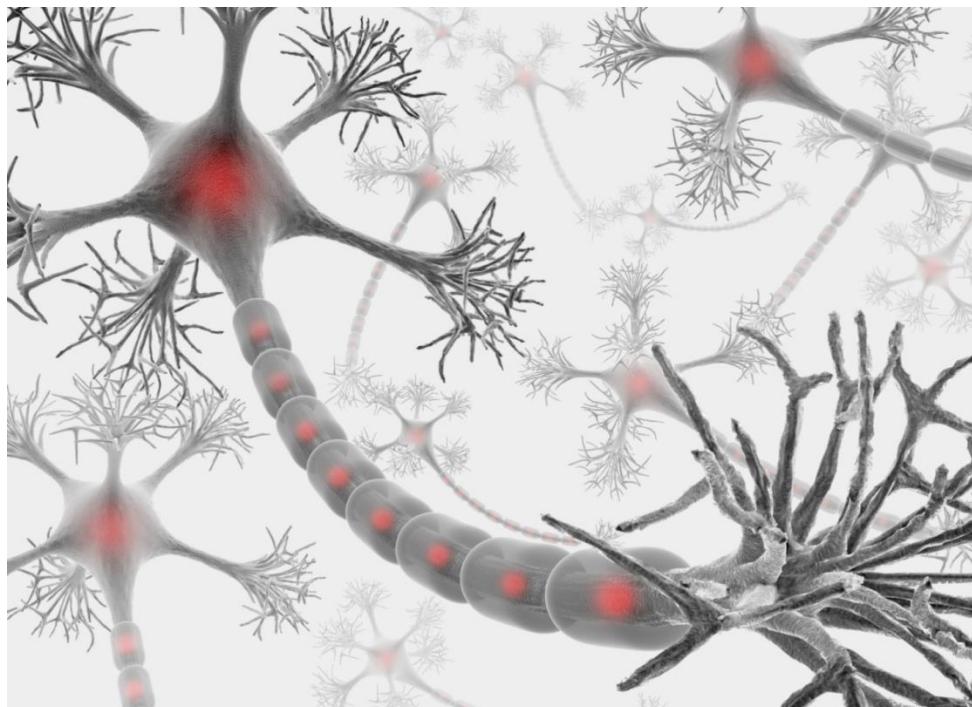


ESTUDIO A 5 AÑOS DE LA DEGENERACIÓN AXONAL EN LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA



Trabajo fin de grado

Curso 2014/15

Juan José Sancho Luna

Dirección del TFG:

Dª Elena García Martín, Doctora en Medicina y Cirugía, facultativo adjunto especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesora asociada de la Universidad de Zaragoza.

Dª María Isabel Fuertes Lázaro, Doctora en Medicina y Cirugía, y profesora Ayudante Doctor de la Universidad de Zaragoza.

A mi familia por su cariño, apoyo, ánimo y comprensión en todo momento.

A mis directoras del TFG por su inestimable ayuda y predisposición.

A un grandísimo amigo y jefe, D. Manuel Sánchez Naranjo, sin el cual nunca hubiese comenzado y terminado mi carrera, allí donde esté...

¡¡¡Muchísimas gracias a todos!!!

Índice

ABREVIATURAS	1
1 INTRODUCCION	2
1.1 <i>ESCLEROSIS MÚLTIPLE</i>	2
1.1.1 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS	3
1.1.2 TIPOS EM	4
1.1.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	5
1.1.4 TRATAMIENTOS	6
1.2 <i>ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y VISIÓN</i>	8
1.3 <i>ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y NERVIO ÓPTICO</i>	9
2 HIPÓTESIS / OBJETIVOS	10
2.1 <i>HIPÓTESIS</i>	10
2.2 <i>OBJETIVOS</i>	10
3 MATERIAL / MÉTODOS	11
3.1 <i>MATERIAL</i>	11
3.2 <i>MÉTODOS</i>	12
3.2.1 EXAMEN OFTÁLMICO COMPLETO	12
3.3 <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	16
4 RESULTADOS	18
4.1 <i>ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA</i>	18
4.2 <i>RESULTADOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL</i>	19
4.3 <i>RESULTADO DEL ESTUDIO DE CORRELACIONES</i>	20
4.4 <i>RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN ENTRE TRATAMIENTOS</i>	21
5 DISCUSIÓN	23
6 CONCLUSIONES	25
 BIBLIOGRAFÍA:	 26
 ANEXOS:	 31
ANEXO A. <i>Criterios clínicos y de laboratorio para diagnóstico EM (Poser 1983)</i>	31
ANEXO B. <i>Criterios de McDonald para diagnóstico EM (2010)</i>	32
ANEXO C. <i>Diagnóstico diferencial EM</i>	33
ANEXO D. <i>Consentimiento informado firmado por los sujetos del estudio</i>	34

ABREVIATURAS

AV: Agudeza visual

EM: Esclerosis múltiple

OCT: Tomografía de coherencia óptica

PIO: Presión intraocular

DM: Desviación media en el campo visual

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina

NO: Neuritis óptica

SEN: Sociedad Española de Neurología

SNC: Sistema nervioso central

MSIF: Federación Internacional de Esclerosis Múltiple

RR: Remitente recurrente

PS: Secundaria progresiva

PP: Primaria progresiva

PR: Progresiva recurrente

FB: Forma benigna

LCR: Líquido cefalorraquídeo

RM: Resonancia magnética

IFN: Interferón

SITA: Swedish Interactive Thresholding Algorithm

SLD: Luz superluminiscente

SD-OCT: Spectral domain optical coherence tomography

RNFL: Retinal nerve fiber layer

ANOVA: Analysis of variance

p: Nivel de significación

1 INTRODUCCION

1.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que provoca la inflamación y destrucción de la mielina del sistema nervioso central (SNC).

Según la sociedad española de neurología (SEN), la EM afecta aproximadamente a 46.000 personas en España.

Es la enfermedad neurológica, no traumática, que con más frecuencia produce incapacidad permanente en los jóvenes^{1, 2}.

La afectación del SNC en la EM se produce por una posible patogenia autoinmune, que se caracteriza por placas desmielinizantes seguidas de esclerosis, localizadas en la sustancia blanca del encéfalo y de la médula³.

En los últimos años se ha demostrado que a la desmielinización se asocian otros procesos de daño axonal. El daño axonal aparece en fases muy incipientes de la enfermedad, sin relación con episodios inflamatorios o autoinmunes contra la mielina⁴. Se ha demostrado mediante estudios que estos procesos desmielinizantes y de deterioro axonal se pueden observar y cuantificar a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante técnicas de análisis digital de la imagen⁵⁻¹⁰.

Es importante saber que no hay una EM típica.

Se trata de una enfermedad muy variable que no presenta una pauta predecible ni fija y que los síntomas varían de una persona a otra e, incluso, en una misma persona, a lo largo del tiempo.

Numerosos autores han sugerido la utilidad del estudio de la CFNR como marcador biológico del daño axonal en la EM¹¹⁻¹⁶.

1.1.1 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Los primeros estudios sobre el origen de la EM comenzaron a finales del siglo XIX. Sir Williams Gowers demostró que tanto los factores ambientales como los genéticos podrían estar implicados en la etiología de esta enfermedad. Algunos autores apuntan la posibilidad de que el factor ambiental implicado sea de origen infeccioso^{17, 18}.

En la etiología y patogenia de la EM se ha sugerido un factor ambiental como componente esencial del proceso de la enfermedad, y diversos estudios sugirieron además una relación entre las variaciones estacionales y la aparición de brotes¹⁹.

Según la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF), esta enfermedad suele aparecer en adultos jóvenes, con una media de edad entre 29-33 años. Otro dato que aporta la MSIF es que la EM ocurre un 50% más frecuentemente en mujeres que en los hombres.

A pesar de que la causa exacta de la enfermedad es desconocida, se da una gran importancia a la posibilidad de ser nuestro propio sistema inmunitario (leucocitos y macrófagos) el causante de esta enfermedad.

En las fases agudas de la EM, se altera la barrera hematoencefálica; nuestro sistema inmunitario puede entrar en el cerebro y atacar por error a nuestros propios tejidos. Estos ataques dañan las capas de mielina, que terminan siendo destruidas por los macrófagos.

La capa mielinica se interrumpe o estrecha a determinados intervalos, en los nodos de Ranvier. Los estímulos nerviosos saltan de un nodo a otro, lo que hace que la transmisión sea más rápida (100 m/s) que si el impulso nervioso recorriera toda la fibra nerviosa. Con la mielina afectada, los impulsos nerviosos no pueden transmitirse a través de los nervios con la misma velocidad que en nervios con la mielina íntegra.

La inflamación y destrucción de las capas de mielina son la principal característica de la EM.

Primero se destruye la mielina y seguidamente, se dañan los axones que han quedado desprovistos de ella y es entonces cuando aparecen los síntomas de la EM.

El proceso se define de la siguiente manera: La disfunción del sistema inmunitario provoca que el organismo ataque a su propio tejido nervioso (linfocitos T). Los linfocitos T se activan, penetran la barrera hematoencefálica y entran en el SNC. Aquí, los linfocitos T son estimulados para atacar a las neuronas y provocan daños en la vaina mielínica. El deterioro de la vaina provoca la ralentización de los impulsos nerviosos a lo largo de la fibra nerviosa.

1.1.2 TIPOS EM

Existen actualmente tipificadas cinco formas de evolución de la EM²⁰.

- Forma remitente recurrente (RR):

Es la más frecuente, apareciendo en un 83-90% de los casos. Se trata de episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles que se repiten a lo largo del tiempo y van dejando secuelas más o menos reversibles.

- Forma secundaria progresiva (SP):

Algunos autores piensan que aproximadamente el 50% de las formas RR tras un periodo de 10 años, empiezan a tener mayor número de brotes y secuelas.

- Forma primaria progresiva (PP):

Sólo un 10% de los pacientes presentan esta forma que se inicia con brotes invalidantes, sin que responda al tratamiento.

- Forma progresiva recurrente (PR):

Exacerbaciones o agravamientos ocasionales tras un curso progresivo.

- Forma benigna (FB):

Es la forma de EM que permite al paciente preservar su capacidad funcional en todo el sistema neurológico, 10-15 años después de la presentación de la enfermedad. En algunos casos puede derivar a la forma PS.

1.1.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En 1983, Charles Poser y colaboradores publicaron en Annals of Neurology [ver ANEXO A. Criterios clínicos y de laboratorio para diagnóstico EM] unos criterios diagnósticos que todavía tienen vigencia, con los cuales se obtuvo un lenguaje común para muchas investigaciones en el mundo. Cinco años antes de los vigentes, cerca del 85% de los artículos sobre EM publicados en revistas de los EE UU se basaron en dichos criterios. De acuerdo con estos autores, se establece el diagnóstico de EM en dos categorías, definitiva y probable, cada una con dos subgrupos dependiendo si se apoyan en clínica o en laboratorio²¹.

- EM Definitiva apoyada en clínica.
 - ✓ Dos episodios de la enfermedad
 - ✓ Evidencia de dos lesiones separadas.
- EM Definitiva apoyada en laboratorio.
 - ✓ Dos episodios y evidencia clínica o paraclínica de una lesión, más bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo (LCR) o Inmunoglobulina G en LCR.
 - ✓ Un episodio, más evidencia de dos lesiones y presencia de bandas oligoclonales o aumento de Inmunoglobulina G en LCR.
 - ✓ Un episodio y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra diferente más bandas oligoclonales o Inmunoglobulina G en LCR.

- EM Probable apoyada en clínica.
 - ✓ Dos episodios y evidencia de una lesión.
 - ✓ Un episodio y evidencia de dos lesiones.
 - ✓ Un episodio y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra.
- EM Probable apoyada en laboratorio.
 - ✓ Dos episodios de la enfermedad más bandas oligoclonales o Inmunoglobulinas en el LCR.

Para establecer un diagnóstico definitivo de EM, se deben cumplir una serie de criterios diagnósticos específicos, son los llamados criterios de McDonald, que se basan en los resultados clínicos y la resonancia magnética (RM) [ver ANEXO B. Criterios de McDonald para diagnóstico EM].

Otra forma de diagnóstico es basándose en los criterios de Poser (EM segura y probable).

En la actualidad, las modernas técnicas de RM y otros aparatos de medida como la tomografía óptica de coherencia (OCT), permiten realizar un diagnóstico diferencial más probable en el diagnóstico de EM [Ver ANEXO C. Diagnóstico diferencial EM].

La única prueba que dará resultados concluyentes por sí sola, será la biopsia cerebral que será reservada para casos excepcionales²².

En resumen, las principales pruebas de diagnóstico de la EM son; la RM, los potenciales evocados y la punción lumbar que, junto con el estudio del espesor de fibras nerviosas de la retina mediante OCT, darán un diagnóstico muy probable de EM.

1.1.4 TRATAMIENTOS

El tratamiento patogénico de la EM puede ser un factor protector para la reducción de la capa de fibras nerviosas de la retina que se produce con la progresión de la enfermedad²³.

El tratamiento de la EM puede ser de tres tipos. El primero de ellos es la terapia con base patogénica o "tratamiento fundamental de la enfermedad", que tiene como objetivo prevenir la progresión y las recaídas (brotes), y está constituido por inmunosupresores e inmunomoduladores, como los interferones (IFN), el acetato de glatirámero, la azatioprina, el natalizumab y la mitoxantrona.

El segundo tipo está orientado al tratamiento de los brotes, y se basa en el uso de corticoides, fármacos que reducen la intensidad y duración de los síntomas, pero no modifican la discapacidad.

Por último, el tercer grupo está formado por los tratamientos sintomáticos para la EM que tratan de mejorar la espasticidad, la fatiga, el deterioro cognitivo, el dolor, etc.

Hasta la fecha no existe un tratamiento curativo para la EM, si bien las terapias con base patogénica han demostrado una reducción de la actividad de la enfermedad disminuyendo la tasa de brotes y, posiblemente, la progresión de la discapacidad.

Todos los IFN han demostrado beneficio clínico-radiológico frente al placebo: IFN beta 1b subcutáneo (Betaferon®), IFN beta 1a subcutáneo (Rebif 22® y Rebif 44®) e IFN beta 1a intramuscular (Avonex®). Los IFN beta 1b y 1a se consideran fármacos seguros, bien tolerados y eficaces en EMRR, tanto en la reducción del número de brotes como en la disminución de la gravedad de los mismos^{24, 25}.

El acetato de glatirámero tiene un beneficio clínico similar a los IFN beta con demora en los beneficios radiológicos, lo que ha hecho pensar en un mecanismo patogénico diferente. Es un agente con actividad inmunomoduladora que induce células supresoras antígeno-específicas e interfiere en la activación de linfocitos T por competencia con la proteína básica de la mielina a nivel del complejo antígeno de histocompatibilidad mayor clase II. Se administra en dosis de 20mg por vía subcutánea diario (Glatiramer®, Copaxone®).

En Marzo del 2011 se aprobó el primer tratamiento por vía oral, lo que constituyó un gran avance por ser el primero eficaz después de muchos tratamientos fallidos y de gran importancia para la calidad de vida del paciente. Este medicamento se llama Gilenya 0,5mg (laboratorios Novartis) con su principio activo llamado fingolimod que actúa debilitando el movimiento de algunos glóbulos blancos evitando que lleguen al cerebro y actúen sobre éste provocando brotes.

Otro tratamiento novedoso es Rituximab cuyo mecanismo de acción es la inhibición del antígeno CD20. Este fármaco tiene como función destruir las células diana a través de una lisis celular mediada por la activación del complemento, del anticuerpo y por apoptosis²⁶.

1.2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y VISIÓN

Una de las principales causas de discapacidad en la EM es el déficit visual, que aparece en el 80% de los pacientes y suele presentarse como pérdida de agudeza visual (AV) o como alteración en la motilidad ocular. Aproximadamente en la mitad de los pacientes, la EM se inicia con alteraciones visuales^{27, 28}.

Los problemas visuales son comunes en la EM por los daños producidos tanto en el nervio óptico como en los nervios que controlan los movimientos oculares. La inflamación a nivel del nervio óptico se denomina **neuritis óptica** (NO) y provoca una pérdida de visión transitoria y en ocasiones acompañada de dolor en la parte posterior del ojo. En general, la visión normal se recupera al cabo de unas semanas, y es raro que la EM provoque una ceguera total. Sin embargo, estos síntomas suelen ser recurrentes en uno de los ojos.

Los daños a largo plazo en el nervio óptico provocan una disminución de la AV, que no se puede corregir con gafas, y pérdida de la visión cromática. En ocasiones, el paciente pierde áreas de visión en su campo visual (escotomas). Además, puede

aparecer **diplopía** debido al debilitamiento o la falta de coordinación de los músculos oculares. Uno o ambos ojos pueden verse afectados por movimientos rítmicos involuntarios, trastorno denominado **nistagmo**, que en la mayoría de los casos no provoca síntomas aparentes.

1.3 ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y NERVIO ÓPTICO

La CFNR está formada por los axones de las células ganglionares, que conforman el nervio óptico.

Estos axones carecen de mielina hasta traspasar la lámina cribosa, por lo que pueden ser buenos marcadores de daño axonal.

La reciente aparición de nuevos instrumentos de medida mediante técnicas de análisis digital de imágenes, permite observar y cuantificar objetivamente la CFNR.

Entre estos instrumentos destaca la OCT. Este dispositivo, basado en la interferometría de baja coherencia, permite analizar de manera objetiva las capas de la retina. Recientes estudios han podido observar alteraciones de la CFNR en pacientes con EM incluso en aquellos sin episodios previos de NO²⁹⁻³⁴, lo que podría indicar la existencia de daño axonal no asociado a la inflamación.

2 HIPÓTESIS / OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El análisis estructural y funcional de la capa de fibras nerviosas de la retina es útil para detectar neurodegeneración en pacientes con esclerosis múltiple y es un buen biomarcador del daño axonal y de progresión de esta enfermedad.

2.2 OBJETIVOS

- I. Cuantificar la pérdida de espesor a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante Tomografía óptica de coherencia en pacientes con esclerosis múltiple.
- II. Evaluar la función visual en pacientes con esclerosis múltiple utilizando la medición de la agudeza visual, la visión de colores y el campo visual.
- III. Analizar el cambio registrado en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y en los parámetros de función visual en pacientes con esclerosis múltiple a lo largo de cinco años de seguimiento.
- IV. Analizar la correlación entre las mediciones de la capa de fibras nerviosas de la retina y las pruebas funcionales en pacientes con esclerosis múltiple.
- V. Comparar el cambio producido en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y en la función visual entre los sujetos con esclerosis múltiple que recibieron tratamiento para su enfermedad y los sujetos que no recibieron tratamiento.
- VI. Evaluar si el tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple actúa como factor protector de la pérdida de fibras nerviosas de la retina.

3 MATERIAL / MÉTODOS

3.1 MATERIAL

Noventa y cuatro pacientes fueron estudiados en un periodo de seguimiento de 5 años. Todos los sujetos fueron sometidos a una evaluación oftalmológica completa, que incluyó la evaluación de AV (tabla de Snellen), visión de color (láminas pseudoisocromáticas Ishihara), examen de campo visual, y OCT. Todos los pacientes fueron evaluados en el momento basal y a los 5 años, para cuantificar cambios en las variables incluidas en el protocolo exploratorio.

El estudio cumplía con las directrices de la declaración de Helsinki y todos los sujetos incluidos en el mismo habían firmado un consentimiento informado que había sido previamente aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA). [Ver ANEXO D. Consentimiento informado firmado por los sujetos del estudio]

Los criterios de inclusión fueron:

1. Confirmación del diagnóstico de EM por un neurólogo, basándose en los criterios de Poser.
2. AV menor o igual a 0.1 (escala de Snellen).
3. Presión intraocular (mediante tonómetro de Goldmann) <20 mm Hg.

Los criterios de exclusión destacaban:

1. Los pacientes con brotes activos de EM (de cualquier déficit neurológico, no sólo neuritis óptica) en los 6 meses anteriores a la inscripción en el estudio o durante el seguimiento.
2. Pacientes con error refractivo mayor a 5D de equivalente esférico o astigmatismo mayor de 3D.

3. Otras enfermedades que pudieran afectar al nervio óptico, a la retina, al cristalino, córnea o causar opacidad de medios.
4. Otras enfermedades sistémicas que pudieran afectar a la visión o a las estructuras oculares (diabetes, hipertensión arterial mal controlada).

3.2 MÉTODOS

Se realizaron las siguientes pruebas que a continuación se describen:

3.2.1 EXAMEN OFTÁLMICO COMPLETO

- **Evaluación de la AV:**

Se corrigió al paciente monocularmente llegando a su máxima AV con corrección mediante gafa de pruebas usando el MPMAV (máximo positivo máxima agudeza visual) y con optotipo de Snellen a una distancia de 6 metros.



Imagen 1. Test de agudeza visual utilizando la escala de Snellen.

- **Visión del color**

Se utilizó el test de 20 láminas pseudoisocromáticas de Ishihara para evaluar problemas congénitos o adquiridos Rojo/Verde.

El test consiste en mostrar al paciente las láminas de una en una con un máximo de 10 segundos por lámina y el paciente debe identificar el número o figura del test.

Los resultados se anotan en una plantilla y se clasifica al paciente como visión cromática normal o deficiente rojo/verde.

El test de Ishihara es el test más utilizado para diagnóstico y clasificación de discromatopsias (alteraciones en la visión de colores, como el daltonismo). También es muy útil para conocer el estado del nervio óptico y sus fibras o para el estudio de la compresión nerviosa en tumores, etc.

No permite distinguir defectos del eje azul-amarillo, aunque los principales son los del eje rojo verde: la protanopia (dalton) en la que, grosso modo, el espectro azul-verde se ve gris y tienen el espectro rojo muy acortado (carecen del cono rojo); y la deutanopia (Nagel) donde el verde se visualiza gris (carecen del cono verde).

Si se visualizan 17 o más números normales, la exploración es normal. Si son menos de 13, es patológica.

Imagen 2. Test láminas de Ishihara.

- **Campo visual**

Se utilizó el campímetro Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA) utilizando la estrategia SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm) estándar 30-2.

Este test consiste en proyectar estímulos luminosos de intensidad luminosa variable en localizaciones concretas, para determinar el umbral de sensibilidad retiniana. Este test evalúa la sensibilidad umbral en los 30º centrales de la retina, proyectando estímulos de 0,43º (tamaño III de Goldmann) durante 0,2 segundos en 76 localizaciones distintas, separadas entre sí 6º.

Los datos obtenidos se comparan con una base datos con lo que se establece, si la sensibilidad de los puntos del campo es o no anormal (detección) y determina la mínima intensidad luminosa capaz de detectar en cada punto del test (umbral).

Para garantizar la fiabilidad de la prueba, el sistema lleva incorporado un comprobador de seguimiento de mirada que consiste en proyectar estímulos en la mancha ciega, que no deberían ser vistos por el paciente.

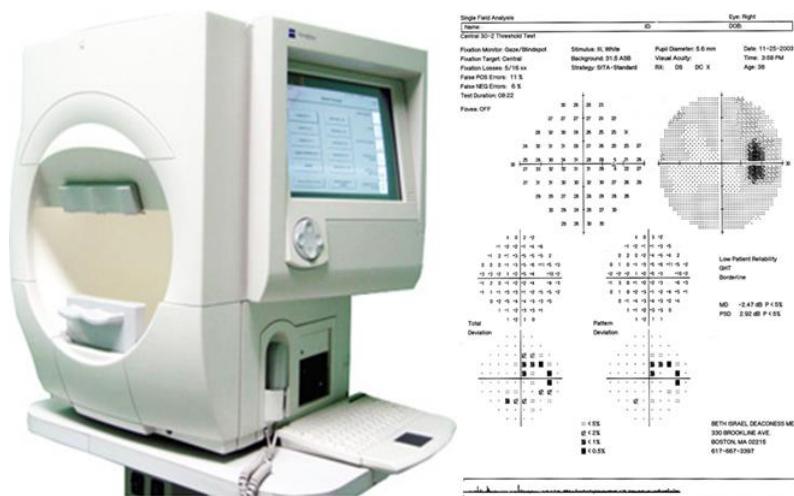


Imagen 3. Campímetro Humphrey.

- ***Tomografía óptica de coherencia***

Se realizó mediante un sistema de dominio espectral (SD) OCT (Cirrus HD-OCT 3000; Carl Zeiss Meditec). Es un instrumento computarizado que adquiere y analiza tomografías de cortes transversales y tomografías en tres dimensiones del segmento posterior del ojo mediante una tomografía óptica de coherencia con dominio espectral (SD-OCT).

Es una forma de interferometría de baja coherencia no invasiva que produce tomografías de alta resolución de la retina sin entrar en contacto con el ojo.

En la interferometría de baja coherencia, la luz se envía por dos rutas ópticas; una es la ruta de muestra (en el ojo) y la otra es la ruta de referencia del interferómetro. La fuente de luz es un diodo de emisión de luz superluminiscente (SLD) de 840 nm.

El retorno de luz desde las rutas de muestra y de referencia se combina en el detector, que es un espectrómetro en SD-OCT.

Este espectrómetro soluciona las señales de interferencia en la profundidad de cada barrido A mediante una transformación de Fourier y posteriormente construye una imagen tridimensional con una alta resolución (7-8 µm) y mide el espesor de la CFNR a 3,4 mm del centro del disco óptico.

Este dispositivo se ha convertido también en una herramienta fundamental para el diagnóstico y seguimiento de alteraciones retinianas maculares.

En nuestro estudio se utilizaron los siguientes protocolos para la proyección de imagen retiniana:

- Protocolo RNFL thickness (exploraciones circulares-3,4 mm).
- Protocolo Fast Macular.

Se exploraron los siguientes parámetros:

- Espesor medio de la CFNR.
- Espesor de la CFNR de los cuatro cuadrantes.
- Volumen macular.

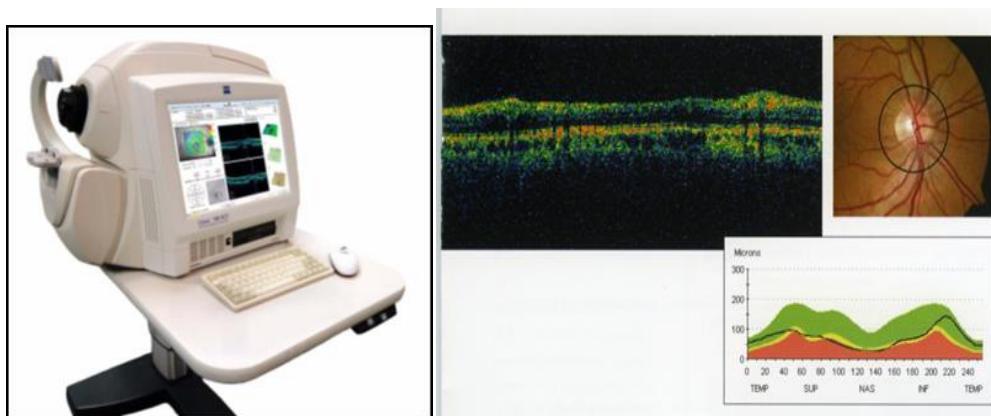


Imagen 4. Cirrus HD-OCT 3000.

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se registraron todas las variables en una base de datos creada con un programa de base de datos (FileMaker Pro 8.5; Archivo: Maker, inc., Santa Clara, CA).

El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS, versión 20.0; (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Los valores de p inferiores a 0.05 fueron considerados significativos en el análisis estadístico.

Mediante test de T de student para muestras relacionadas, se compararon los cambios registrados en las variables durante el seguimiento (5 años) en los pacientes con EM, para detectar cambios asociados con la progresión de la enfermedad.

Además se utilizó la prueba de correlación de Pearson para analizar la asociación entre cambios estructurales (OCT) y cambios funcionales (AV, visión cromática y campo visual).

Para finalizar, los pacientes fueron divididos en 2 grupos:

- a. Pacientes con tratamiento para la EM
- b. Pacientes sin tratamiento.

Se realizó una comparación estadística entre estos dos grupos para analizar si el tratamiento de la EM es un factor protector contra la degeneración de la CFNR en los pacientes afectados por la EM.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Se estudiaron un total de 64 mujeres y 30 varones siendo la proporción de mujer/varón de 3:2. Un total de 174 ojos (92,6%) pertenecían al grupo de EMRR, 12 (6,4%) al grupo de EMPS y 2 (1,1%) al de EMPP. El antecedente de diplopía estuvo presente en 56 pacientes (29,8%) y 45 (23,9%) habían padecido al menos un episodio de neuritis óptica.

El porcentaje de pacientes adscritos a cada uno de los tratamientos se detalla en la Imagen 5. El grupo mayoritario corresponde a los sujetos que no recibieron tratamiento (36,17%). De los tratados, el grupo más numeroso recibió Betaferón (20,21%) seguido de Rebif (16%), Avonex (12,8%) y Copaxone (11,7%).

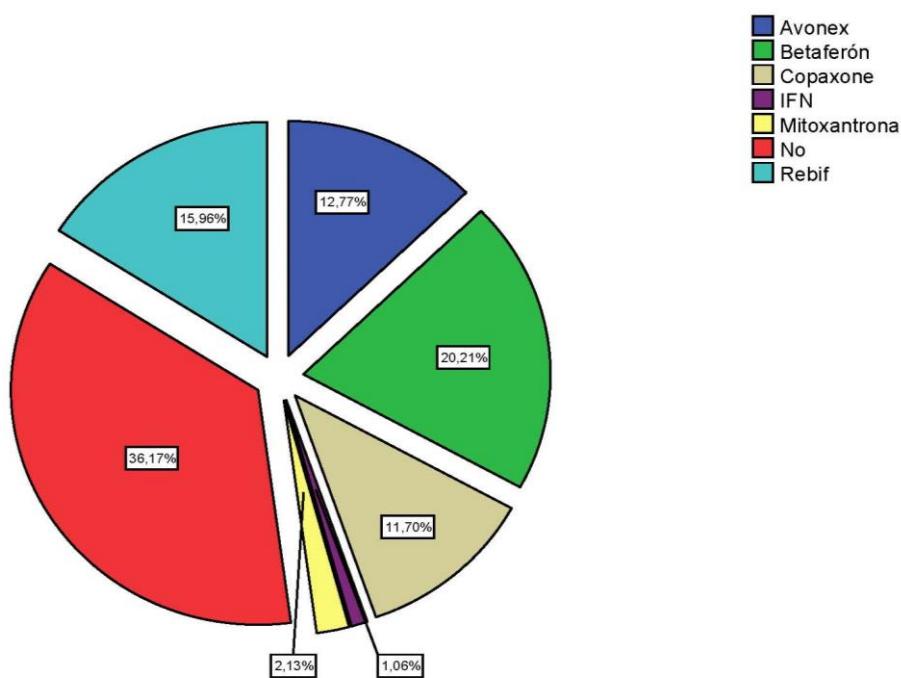


Imagen 5. Porcentaje de pacientes que recibió cada uno de los tratamientos para EM.

4.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL

Los resultados de todos los parámetros funcionales y estructurales registrados y la significación de la comparación obtenida entre la exploración basal y la revisión realizada al finalizar el estudio (quinto año) se encuentran detallados en la Tabla 1.

Como se observa en esta tabla, se ha detectado una pérdida significativa en la AV medida con optotipos de Snellen, en el espesor medio, superior, inferior, nasal y temporal de la CFNR, y en el volumen macular obtenidos con OCT.

	BASAL	5 AÑOS	p
AV	0,91 (0,24)	0,90 (0,34)	0,040
<i>Test Ishihara (nº de aciertos)</i>	18,06 (3,04)	18,08 (3,23)	0,324
DM (dB)	-3,08 (2,44)	-3,87 (2,76)	0,754
OCT Espesor medio (μm)	89,43 (10,65)	81,03 (10,65)	<0,001
OCT Espesor superior (μm)	115,78 (15,03)	105,01(13,45)	0,015
OCT Espesor nasal (μm)	69,06 (17,47)	66,99 (15,89)	0,041
OCT Espesor inferior (μm)	113,67 (14,56)	101,12 (15,59)	<0,001
OCT Espesor temporal (μm)	59,61 (13,45)	55,91 (15,63)	0,038
OCT Volumen macular (mm^3)	6,57 (0,43)	6,42 (0,39)	<0,001

Tabla 1. Valores de la media y la desviación estándar entre paréntesis de los parámetros funcionales y estructurales obtenidos en la exploración basal y en las revisiones realizadas al quinto año de seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple; y nivel de significación obtenido (t de Student para muestras relacionadas) al comparar el cambio observado entre el valor basal y la revisión a los 5 años. Se representan con negrita los parámetros en los que la significación fue significativa ($p<0,05$). Abreviaturas: AV, agudeza visual; OCT, tomografía de coherencia óptica; DM, desviación media.

La media anual de los espesores de la CFNR medidos con la OCT mostró un claro descenso a lo largo de los 5 años, como se muestra en la Imagen 6. Los parámetros que más se modificaron entre el momento basal y la revisión de los 5 años fueron el espesor superior e inferior de la CFNR, con un descenso medio anual de 4,98 y 4,88 μm , respectivamente. El espesor medio de la CFNR se redujo una media de 8,4 μm en 5 años, es decir, un promedio de 1,68 μm anuales.

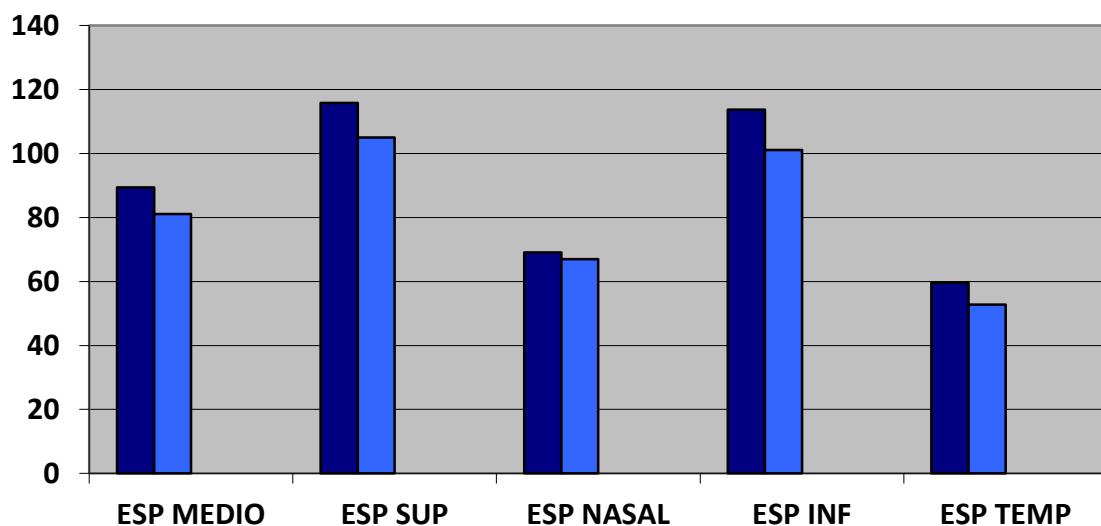


Imagen 6. Espesores medios en μm de la CFNR obtenidos en la exploración basal (azul oscuro) y en las revisiones realizadas al quinto año (azul claro) en sujetos con esclerosis múltiple.

4.3 RESULTADO DEL ESTUDIO DE CORRELACIONES

No se encontraron correlaciones significativas entre las variables estructurales (medidas con OCT) y la AV y la visión cromática; pero sí encontramos una correlación significativa moderada entre la DM del campo visual y el cambio registrado en el espesor medio ($r=0,407$; $p=0,034$) y temporal ($r=0,521$; $p= 0,029$) de la CFNR medidos con OCT.

4.4 RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN ENTRE TRATAMIENTOS

Se comparó el cambio registrado en los parámetros funcionales y estructurales a lo largo de los 5 años de seguimiento en los sujetos que recibían tratamiento para la EM y los pacientes que no lo recibían.

Observamos diferencias estadísticamente significativas con respecto al cambio registrado en el espesor medio y superior de la CFNR. Como muestran la Tabla 2 y la Imagen 7, la pérdida de CFNR a lo largo de los 5 años de seguimiento fue superior en el grupo de pacientes no tratados; por lo que el tratamiento se considera un factor protector de la neurodegeneración que produce la EM a lo largo de su evolución.

	CAMBIO EN NO TRATADOS A 5 AÑOS	CAMBIO EN TRATADOS A 5 AÑOS	p
PARÁMETROS			
<i>AV (Snellen)</i>	-0,003 (0,001)	-0,002 (0,001)	0,234
<i>Test de Ishihara</i>	0,02 (0,02)	0,04 (0,01)	0,436
<i>DM (dB)</i>	-0,22 (0,10)	-0,53 (0,09)	0,238
OCT			
<i>Espesor medio (μm)</i>	-3,67 (7,21)	-3,47 (6,31)	0,045
<i>Espesor superior (μm)</i>	-4,98 (13,45)	-3,97 (13,56)	0,024
<i>Espesor nasal (μm)</i>	-1,12 (12,45)	-1,45 (14,70)	0,256
<i>Espesor inferior (μm)</i>	-4,88 (9,87)	-4,60 (10,23)	0,176
<i>Espesor temporal (μm)</i>	-3,61 (8,34)	-3,62 (9,39)	0,078
<i>Volumen macular (mm^3)</i>	-0,18 (0,23)	-0,15 (0,21)	0,098

Tabla 2. Diferencias del valor medio del cambio registrados en cada parámetro durante los 5 años de seguimiento y su desviación estándar entre paréntesis, para los dos grupos de pacientes: tratados y no tratados. Significación de la comparación realizada mediante test t de Student entre el cambio del grupo tratado y el no tratado. Se representan con negrita los parámetros en los que la significación fue significativa ($p<0,05$).

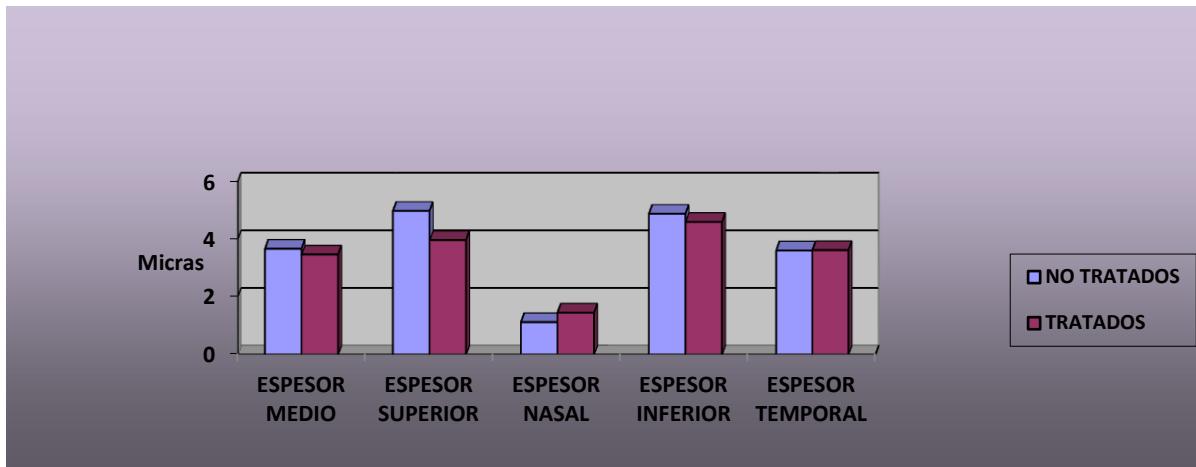


Imagen 7. Disminución media de los espesores de la CFNR (en valor absoluto) a lo largo de los 5 años de seguimiento en el grupo de tratados y en el de no tratados.

5 DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si existe una degeneración crónica y progresiva de la CFNR en pacientes con EM que no presenten brotes de neuritis óptica y analizar si esta degeneración axonal es mayor en los pacientes no tratados.

Numerosos estudios han demostrado que el adelgazamiento de la CFNR se observa no sólo en los ojos con un episodio previo de neuritis óptica, sino también en pacientes con EM que nunca han presentado un episodio clínico agudo de neuritis óptica^{14, 35}.

Desde el año 2006, se ha sugerido que la medición de espesor de CFNR mediante técnicas de análisis digital de la imagen puede ser útil como un marcador indirecto de atrofia cerebral en la EM^{36, 37}.

Además del espesor de la CFNR, mediante la OCT podemos medir el volumen macular. Dado que la mácula se compone sobre todo de los cuerpos de las células ganglionares, la evaluación del volumen macular ofrece la posibilidad de determinar si la pérdida axonal (medida por el espesor de la CFNR) se asocia con la degeneración neuronal propia³⁸.

Según autores previos, 6 meses es el tiempo necesario para que las mediciones realizadas con las técnicas de análisis digital de la imagen sean capaces de registrar la degeneración retrógrada que se produce tras un episodio inflamatorio del nervio óptico^{39–41}.

En nuestro estudio detectamos que tanto los pacientes con episodios previos de neuritis óptica como los que no presentaron este antecedente, mostraron una disminución estadísticamente significativa del espesor de la CFNR medido en OCT a lo largo de los 5 años de seguimiento.

Hay muy pocos estudios que hayan evaluado el efecto de los tratamientos de la EM en la reducción de la CFNR. García-Martín E y col²³ concluyeron que el tratamiento puede ser un factor protector en la pérdida de la capa de fibras asociada a la progresión de la enfermedad.

Nuestro estudio encontró una mayor pérdida en el espesor promedio y en el cuadrante superior de la CFNR en los pacientes que no tenían pautado tratamiento para su enfermedad.

La pérdida de CFNR a lo largo del seguimiento fue superior en el grupo de pacientes no tratados, si bien se requiere diseñar un estudio longitudinal con largo tiempo de seguimiento incluyendo más pacientes, ya que cada uno de los subgrupos de tratamiento necesita alcanzar un tamaño muestral mayor para que se puedan detectar diferencias estadísticamente significativas en una enfermedad crónica progresiva.

En conclusión podemos afirmar que el análisis de la CFNR medido mediante la OCT es una técnica de gran utilidad en la evaluación del daño axonal en pacientes con EM, que puede servir para evaluar la progresión de la enfermedad así como la eficacia de las distintas terapias utilizadas actualmente.

6 CONCLUSIONES

- I. La Tomografía óptica de coherencia es una técnica útil para cuantificar la pérdida de espesor a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple, y ha demostrado una reducción promedio de 1,68 μm anuales en el espesor medio.
- II. La función visual de los pacientes con esclerosis múltiple sufre alteraciones a lo largo del tiempo, disminuyendo la agudeza visual en estos pacientes.
- III. Los pacientes con esclerosis múltiple a lo largo de cinco años de seguimiento presentan una reducción significativa del espesor de todos los cuadrantes de la capa de fibras nerviosas de la retina y del volumen macular, evaluados mediante tomografía de coherencia óptica, así como una reducción significativa de la agudeza visual. La visión de colores y el campo visual no se modifican significativamente en estos pacientes a lo largo de cinco años de seguimiento.
- IV. No existe una asociación significativa entre los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina y las variables de función visual (agudeza visual y visión cromática); pero existe una asociación moderada entre la desviación media del campo visual y el cambio registrado a lo largo de cinco años en el espesor medio y en el espesor del cuadrante temporal de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple.
- V. Existe una mayor pérdida de espesor medio y del sector superior de la capa de fibras nerviosas de la retina en los sujetos con esclerosis múltiple que no reciben tratamiento para su enfermedad. La función visual no se alteró significativamente en estos pacientes no tratados con respecto a los tratados a lo largo de los cinco años de seguimiento.
- VI. El tratamiento patogénico para la esclerosis múltiple puede considerarse un factor protector para la degeneración crónica de la capa de fibras asociada a la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lassman H, Suchanek G, Ozawa K. Histopathology and the blood-cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36:42-6.
2. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:278-85.
3. Diccionario medico 4^a Edicion, ed. Masson, pag. 213.
4. Imitola J, Chitnis T, Khouri SJ. Insights into the molecular pathogenesis of progression in multiple sclerosis: potential implications for future therapies. *ArchNeurol.* 2006; 63:25-33.
5. Khanifar AA, Parlitsis GJ, Ehrlich JR, Aaker GD, D'Amico DJ, Gauthier SA, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2010; 4: 1007-13.
6. Sergot RC. Optical coherence tomography: measuring in-vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2005; 16: 346-50.
7. Zaveri MS, Conger A, Salter A, Frohman TC, Galetta SL, Markowitz CE, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 924-8.
8. Gundogan FC, Demirkaya S, Sobaci G. Is optical tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? A structural and functional evaluation. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48:5773-81.
9. Garcia-Martin E, Pueyo V, Martin J, Almarcegui C, Ara JR, Dolz I, et al. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol.* 2010 Jan-Feb; 20(1):167-73.

10. Garcia-Martin E, Pueyo V, Pinilla I, Ara JR, Martin J, Fernandez J. Fourier-Domain OCT in multiple sclerosis patients: Reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:4121-31.
11. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plan GT, et al. A preliminary longitudinal study of the retinal nerve fiber layer in progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010; 257(7): 1083-91.
12. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 2009; 73:302-8.
13. Syc SB, Warner CV, Hiremath GS, Farrel SK, Ratchford JN, Conger A, et al. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(7): 829-39.
14. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; 14:609-14.
15. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, Mayoral F, Ferreras A, Honrubia FM. Reproducibility of optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006; 81(4):205-11.
16. Garcia-Martin E, Pueyo V, Ara J, Almarcegui C, Martin J, Pablo L. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Mul Scler.* 2011; 17:830-7.
17. Mallada J. The epidemiology of multiple sclerosis in Spain, data on prevalence and incidence. *Revista de Neurologia* 1999; 29(9):864-7.
18. Olivares T. Neuropsicología de la esclerosis múltiple: estudio del patrón de afectación en fases tempranas. Thesis 2013.

19. Abella Corral J, Prieto González JM, Dapena Bolaño D, Iglesias Gómez S, Noya García M, Lema bouzas M. Variaciones estacionales de los brotes en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2005; 40(7).
20. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
21. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for Multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
22. Dr. Fernando Castellanos Pinedo (Neurólogo colaborador AEDEM). Especial colecciónable nº4, Noticias EM.
23. García-Martín E, Pueyo V, Fernández J, Martín J, Ara JR, Almarcegui C, et al. Effect of treatment in loss of retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2010; 85(6):209-14.
24. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2001; 57:3-9.
25. Paty D.W., Li D.K., UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1993; 43:662-7.
26. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90:2188-95.
27. Lassman H, Suchanek G, Ozawa K. Histopathology and the blood-cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36:42-6.
28. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:278-85.

29. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005; 58: 3891.
30. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; 14:906-12.
31. Della Mea G, Bacchetti S, Zeppieri M, Brusini P, Cutuli D, Gigli GL. Nerve fibre layer analysis with GDx with a variable corneal compensator in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmologica.* 2007; 221:186-9.
32. Kerrison JB, Flynn T, Green WR. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina.* 1994; 14:445-51.
33. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40:2520-7.
34. Steel DH, Waldock A. Measurement of the retinal nerve fibre layer with scanning laser polarimetry in patients with previous demyelinating optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64:505-9.
35. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R, et al. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology.* 2007; 114:921-6.
36. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci.* 2009; 282:96-105.
37. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, et al. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2011; 6(4):18132.

38. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Salter A, Frohman TC, Conger A, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2008; 65(9):1218-22.
39. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol.* 2006; 59:963-9.
40. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006; 84:790-4.
41. Kupfer C. Retinal ganglion cell degeneration following chiasmal lesions in man. *Arch Ophthalmol.* 1963; 70:256-60.42.

ANEXOS:

ANEXO A. Criterios clínicos y de laboratorio para diagnóstico EM

(Poser 1983)

Categoría	Brotes	Evidencia clínica	Evidencia paraclinica	LCR IgG/BO
A. EM clínicamente definida				
EMCD A1	2	2		
EMCD A2	2	1	y 1	
B. EM definida con apoyo de laboratorio				
EMDAL B1	2	1	o 1	+
EMDAL B2	1	2		+
EMDAL B3	1	1	y 1	+
C. EM clínicamente probable				
EMCP C1	2	1		
EMCP C2	1	2		
EMCP C3	1	1	y 1	
D. EM probable con apoyo de laboratorio				
EMPAL D1	2			+

Tabla 3. Poser, CM, Paty, DW, Scheinberg, LC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guideline for research protocols. Ann Neurol 1983; 13:227-31.

ANEXO B. Criterios de McDonald para diagnóstico EM (2010)

Ataques Clínicos	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones O Evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior.	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM.
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por ➤ ≥1 lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); O ➤ Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC
1	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por ➤ Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; O ➤ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; O ➤ Se espera un segundo ataque clínico
1	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por ➤ ≥1 lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); O ➤ Se espera otro ataque clínico que comprometa otra sitio diferente en el SNC Y Diseminación en tiempo demostrada por ➤ Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; O ➤ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; O ➤ Se espera un segundo ataque clínico
0 (progresión desde el comienzo)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) Y por lo menos 2 de estos 3 criterios: ➤ Diseminación en espacio en el cerebro basada en ≥1 lesión T2 en las regiones periventricular, juxtacortical o infratentorial; ➤ Diseminación en espacio en la médula espinal basada en ≥2 lesiones T2; O ➤ LCR positivo

Abreviaciones: LCR – Líquido Cefalorraquídeo; RM- Resonancia Magnética; SNC- Sistema Nervioso Central

Tabla 4. Polman C et al. Annals of Neurology (2011; 69:292-302).

ANEXO C. Diagnóstico diferencial EM

Enfermedades inflamatorias

Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet, enfermedad de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Eales, enfermedad de Dèvic

Enfermedades infecciosas

Enfermedad de Lyme, neurosífilis, enfermedad de Wipple, paraparesia espástica tropical, infección por VIH, otras infecciones víricas

Enfermedades vasculares

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario y otros estados de hipercoagulabilidad, embolia múltiple, CADASIL, malformaciones vasculares cerebrales o medulares, vasculitis primaria del sistema nervioso central, síndrome de Susac

Enfermedades degenerativas y genéticas

Ataxia y paraplejias hereditarias

Enfermedades metabólicas

Defecto de vitamina B12, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, citopatía mitocondrial, defecto adquirido de cobre, enfermedad de Fabry

Encefalomielitis aguda diseminada

Síndromes paraneoplásicos

Otros

Mielopatía cervical, Arnold-Chiari

Tabla 5. Lublin, FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. Neurology 1996; 46:907-11.

ANEXO D. Consentimiento informado firmado por los sujetos del estudio

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

La evaluación de la función visual es de gran interés e importancia en los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM), dado que ésta puede encontrarse afectada como consecuencia de episodios previos de neuritis ópticas, frecuentes en esta enfermedad neurológica, o por el daño axonal que puede aparecer de modo subagudo a lo largo de la misma. Por este motivo y con el objetivo de mejorar continuamente la calidad asistencial a los pacientes, los Servicios de Oftalmología, Neurología y Neurofisiología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza están desarrollando un estudio de investigación en que se pretende cuantificar la afectación visual de los pacientes afectos de EM y determinar si ésta puede ser útil como marcador de progresión de la enfermedad y de respuesta a los tratamientos administrados.

Para la evaluación de la situación visual se llevan a cabo diferentes exploraciones enumeradas a continuación: agudeza visual y visión de colores, valoración de la cabeza del nervio óptico, campo visual, Tomografía de coherencia óptica, Polarimetría láser, Potenciales evocados visuales y Electrorretinograma. Todas estas exploraciones son no invasivas ni dolorosas y se llevarán a cabo en las consultas externas del Hospital Miguel Servet, en una revisión a cargo del Servicio de Oftalmología y otra del Servicio de Neurofisiología.

Su participación en este estudio no implica la realización de exploraciones complementarias que no le serían realizadas en caso de no participar en el mismo, sino la aceptación de que, de modo absolutamente confidencial, sean recogidos y utilizados los resultados de sus exploraciones con el objetivo de dicho proyecto de investigación.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede abandonarlo en el momento en que así lo decida, sin que esto tenga repercusión alguna en su atención sanitaria futura.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: “Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de daño axonal en pacientes con Esclerosis Múltiple.”

Yo, (nombre y apellidos) he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, habiendo recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en el momento en que lo desee, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De este modo, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que mis datos clínicos sean revisados para los fines del mismo, consciente de que este consentimiento es revocable.

Firma del paciente

DNI:

Fecha: