno de la Fundación de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia – Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

CERTIFICA

Que el proyecto con título “Análisis cuantitativo, mediante OCT y angio-OCT, del grosor coroideo y flujo vascular papilar y su relación con el espesor de las capas de las fibras nerviosas y células ganglionares maculares en pacientes con Esclerosis Múltiple”, presentado por Antonio Duch para el desarrollo de la Tesis Doctoral de Marta Cerdá, ha sido evaluado por este Comité en su reunión del día 18 de Mayo de 2017, encontrándolo conforme con los requisitos de capacitación del solicitante, la adecuación del proyecto a los medios existentes, la adecuación de la memoria y el interés de los resultados del proyecto para el área de salud.

Y para que conste, se firma en la ciudad y fecha arriba indicadas

Fdo.: Dr. Carlos Hermenegildo Caudevilla
 Presidente de la Comisión Delegada del Comité Científico Interno



F-EG-CCI-9 Certificado conformidad

Anexo 2:

Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado **“Análisis cuantitativo, mediante OCT y OCT Angiografía (Angio-OCT), del grosor coroideo y flujo vascular retiniano y su relación con el espesor de las capas de fibras nerviosas y células ganglionares maculares en pacientes con Esclerosis Múltiple”** que está siendo realizado por la Dra. Marta Cerdà Ibáñez del Servicio de Oftalmología y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Antecedentes

La retina y el nervio óptico constituyen una ventana única al estudio del sistema nervioso central (SNC), de ahí el interés creciente del estudio de la aplicabilidad de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) en las patologías degenerativas del SNC, en concreto en la Esclerosis Múltiple (EM) como posible biomarcador secundario de la degeneración axonal global que se produce a nivel central.

La EM es una enfermedad neurodegenerativa crónica y discapacitante que se caracteriza por inflamación, desmielinización de las fibras nerviosas y degeneración axonal, que contribuye a la atrofia cerebral y se relaciona con la discapacidad de la enfermedad. Durante los últimos años y con el auge de las estrategias de neuroprotección se ha incrementado el interés en el desarrollo de técnicas de neuroimagen que permitan cuantificar in vivo la degeneración axonal y se puedan correlacionar con medidas fiables de la discapacidad. En este sentido la OCT y la Angio-OCT constituyen unas técnicas sencillas: rápidas, reproducibles y no invasivas que permiten obtener imágenes tomográficas in vivo de la retina y ofrecen un análisis cuantitativo del grosor de las diferentes capas retinianas así como del flujo vascular de las mismas.

La OCT y la Angio-OCT son dos técnicas de imagen, que se realizan utilizando el mismo instrumento, el cual permite obtener una imagen tomográfica (por secciones) óptica, no invasiva, que utiliza una combinación de luces provenientes de distintos receptores para lograr una mayor resolución. Su penetración milimétrica ofrece fotografías de alta resolución de las diferentes estructuras que forman la retina. Esto permite medir el espesor de las distintas capas y ayudan a una detección temprana de enfermedades.

La Angio-OCT utiliza la misma base que la OCT, rayos de luz, pero en vez de estudiar las capas anatómicas retinianas, estudia los plexos vasculares de la retina, sin necesidad de administrar contraste endovenoso, evitando así los riesgos que puede implicar administrar contraste. El tejido estático produce una reflexión constante mientras que las áreas móviles producen señales de OCT que cambian con el tiempo. La tecnología utilizada en la Angio-OCT discrimina estos cambios de posición mediante la señal de amplitud, detectando la señal de decorrelación entre B-Scans consecutivos y analizando dicha información mediante diferentes *softwares*.

Las capas vasculares que nos muestra la Angio-OCT a nivel retiniano son: el flujo superficial, el flujo profundo y la coriocalilar. De esta forma, esta nueva técnica es capaz de estudiar mejor las capas retinianas más profundas que no podrían ser estudiadas por el efecto pantalla que se produce con la angiografía fluoresceínica.

En el nervio óptico también podemos obtener una estratificación de las diferentes capas vasculares: la red capilar peripapilar (RPC), la cabeza del nervio óptico, y la coriocalilar. De esta forma, múltiples patologías que afectan al nervio óptico podrán ser estudiadas a nivel vascular.

Dentro de las limitaciones que presenta esta técnica, existe un límite de sensibilidad en la detección del flujo, por lo que flujos inferiores o superiores a estos niveles umbrales, no serán detectados como tal. A flujos bajos la Angio-OCT no captará ninguna señal, pudiendo parecer que estamos ante una zona de isquemia, aunque no sea así. Esto sucede ante flujos inferiores a 0,3 mm/ segundo, como en la coriocalilar. Sin embargo, a flujos rápidos superiores al límite superior de captación, como ocurre en la coroides, el flujo produce la misma señal de correlación, sin detectar esa diferencia.

Tanto la OCT como la Angio OCT, son técnicas mínimamente invasivas que se pueden repetir con frecuencia sin ocasionar molestia al paciente.

Múltiples estudios han descrito la existencia de alteraciones vasculares en pacientes con EM, concretamente una disfunción de las células endoteliales cerebrales. Se ha observado que los sujetos que presentan estas anomalías padecen un mayor grado de discapacidad y una evolución más rápida de la enfermedad. Por tanto, el factor vascular podría jugar un papel importante en la formación de las lesiones de la EM y su progresión.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo del estudio es analizar la correlación entre el grosor de la capa de células ganglionares retinianas y fibras nerviosas con la discapacidad medida en la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale) y la irrigación de estas capas mediante la cuantificación del grosor coroideo (capa vascularizada del ojo), y mediante el estudio del flujo vascular a nivel macular.

¿Por qué se le ha pedido que participe?

Se le pide su participación en este estudio ya que ha sido diagnosticado de Esclerosis Múltiple, con el fin de estudiar los posibles cambios en la retina y el nervio óptico relacionados con la enfermedad, así como analizar su correlación con el grado de discapacidad que usted presenta.

¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

Se realizará una exploración oftalmológica básica al inicio del estudio, con toma de Agudeza visual de Snellen y bajo contraste y una prueba de imagen basada en el mismo instrumento: OCT y Angio-OCT de ambos ojos.

Al año de seguimiento se repetirá la exploración oftalmológica y la prueba de la OCT junto con la Angio-OCT. Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos los resultados obtenidos de la exploración y de las pruebas realizadas.

La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando (si lo tiene) y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen será siempre bajo criterio médico.

Para la toma de imágenes, el paciente coloca su cabeza enfrente de una cámara ayudado de una sujeción frontal y una mentonera y mira un aspa que le indicamos. Mientras se realiza la toma de imágenes el paciente puede parpadear. La máquina puede elevarse y descender para que el paciente esté cómodo en todo momento. Tras la apertura de los párpados se toma la imagen utilizando rayos infrarrojos. El paciente no nota ningún estímulo. Se suele comenzar con el ojo derecho y posteriormente con el ojo izquierdo.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

No se prevé ningún riesgo adicional para usted. Únicamente se aplicará 1 gota de tropicamida en cada ojo 30 minutos antes de realizarle la OCT, para provocar la dilatación de la pupila, cuyos efectos (visión borrosa y fotofobia) durarán aproximadamente 3 horas.

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero nos permite un mayor conocimiento de esta patología.

¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen su médico y el resto del personal sanitario. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con la investigadora principal del proyecto,

La Dra. Marta Cerdà Ibáñez, teléfono _____.

Confidencialidad:

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

Anexo 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto titulado: “Análisis cuantitativo, mediante OCT y OCT Angiografía (Angio-OCT), del grosor coroideo y flujo vascular retiniano y su relación con el espesor de las capas de fibras nerviosas y células ganglionares maculares en pacientes con Esclerosis Múltiple”

Investigador principal: Marta Cerdà Ibáñez

Servicio: Oftalmología.

Yo, _____ he sido informado por el Dra. Marta Cerdà Ibáñez, investigadora del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha:

Anexo 4

Tesis becada por parte de FUNDACIÓ FISABIO: “Ayudas para la realización de tesis doctorales” – Convocatoria 2019.



IV CONVOCATORIA DE AYUDAS PARA EL FOMENTO DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA DE LA FUNDACIÓN PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE LA COMUNITAT VALENCIANA (FISABIO):

“Ayudas para la realización de tesis doctorales” Convocatoria 2019

RESOLUCIÓN DEFINITIVA DE CONCESIÓN



Nº ORDEN	CÓDIGO FISABIO	TÍTULO DEL PROYECTO	DEPARTAMENTO DE SALUD DE ADSCRIPCIÓN	PUNTUACIÓN EVALUACIÓN	ESTADO DE SOLICITUD
1	UGP-19-502		DS Salut Pública	87,5	CONCEDIDO
2	UGP-19-500		DS Eix Hospital General	85,5	CONCEDIDO
3	UGP-19-504		DS València-Doctor Peset	85,1	CONCEDIDO
4	UGP-19-497		DS València-Doctor Peset	84	CONCEDIDO
5	UGP-19-507	Análisis cuantitativo, mediante OCT y Angio-OCT, del grosor coroidal y flujo vascular retiniano y su relación con el espesor de las capas de fibras nerviosas y células ganglionares maculares en pacientes con esclerosis múltiple.	Oftalmología Mèdica (FOM)	84	CONCEDIDO

