



**Universidad**  
Zaragoza

**TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA**

# AFECTACIÓN DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

---

INVOLVEMENT OF THE RETINAL NERVE  
FIBER LAYER IN MULTIPLE SCLEROSIS

**MANUEL SUBÍAS PERIÉ**  
**CURSO 2015-2016**

**DIRECCIÓN DEL TFG:**

- ELENA GARCÍA MARTÍN: Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesora asociada de la Universidad de Zaragoza.
- VICENTE POLO LLORENS: Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesor titular de la Universidad de Zaragoza.

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	Página 3.
2. ABREVIATURAS.....	Página 5.
3. INTRODUCCIÓN.....	Página 6.
3.1. Esclerosis múltiple.....	Página 6.
3.2. Visión en esclerosis múltiple.....	Página 10.
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	Página 12.
5. METODOLOGÍA.....	Página 13.
5.1. Sujetos de estudio.....	Página 13.
5.2. Protocolo exploratorio.....	Página 14.
5.3. Recogida y análisis de datos.....	Página 22.
6. RESULTADOS.....	Página 23.
6.1. Análisis descriptivo de la muestra.....	Página 23.
6.2. Resultados del estudio longitudinal.....	Página 24.
6.3. Resultados de la comparación entre grupo tratados y no tratados.....	Página 25.
7. DISCUSIÓN.....	Página 27.
8. CONCLUSIONES.....	Página 29.
9. BIBLIOGRAFÍA.....	Página 30.
10. ANEXOS.....	Página 34.

## 1. RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar los cambios que se producen en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y en los parámetros de función visual en pacientes con esclerosis múltiple (EM) en cinco años de seguimiento. Examinar el cambio producido en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y en la función visual entre sujetos con EM tratados y no tratados.

**Material y métodos:** Se incluyeron 207 ojos de pacientes con EM que no habían presentado episodios de neuritis óptica (NO) en los 6 meses anteriores al comienzo del estudio. Se realiza una exploración oftalmológica completa, que constó de evaluación de agudeza visual (AV), visión de color, valoración fundoscópica del aspecto de la papila, perimetría automatizada (PA) y tomografía de coherencia óptica (OCT). Todos los pacientes fueron reevaluados a los 5 años.

**Resultados:** Al comparar las exploraciones basal y a los 5 años, se detectaron diferencias estadísticamente significativas (t de Student,  $p \leq 0,05$ ) en el espesor medio, superior, nasal, inferior, temporal y macular central medidos con la OCT, mientras que no se encontraron diferencias significativas en las pruebas funcionales (AV, visión cromática, perimetría). La mayor diferencia se observó en el cuadrante superior ( $115,94 \mu\text{m}$  frente a  $104,34 \mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre sujetos tratados y no tratados.

**Conclusiones:** En la evolución de la EM aparece daño axonal progresivo. Los resultados obtenidos mediante OCT son eficaces para detectar variaciones del espesor de la CFNR y del espesor macular. No se puede considerar el tratamiento como factor protector en la reducción del espesor de la CFNR que se produce con la progresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, capa de fibras nerviosas de la retina, tomografía de coherencia óptica, función visual, tratamiento.

## INVOLVEMENT OF THE RETINAL NERVE FIBER LAYER IN MULTIPLE SCLEROSIS

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate progressive changes in the retinal nerve fiber layer (RNFL) and in visual function parameters in patients with multiple sclerosis (MS) over a five years follow-up. To analyze the change RNFL thickness and visual function in patients receiving treatment for MS compared to untreated patients.

**Material and methods:** Two hundred and seven eyes of patients with MS without previous history of optic neuritis (ON) at least 6 months before enrollment in the study were recruited. All patients underwent a complete ophthalmic examination that included visual acuity (VA), colour vision, fundus assessment of the appearance of the papilla, automated perimetry (AP) and optical coherence tomography (OCT). All patients were re-evaluated over a period of 5 years.

**Results:** Differences between baseline and 5-year evaluation were statistically significant ( $p \leq 0.05$ , Student's t test) in the average, superior, nasal, temporal and inferior RNFL thickness and macular thickness provided by OCT. No significant differences were found in functional parameters (VA, colour vision, visual field). The greatest differences were obtained in the superior RNFL thickness (115.94  $\mu\text{m}$  against 104.34  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0.001$ ). No statistically significant differences were found in treated patients compared to untreated patients.

**Conclusions:** Progressive axonal loss can be detected in the optic nerve of MS patients. Measurements provided by OCT are useful tools to evaluate structural abnormalities in the RNFL and changes in macular thickness. Treatment can not be considered a protective factor for RNFL loss produced by disease progression.

**Key words:** Multiple sclerosis, retinal nerve fibre layer, optical coherence tomography, visual function, treatment.

## 2. ABREVIATURAS

- EM: Esclerosis múltiple
- SNC: Sistema nervioso central
- NO: Neuritis óptica
- RR: Remitente recurrente
- PS: Secundaria progresiva
- PP: Primaria progresiva
- PR: Progresiva recurrente
- RM: Resonancia magnética
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina
- EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad
- AV: Agudeza visual
- SC: Sensibilidad al contraste
- OCT: Tomografía óptica de coherencia
- PA: Perimetría automatizada
- PIO: Presión intraocular

## 3. INTRODUCCIÓN

### 3.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune más común del sistema nervioso central, y segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes en nuestro medio. Afecta a 2,5 millones de personas en todo el mundo, presentando una mayor prevalencia en latitudes alejadas del ecuador y predominio en mujeres con una relación 2:1 respecto a hombres <sup>1</sup>.

Se caracteriza por múltiples lesiones que suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del sistema nervioso central (SNC) (diseminación en tiempo y espacio), que pueden provocar déficits neurológicos progresivos e importante discapacidad funcional <sup>2</sup>.

Fue Sir William Gowers, quien a finales del siglo XIX marcó el punto de referencia para comenzar a discutir sobre la causa y naturaleza de la EM. Su punto de vista era que tanto los factores genéticos como los ambientales podrían estar implicados en la etiología del trastorno.

#### Genética

El papel de los factores de riesgo genético se evidencia por la agregación familiar de la enfermedad, así como por la alta prevalencia en algunas poblaciones étnicas (en particular los de ascendencia del norte de Europa). Los estudios de gemelos indican consistentemente concordancia por pares (20-30% en pares de gemelos idénticos en comparación con el 2-5% de los gemelos dicigóticos y otros hermanos) <sup>1</sup>.

La asociación genética viene derivada de las múltiples interacciones entre genes polimórficos, cada una ejerciendo un pequeño o moderado efecto en el riesgo general. El **gen HLA-DRB1** es el factor genético más fuertemente identificado <sup>1</sup>.

#### Factores ambientales

Estudios sobre migración dan a entender que el riesgo de EM se dictamina en la pubertad o antes y que cualquier factor ambiental que influya en el desarrollo de la enfermedad es probable que actúe en la infancia <sup>3</sup>. No obstante, los factores ambientales también pueden contribuir a la evolución de la enfermedad <sup>1</sup>.

Entre los posibles agentes ambientales, la infección por el **virus de Epstein-Barr (VEB)** ha sido descrita de forma constante, asociándose a un aumento de 2-3 veces el riesgo de EM <sup>2</sup>. También se propone que la **exposición al sol** podría subyacer parcialmente en la distribución geográfica de la EM. Además, varios estudios han puesto de relieve la relación entre los valores de **vitamina D** y el riesgo de EM <sup>4</sup>. Otro factor implicado, como varios estudios demuestran, es el **tabaco**, con un aumento del 50-60% en la tasa de incidencia de EM en fumadores en comparación con no fumadores <sup>1</sup>.

### Patogenia

Las nuevas lesiones de EM comienzan con un manguito perivenular inflamatorio basado en mononucleares (células T y macrófagos) que infiltran la sustancia blanca vecina. Además se produce afectación de la inmunidad humoral ya que una cantidad reducida de linfocitos B infiltra el sistema nervioso, y en las vainas de mielina en degeneración aparecen autoanticuerpos específicos de dicha sustancia. Una característica destacable de las placas de EM es que las células precursoras de oligodendrocito sobreviven, pero no se diferencian en células maduras productoras de mielina. En algunas lesiones, los oligodendrocitos supervivientes o los que se diferencian a partir de células precursoras pueden remielinizar parcialmente los axones desnudos residuales, produciendo lo que se conoce como placas de sombra. Con la evolución de las lesiones, aparece proliferación de astrocitos (gliosis) <sup>2</sup>.

Por otro lado, los axones también muestran destrucción parcial o total, en particular dentro de las lesiones fuertemente inflamatorias. El daño axonal aparece desde fases precoces de la enfermedad, sin relación con episodios inflamatorios o autoinmunes contra la mielina, y esta degeneración axonal está directamente relacionada con la discapacidad funcional permanente<sup>5</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Los datos clínicos más frecuentemente encontrados son déficits sensitivos, motores y cerebelosos; afección de nervios craneales, alteraciones autonómicas y psiquiátricas. Además, hay síndromes neurológicos que son más sugestivos de EM como es el caso de la neuritis óptica (NO), mielitis transversa, oftalmoplejía internuclear, neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y síndromes polisintomáticos sin alteraciones de la conciencia <sup>6</sup>.

## Evolución de la enfermedad

Se han descrito cuatro tipos de esclerosis múltiple <sup>2</sup>:

- Forma remitente recurrente (RR):

Es la más frecuente, apareciendo en un 85% de los casos. Se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas, rara vez de horas, que se repiten a lo largo del tiempo y van dejando secuelas más o menos reversibles.

- Forma secundaria progresiva (SP):

Comienza de la misma forma que la RR, sin embargo, en algún punto la evolución clínica de la forma recurrente cambia, y se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos.

- Forma primaria progresiva (PP):

Sólo un 15% de los pacientes presentan esta forma, en la cual no experimentan ataque, sino un deterioro funcional constante desde que inicia la enfermedad.

- Forma progresiva recurrente (PR):

Comprende alrededor del 5% de los casos. Presenta exacerbaciones o agravamientos ocasionales que se sobreañaden a un curso progresivo.

## Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la EM se basa en un conjunto de datos. Por una parte, se encuentran los datos clínicos, obtenidos en la exploración neurológica y, por otra, los obtenidos en exploraciones complementarias.

Las exploraciones complementarias incluyen la **Resonancia Magnética (RM)**, el **estudio inmunológico del líquido cefalorraquídeo (LCR)** (secreción intratecal de IgG y bandas oligoclonales) y los **potenciales evocados**, que informan sobre el funcionamiento de las vías sensoriales visual, auditiva y somatosensitiva, así como de las motoras <sup>7</sup>.

El **análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)** es un buen biomarcador de la degeneración axonal progresiva que se produce en la EM y es útil para evaluar la progresión de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos en la protección de la degeneración axonal <sup>8</sup>.



## Tratamiento

En la actualidad se distinguen tres áreas en el tratamiento de esta enfermedad. Una se refiere al tratamiento de los síntomas, otra está destinada al tratamiento de los brotes y la tercera a la modificación del curso evolutivo de la EM <sup>9</sup>.

En lo que respecta al tratamiento del brote, se basa en el uso de **glucocorticoides** (metilprednisolona por vía endovenosa a dosis de 500 a 1000 mg/día durante tres a cinco días) y/o **plasmaféresis** en caso de ataque fulminante de desmielinización que no mejora con glucocorticoides <sup>2</sup>.

En cuanto al tratamiento modificador del curso evolutivo se encuentran <sup>2</sup>:

**Interferon beta 1a (Avonex, Rebif) y 1b (Betaferon)**, reducen la tasa de ataques y mejoran los marcadores de gravedad de la enfermedad como la progresión en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) y la carga de la enfermedad documentada por RM. Su principal indicación es en pacientes RR o SP con recurrencias sobreañadidas.

**Acetato de glatirámico (copaxone)**, 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. Eficacia similar a interferon beta.

Además, han surgido nuevos fármacos para tratar aspectos de la EM no controlados por los fármacos anteriores <sup>2</sup>:

**Natalizumab (Tysabri)**, anticuerpo monoclonal humanizado anti VLA4 (molécula de adherencia celular que se expresa en la superficie de los linfocitos). Impide que estos últimos se unan a las células endoteliales, con lo cual evita que dichas células traspasen la barrera hematoencefalica y entren al sistema nervioso central.

**Fingolimod**, fármaco oral, que impide la salida de linfocitos desde los órganos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos y el bazo.

**Mitoxantrona**, presenta gran cardiotoxicidad y por lo tanto no se recomienda como fármaco de primera línea contra formas RR o SP recurrente. Se debe considerar su uso en individuos seleccionados con evolución progresiva después de que han sido ineficaces otros tratamientos.

**Alemtuzumab**, anticuerpo monoclonal anti-CD52, que asocia riesgo de autoinmunidad tiroidea.

## 3.2 VISIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El déficit visual se encuentra entre las principales causas de discapacidad en la EM. Aparece en el 80% de los pacientes y suele presentarse como pérdida de la agudeza visual (AV), menor sensibilidad al contraste (SC) o como alteración en la motilidad ocular. La EM se inicia con alteraciones visuales aproximadamente en la mitad de los pacientes <sup>10</sup>.

El daño axonal aparece en fases precoces de la enfermedad, sin guardar relación con eventos autoinmunes o inflamatorios contra la mielina, y esta degeneración axonal, se relaciona con la discapacidad neurológica irreversible <sup>5,11,12</sup>. Existen evidencias de que el deterioro axonal de los pacientes con EM puede ser observado y cuantificado a nivel de la CFNR mediante técnicas de análisis digital de la imagen <sup>13-16</sup>.

La CFNR está formada por los axones de las células ganglionares, que confluyen en el nervio óptico. Como parte del SNC, posee unas características que la hacen única respecto al resto de estructuras. Por un lado, la ausencia fisiológica de mielina hasta traspasar la lámina cribosa permite el estudio específico del daño axonal aislado (independiente del estado de la mielina) ya que las mediciones de su espesor aportan una valoración relativamente directa de los axones. Por otro lado, es el único punto en el que es posible la observación directa de una parte del SNC y supone un fácil acceso para el examen clínico <sup>8,17</sup>.

La NO provoca una pérdida de visión transitoria y en ocasiones acompañada de dolor en la parte posterior del ojo. Tras un episodio de NO, el daño directo del nervio óptico produce adelgazamiento de la CFNR por daño axonal agudo y tras un periodo de tiempo, aparece pérdida de células ganglionares debido a degeneración retrógrada <sup>18</sup>. Según varios autores, 6 meses es el tiempo necesario para que las técnicas de análisis digital de la imagen sean capaces de registrar la degeneración retrógrada que se produce tras un episodio de NO <sup>19,20</sup>.

En el caso de no haber padecido un episodio de NO, el mecanismo por el que se produce este adelgazamiento no está claro <sup>21</sup>. Por un lado, según el trabajo de Reich et al <sup>22</sup>, quienes relacionan el daño en las radiaciones ópticas observadas en la RM cerebral con el adelgazamiento en la RNFL medido por tomografía de coherencia óptica (OCT), se piensa que la degeneración retrógrada transináptica de las fibras que se han desmielinizado en una zona más distal de la vía visual representa un papel importante. Además, diferentes trabajos muestran que, en un subgrupo de pacientes, podría existir un daño primario de la retina

basado en una degeneración de las capas nucleares internas y externas que ocurre de forma independiente al daño de la sustancia blanca o de la desmielinización del nervio óptico <sup>12</sup>.

La valoración clínica del nervio óptico se puede realizar desde un punto de vista funcional y estructural.

La **evaluación funcional** se realiza mediante la exploración de la AV, la evaluación de la visión de colores, las técnicas campimétricas y las pruebas electrofisiológicas.

En cuanto a la **evaluación estructural** de la CFNR y la cabeza del nervio óptico, hasta hace pocos años se realizaba con la oftalmoscopia y fotografías monocromáticas de la retina. Estas técnicas, cualitativas y con gran variabilidad en función de la experiencia del examinador, requieren además la existencia de una pérdida superior al 50% de las células ganglionares retinianas para que puedan detectarse defectos en la CFNR <sup>23</sup>.

La aparición de las técnicas de análisis digital de imagen en oftalmología, como la OCT, han supuesto el desarrollo de parámetros que facilitan una medición objetiva, cuantitativa y reproducible de la CFNR, lo que permite observar alteraciones en la CFNR de pacientes con EM, incluso sin el antecedente de episodios de neuritis óptica, lo que apoya la existencia de daño axonal no asociado a inflamación.

Numerosos autores sugieren que la CFNR podría tener utilidad como marcador biológico del daño axonal en la EM <sup>8,18,23,24</sup>, y se ha observado que el estudio del espesor de la CFNR con OCT puede ser un método útil para monitorizar la progresión de la EM <sup>25,26</sup> ya que el daño axonal se relaciona directamente con la discapacidad funcional secundaria a la EM. Además, podría ser un buen marcador para la monitorización de las terapias modificadoras de la enfermedad, que cada vez son más utilizadas en estos pacientes.

Varios autores indican incluso que podría reemplazar a la resonancia magnética como prueba “gold standard” en el seguimiento de la enfermedad <sup>24,27</sup>, sin embargo, se necesitan estudios con seguimiento a largo plazo que valoren la veracidad de esta hipótesis, debido a que muchos neurooftalmólogos consideran que la OCT sólo abarca una pequeña parte del SNC (células ganglionares de la retina), y a pesar de que la EM tiende a afectar de forma difusa el SNC, se aprecia gran variabilidad en el deterioro axonal, tanto por la variabilidad fenotípica que puede adoptar la enfermedad como la variabilidad interindividual <sup>28</sup>.

## 4. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

### HIPÓTESIS

La esclerosis múltiple produce una disfunción visual y un daño axonal progresivo detectable mediante pruebas de función visual y tomografía de coherencia óptica.

### OBJETIVOS

I. Valorar la pérdida de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes con esclerosis múltiple.

II. Evaluar la función visual utilizando la medición de la agudeza visual, la visión de colores y el campo visual en pacientes con esclerosis múltiple.

III. Examinar el cambio en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y en los parámetros de función visual en pacientes con esclerosis múltiple en cinco años de seguimiento.

IV. Comparar el cambio producido en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y en la función visual entre sujetos con esclerosis múltiple que reciben tratamiento y sujetos que no reciben tratamiento.

V. Valorar si el tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple actúa como factor protector de la pérdida de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina.

## 5. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo a 5 años que se ha realizado entre los Servicios de Oftalmología, Neurología y Neurofisiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

### 5.1 SUJETOS DE ESTUDIO

Se incluyeron 104 pacientes que fueron estudiados en un periodo de seguimiento de 5 años. El estudio cumplía con las directrices de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético del hospital. Todos los sujetos incluidos en el mismo firmaron un consentimiento informado en el que se detallaba el objetivo del trabajo y las pruebas que se incluían en el protocolo exploratorio, así como la posibilidad de abandonarlo en el momento en que lo desearan. (Ver ANEXO A. 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<sup>29</sup>.
2. AV igual o superior a 0.1 (escala de Snellen), para permitir el desarrollo correcto del protocolo exploratorio.
3. Presión intraocular (mediante tonómetro de Goldmann) <20 mm Hg.

Entre 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.
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).

## 5.2 PROTOCOLO EXPLORATORIO

Todos los sujetos fueron sometidos a una evaluación oftalmológica completa, que incluyó la evaluación de AV (optotipo de Snellen), visión de color (láminas pseudoisocromáticas de Ishihara), valoración funduscópica del aspecto de la papila, perimetría automatizada (PA) empleando el analizador de campo Humphrey (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, California) con una estrategia SITA Standard programa 30-2, y OCT (Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec, Dublin). 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.

La medición de la **agudeza visual (AV)** puede realizarse mediante diferentes escalas, representando una de las principales pruebas para la evaluación de la función visual. La AV se puede definir como la capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado, o dicho de otra manera es la capacidad de resolución espacial del sistema visual. La AV evalúa la función macular e informa de la precisión del enfoque retiniano, de la integridad de los elementos neurológicos del ojo y de la capacidad interpretativa del cerebro.

En este estudio se midió mediante optotipo de Snellen, de forma monocular y con el paciente a 6 metros de distancia (Figura 1).

Su resultado expresa la relación entre la última letra que el paciente ha visto y la distancia (en pies) a la que debería verla si la AV fuera del 100%. En la práctica clínica este resultado se traduce a una puntuación decimal (fracción de la escala de Snellen, ej: 20/40 de Snellen= 0,5 de escala decimal). Los resultados en nuestro estudio se han expresado en puntuación decimal, considerando 1 la agudeza visual del 100%.

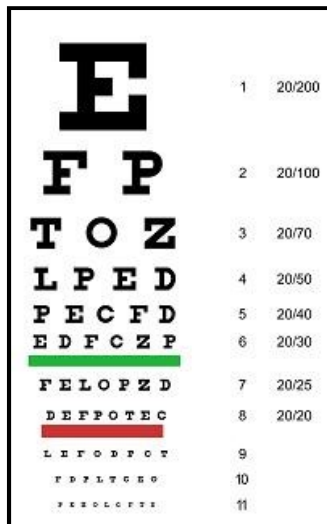


Figura 1. Optotipo de Snellen clásico.

La **exploración de la visión cromática** con el test de Ishihara permite valorar la existencia de alteraciones en la percepción de los colores, que aparecen durante el período de estado de la neuritis óptica, generalmente en el eje rojo-verde del espectro y, con menos frecuencia, en el azul-amarillo. En los estadios finales con atrofia óptica sólo es deficiente la discriminación del rojo-verde.

La mayor parte de los pacientes con EM presentan alteración de la visión de colores en el ojo afectado y el grado de afectación puede evidenciarse con el test de Ishihara, que a menudo es directamente proporcional al grado de pérdida visual. Sin embargo, algunos pacientes tienen una alteración de la visión cromática superior a la esperada para su afectación visual.

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.

El test de Ishihara proporciona unas láminas para clasificar con precisión el defecto de visión cromática y diferenciar colores en sus diversas tonalidades. Estas láminas o mapas están dispuestas con una confusión de manchas de distintos colores. Fue ideado por el doctor Shinobu Ishihara y está disponible con diferentes números de láminas para exámenes más o menos exhaustivos. Se recomienda emplear al menos 14 láminas (figura 2).

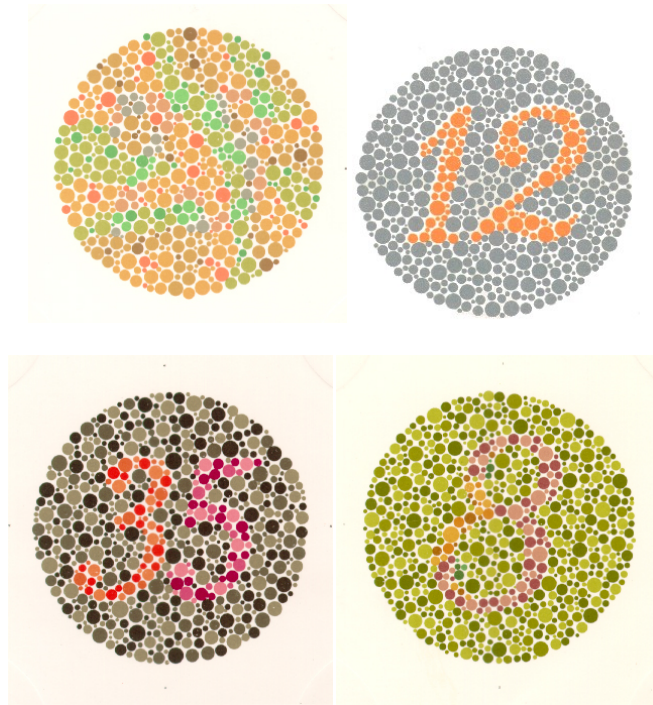


Figura 2. Ejemplos de láminas pseudoisocromáticas del test de Ishihara.

En nuestro estudio se empleó un test de Ishihara con 20 láminas pseudoisocromáticas y se realizó de forma individual con cada ojo. El parámetro registrado fue el número de aciertos del paciente.

El **estudio del fondo de ojo** se basa en la observación del aspecto de la papila (normal, palidez difusa, palidez sectorial, edema) mediante una lente de 78 dioptrías. La forma del nervio óptico normal es verticalmente ovalada. El anillo neuroretiniano de la papila óptica es de color anaranjado y está constituido por axones de las células ganglionares y rodea una depresión central llamada excavación óptica que no presenta axones.

El patrón de afectación más frecuentemente encontrado en la EM se caracteriza por atrofia óptica, con una papila pálida, ligeramente elevada, con márgenes mal delimitados por la gliosis asociada, y una reducción del número de los pequeños vasos sanguíneos que cruzan la superficie papilar (figura 3).



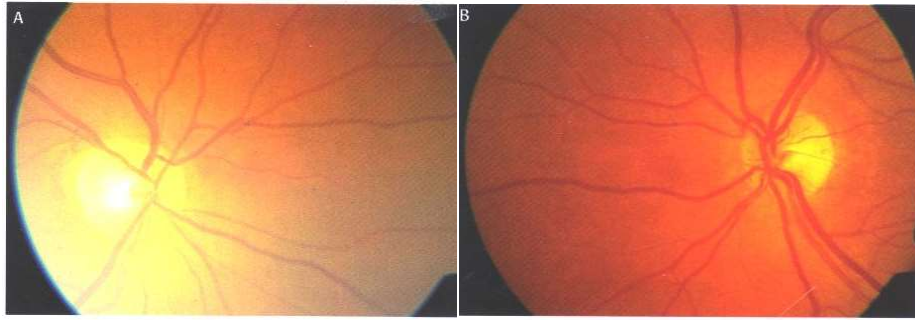


Figura 3. Atrofia por neuritis óptica asociada a EM. Se puede observar palidez temporal significativa en ambas papilas tras múltiples brotes.

La **perimetría automatizada** se utiliza para cuantificar el campo visual del paciente y es la prueba funcional más empleada en oftalmología después de la medición de la AV. El término de perimetría se refiere a la medida del campo visual sobre una superficie curva y ha venido a sustituir al término de campimetría en la práctica clínica. El campo visual es la porción del espacio que es capaz de captar el ojo inmóvil en un momento dado.

El desarrollo del perímetro de proyección hemisférica de Goldmann en 1945 facilitó el paso a la era moderna de la perimetría cinética cuantitativa y es a partir de los años 70, cuando el desarrollo tecnológico da origen a la perimetría automatizada o computarizada (figura 4).

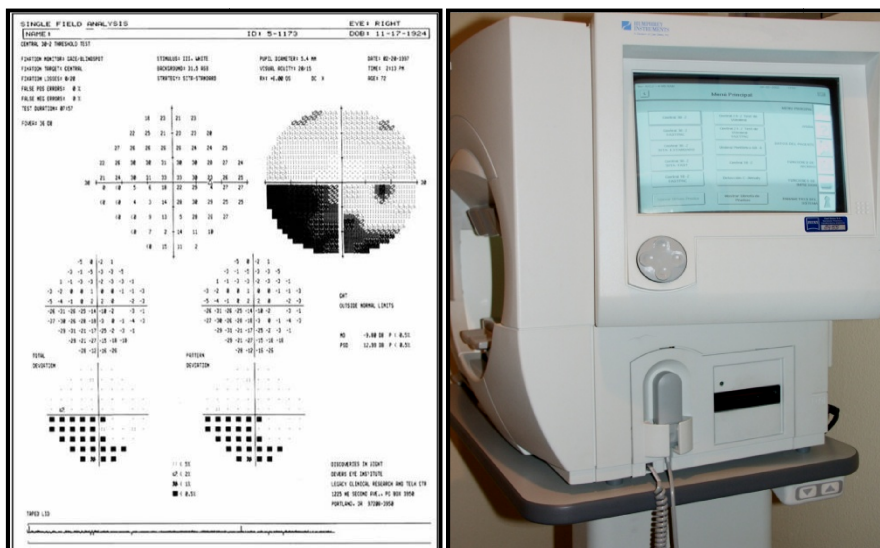


Figura 4. Campo visual (imagen de la izquierda) y Perímetro Humphrey Visual Field Analyzer (imagen de la derecha).

Este test consiste en proyectar estímulos luminosos de intensidad variable en localizaciones concretas, para determinar el umbral de sensibilidad retiniana. La luz se presenta durante 0,2 segundos y se busca el umbral de la capacidad sensorial de cada punto incrementando y disminuyendo ligeramente la intensidad del estímulo (medida en decibelios). El valor obtenido se expresa en unidades de luminancia, siendo la más utilizada el apostilb (asb). Para garantizar la fiabilidad de la exploración la fijación del paciente se controla utilizando el método de Heijl-Krakau. Una vez han sido obtenidos los datos, se representan numéricamente y mediante una escala de grises.

Las principales ventajas de la PA respecto a las técnicas anteriores son su reproducibilidad, la mayor sensibilidad a los defectos leves, el hecho de que no precisa personal experto en realizar perimetría y la obtención de datos numéricos para comparar evolución.

La reducción de la CFNR puede producir una pérdida de función visual, que generalmente pasa desapercibida en fases precoces y sólo se detecta en la PA cuando existe una reducción importante del número de células ganglionares. En la EM el patrón de afección más frecuente son los defectos altitudinales (55-80%) durante los episodios inflamatorios y la disminución difusa de la sensibilidad. También pueden observarse escotomas, defectos arcuatos, cuadrantanopsias, constricción generalizada o una combinación de éstos.

La PA ha demostrado una buena correlación entre la localización de los defectos perimétricos y la lesión estructural apreciable en otras pruebas diagnósticas como la fotografía de la CFNR y las imágenes obtenidas por OCT.

Sin embargo, presenta algunas limitaciones, ya que su resultado puede verse afectado por factores que causan una reducción generalizada de la sensibilidad, como la edad, la miosis, opacidades de medios, la afaquia y las ametropías. El resultado de la prueba también puede alterarse por una ptosis.

El parámetro registrado en nuestro estudio fue el defecto medio (DM), medido en decibelios.

La **OCT** es una técnica de imagen no invasiva, sencilla, rápida y reproducible que permite obtener cortes transversales micrométricos mediante el análisis del reflejo de la luz sobre el tejido a estudiar, en este caso la retina. Fue desarrollada en la década de los noventa por Huang et al <sup>30</sup> y se basa en el principio óptico de la interferometría.

El funcionamiento de la OCT y la ecografía es análogo (figura 5). La principal diferencia entre ecografía y OCT es el soporte. Mientras que en la primera se emplean ultrasonidos, en la segunda, radiación luminosa. Esto es importante, ya que la velocidad de las ondas sonoras es mucho menor que la de las ondas lumínicas y por tanto el retraso existente entre onda incidente y reflejada no es mensurable de forma directa como ocurre en la ecografía.

La solución al problema se encuentra gracias al uso de un interferómetro. Este dispositivo se basa en hacer recorrer a un mismo rayo de luz dos caminos diferentes, separándolo previamente en dos haces de luz. Uno de los caminos es conocido (brazo de referencia) y el otro se dirige hacia el medio de estudio (brazo de prueba), de manera que al volver a ser reflejados los dos haces en un mismo punto se lleva a cabo la comparación de las interferencias que ha sufrido el haz que ha recorrido el camino desconocido con las que ha sufrido el que ha recorrido el camino conocido.

Mediante el análisis de este patrón, podemos inferir las modificaciones que el medio recorrido ha producido en nuestro haz de luz, permitiéndonos calcular la intensidad y el retardo de la luz reflejada y con ello se genera una imagen final con una escala de colores donde las zonas de alta reflectividad, que corresponden a áreas de bloqueo parcial o total al paso de la luz (sangre, fibrosis...) se muestran en tonos rojo-blanco, mientras que las imágenes de zonas de baja reflectividad, que implican baja o nula resistencia al paso de la luz (quistes, edema...), se muestran en el espectro azul-negro.

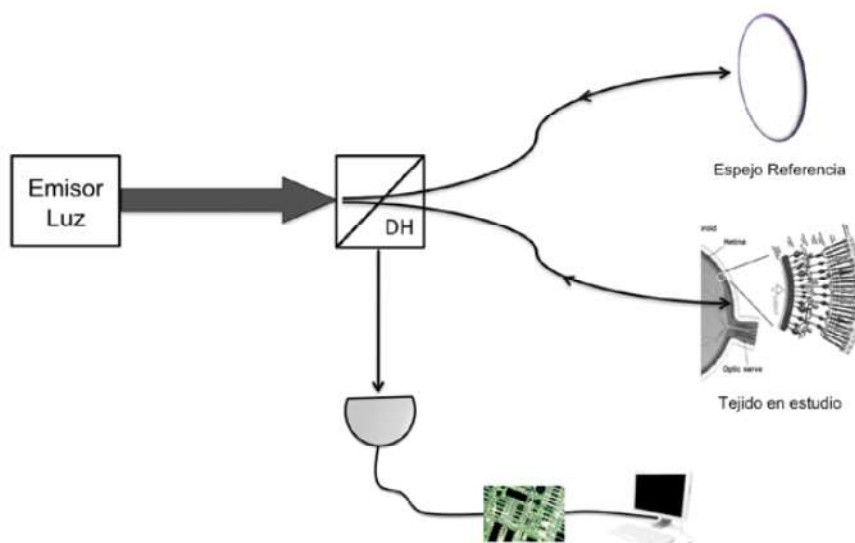


Figura 5. Principios técnicos de la tomografía de coherencia óptica.

Existen dos métodos de obtención de imágenes en los dispositivos de OCT, las OCT de dominio tiempo y las de dominio espectral. El espejo de referencia es dinámico en la de dominio tiempo y estacionario en la de dominio espectral. Otra diferencia se encuentra en el receptor, que en la OCT de dominio espectral es un espectrómetro y en la de dominio tiempo es único. Esto confiere a la OCT de dominio espectral una serie de ventajas respecto a la de dominio tiempo<sup>28,31</sup>:

- Mayor resolución axial: La OCT de dominio espectral alcanza una resolución axial de alrededor de 5 micras, que posibilita una mejor visualización de las diferentes capas de la retina.
- Mayor velocidad de escaneos por segundo: La OCT de dominio espectral permite entre 18000 y 40000 escaneos por segundo en contraposición de los 400 escaneos por segundo que permite la OCT de dominio temporal.

El dispositivo OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, California, EEUU) es un tomógrafo de dominio espectral capaz de realizar mediciones con una resolución de 5/1.000 milímetros y más de 67 millones de puntos de información diferentes mediante el uso de la tecnología de infrarrojos con una velocidad máxima de 27.000 escáneres por segundo (figura 6).



Figura 6. OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, California, EEUU)

El protocolo de nervio óptico de la OCT Cirrus genera imágenes de un cubo de 200 por 200 micras alrededor del nervio óptico. Los parámetros analizados en nuestro estudio fueron el espesor medio de la CFNR y el espesor en cada uno de los cuadrantes de la CFNR (superior, inferior, temporal y nasal).

El protocolo macular incluyó un cubo macular de 512x128 micras que proporcionó los valores de los espesores como un mapa de colores para las nueve áreas descritas en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Este estudio divide la mácula en 9 áreas definidas por tres círculos ubicados a 1, 3, y 6 mm, estos dos últimos a su vez están divididos en cuatro cuadrantes: superior, inferior, nasal y temporal. El área 1 representa la fovea. Las áreas 2, 3, 4 y 5 forman el anillo interno y las áreas 6, 7, 8 y 9 forman el anillo externo. Los parámetros recogidos en nuestro estudio fueron el espesor central macular y el volumen macular total calculado en el anillo de 6 mm de diámetro (figura 7).

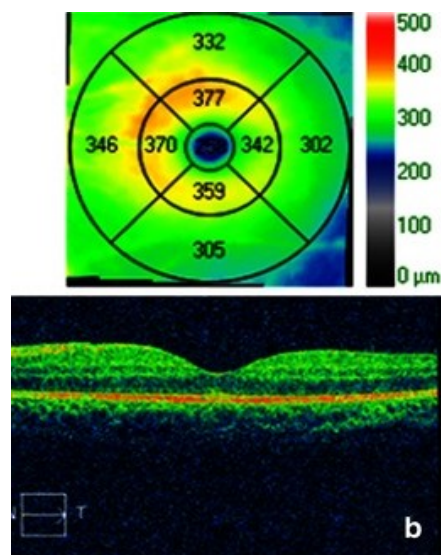


Figura 7. Imagen del mapa macular con los espesores de las 9 áreas descritas en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (arriba) y corte histológico del perfil macular (abajo).

### 5.3 RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Todas las variables mencionadas fueron registradas en una base de datos elaborada con el programa FileMaker Pro 8.5. Se realizó un estudio longitudinal, en que se trataron como variables independientes el tipo de EM y el tratamiento inmunomodulador y como variables dependientes cada uno de los parámetros proporcionados por las diferentes técnicas diagnósticas incluidas en el protocolo del estudio. Como variables modificadoras del efecto se incluyeron la edad y el sexo de los pacientes, así como sus cifras de presión intraocular.

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, United States). Los resultados registrados en las variables durante el seguimiento (5 años), fueron comparados mediante un test t-Student para variables pareadas, con el objetivo de detectar diferencias asociadas a la evolución de la enfermedad en este periodo de seguimiento. Los valores de p inferiores a 0.05 fueron considerados significativos en el análisis estadístico.

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.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Se estudiaron un total de 71 mujeres y 33 varones siendo la proporción mujer/varón de 2:1. Un total de 94 pacientes (90,3%) pertenecían al grupo de EM-RR, 7 (6,8%) al grupo de EM-PS y 3 (2,9%) al de EM-PP. El antecedente de diplopía se registró en 62 ojos (30%) y además 59 ojos (29,5%) habían padecido al menos un episodio de neuritis óptica.

El porcentaje de pacientes adscritos a cada uno de los distintos tratamientos se muestra en la figura 8. El grupo más numeroso corresponde a los sujetos que no reciben tratamiento (38%). De los tratados, el grupo mayoritario recibe Betaferón (Interferon beta-1b) (21,3%) seguido de Rebif (Interferon beta-1a subcutáneo) (15,5%), Avonex (Interferon beta-1a intramuscular) (11,6%) y Copaxone (Acetato de glatiramero) (10,6%).

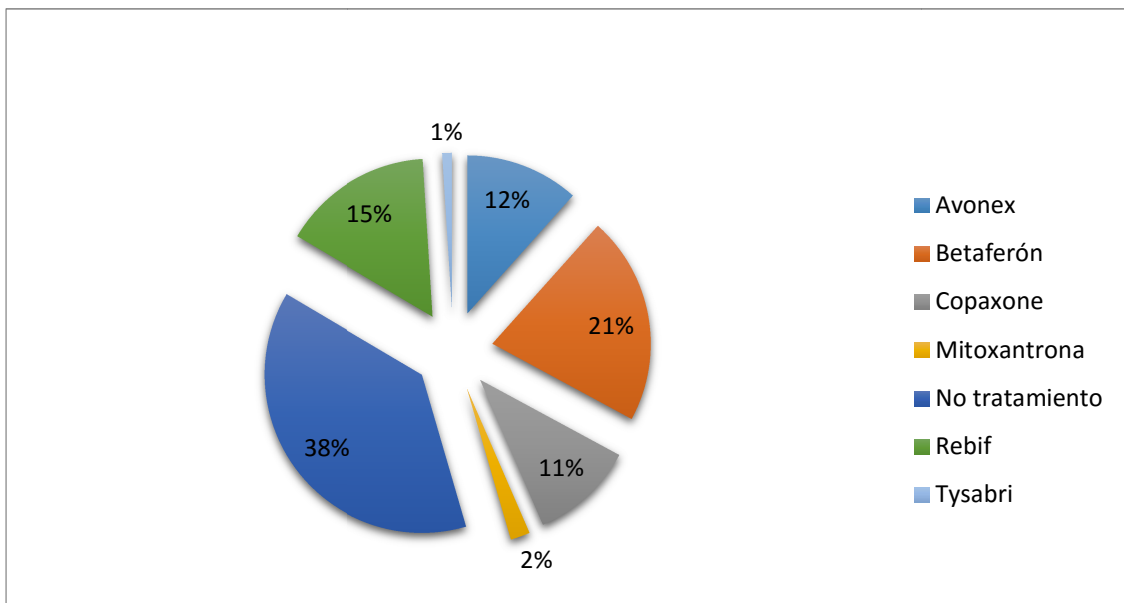


Figura 8. Porcentaje de pacientes que recibió cada uno de los tratamientos para EM.

## 6.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL

Los resultados de los parámetros funcionales y estructurales junto con el grado de significación obtenido en la comparación entre la exploración basal y la realizada al finalizar el estudio a los 5 años, se encuentran detallados en la Tabla 1. Como se aprecia en esta tabla, hay diferencias significativas en el espesor medio, superior, nasal, inferior y temporal de la CFNR, y en el espesor macular central obtenidos con OCT.

	BASAL	5 AÑOS	p
AV	0,88 (0,19)	0,84 (0,26)	0,067
Test Ishihara (nº aciertos)	18,06 (3,14)	18,12 (3,72)	0,304
DM (db)	-3,15 (2,44)	-3,96 (2,55)	0,099
<b>CFNR-Espesor medio (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	94,84 (17,45)	84,62 (14,97)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CFNR-Espesor superior (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	115,94 (22,32)	104,34 (21,12)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CFNR-Espesor nasal (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	78,56 (22,08)	70,15 (14,42)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CFNR-Espesor inferior (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	120,84 (26,47)	110,71 (23,99)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CFNR-Espesor temporal (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	64,55 (21,07)	53,61 (13,12)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Espesor macular central (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	277,09 (36,84)	266,69 (27,04)	<b>0,031</b>
Volumen macular ( $\text{mm}^3$ )	9,82 (0,46)	9,77 (0,70)	0,569

Tabla 1. Valores de la media y la desviación estándar (entre paréntesis) de parámetros funcionales y estructurales obtenidos en la exploración basal y en la revisión realizada al quinto año de seguimiento, y nivel de significación obtenido (t de Student para muestras apareadas) 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 estadística fue significativa ( $p < 0,05$ ). Abreviaturas: AV: agudeza visual, DM: defecto medio, db: decibelios, CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina.

La media 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 figura 9. Los parámetros que presentaron una mayor variación entre el momento basal y la revisión a los 5 años fueron el espesor superior y temporal de la CFNR, con un descenso medio anual de 2,32 y 2,19  $\mu\text{m}$ , respectivamente. El espesor medio de la CFNR se redujo un total de 10,22  $\mu\text{m}$  en 5 años, es decir, un promedio de 2,04  $\mu\text{m}$  anuales.



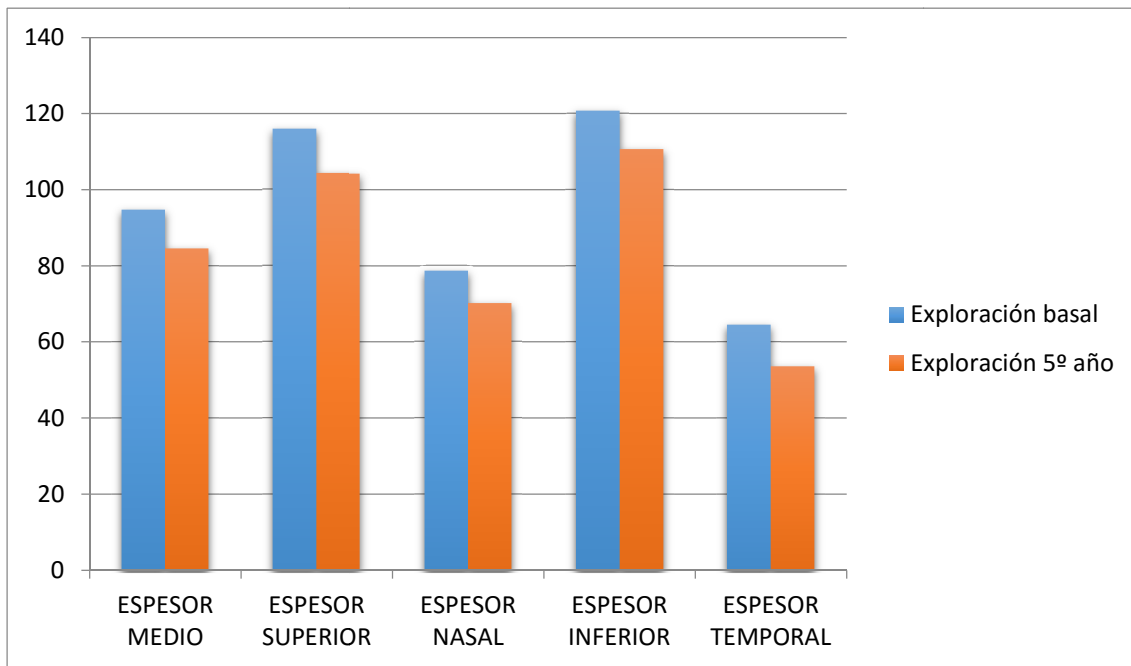


Figura 9. Espesores medios en  $\mu\text{m}$  de la CFNR obtenidos en la exploración basal y en la realizada al quinto año en pacientes con esclerosis múltiple.

### 6.3 RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN ENTRE GRUPO TRATADOS Y NO TRATADOS

Se realiza comparación entre el cambio registrado en los parámetros funcionales y estructurales a lo largo de los 5 años de seguimiento en los sujetos que recibían tratamiento modificador del curso evolutivo para la EM al inicio del estudio y los pacientes que no lo recibían (Tabla 2).

Así, se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al cambio obtenido en el espesor inferior de la CFNR y en el volumen macular. La pérdida de espesor de la CFNR a lo largo de los 5 años de seguimiento fue superior en el grupo de pacientes tratados. Esto podría deberse a que aquellos pacientes que presentan mejor situación clínica (y por tanto una enfermedad menos avanzada) son aquellos que no requieren tratamiento modificador de su enfermedad. (Figura 10).

	CAMBIO EN NO TRATADOS A 5 AÑOS	CAMBIO EN TRATADOS A 5 AÑOS	p
AV	0,07 (0,26)	0,02 (0,17)	0,274
Test Ishihara	1,71 (2,57)	0,46 (4,17)	0,194
DM (db)	0,97 (3,04)	0,09 (2,60)	0,147
CFNR-Espesor medio ( $\mu\text{m}$ )	-6,78 (15,04)	-10,41 (7,99)	0,128
CFNR-Espesor superior ( $\mu\text{m}$ )	-7,54 (22,97)	-11,24 (13,71)	0,337
CFNR-Espesor nasal ( $\mu\text{m}$ )	-4,83 (16,30)	-8,63 (13,01)	0,246
<b>CFNR-Espesor inferior (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	-1,96 (24,98)	-13,47 (11,17)	<b>0,002</b>
CFNR-Espesor temporal ( $\mu\text{m}$ )	-13,25 (24,63)	-8,34 (10,94)	0,176
Espesor macular central( $\mu\text{m}$ )	-12,95 (38,56)	-10,38 (34,66)	0,770
<b>Volumen macular (<math>\text{mm}^3</math>)</b>	0,18 (0,30)	-0,15 (0,59)	<b>0,026</b>

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: no tratados y tratados. Significación de la comparación realizada mediante test t de Student entre el cambio del grupo no tratado y el tratado. Se representa con negrita los parámetros en los que se encuentra significación estadística ( $p < 0,05$ ).

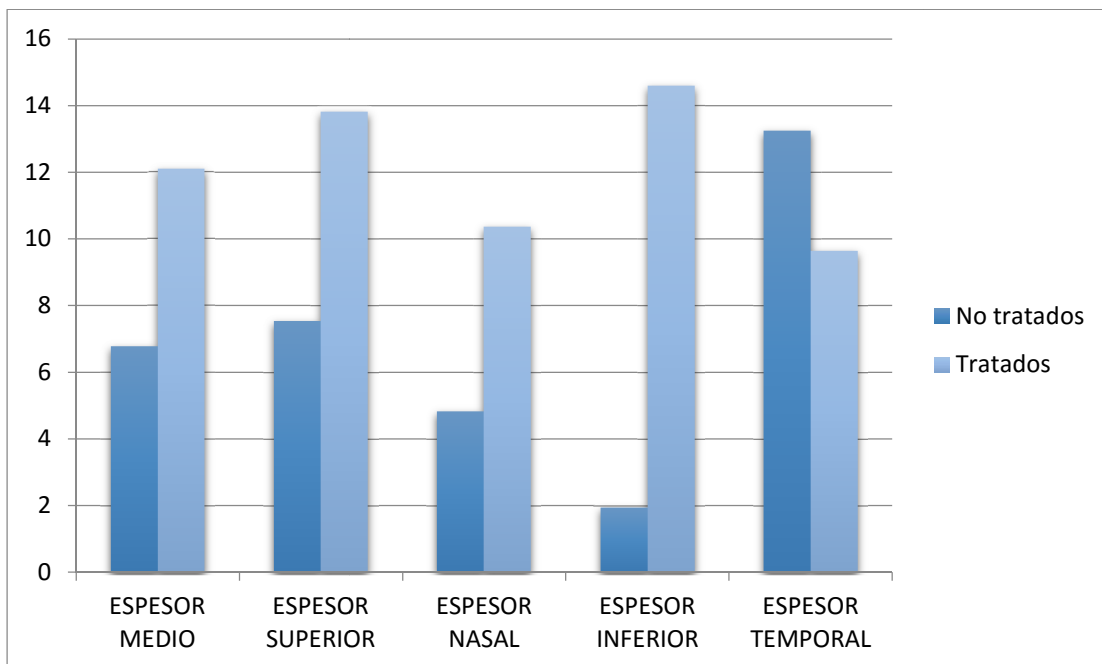


Figura 10. Disminución media de los espesores de la CFNR en  $\mu\text{m}$  a lo largo de los 5 años de seguimiento en el grupo de no tratados y en el de tratados.

## 7. DISCUSIÓN

El principal objetivo del estudio ha sido realizar un análisis sobre la presencia de degeneración crónica y progresiva de la CFNR en pacientes con EM a lo largo de 5 años de seguimiento y evaluar si el tratamiento para la enfermedad actúa a modo de neuroprotector, disminuyendo esta degeneración axonal.

La EM es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta al SNC y, por tanto, se considera que produce una reducción en el espesor de la CFNR. Se ha demostrado que el adelgazamiento de la CFNR se presenta no sólo en los ojos con episodio previo de neuritis óptica, sino también en pacientes con EM que no han presentado un episodio clínico agudo de NO<sup>11,12,32</sup>.

Numerosos autores han sugerido que la medición del espesor de CFNR mediante técnicas de análisis digital de la imagen como la OCT, puede ser útil como un marcador indirecto de atrofia cerebral en la EM<sup>32,33,34</sup>.

Además, la OCT permite cuantificar el volumen macular, y gracias a que la mácula está compuesta sobre todo por los cuerpos de las células ganglionares, la evaluación del volumen macular ofrece la posibilidad de determinar si la pérdida axonal se asocia con la degeneración neuronal propia.

En este estudio se observa que existe una disminución en el espesor de la CFNR de los pacientes con EM en un periodo de 5 años. Un estudio longitudinal realizado en 187 ojos de pacientes sanos evaluó la pérdida fisiológica de la CFNR que tiene lugar con la edad mediante OCT y concluyó que una persona normal disminuye su promedio de CFNR en 0,16  $\mu\text{m}$  al año, siendo esta pérdida más acusada en personas de edades superiores a los 50 años<sup>35</sup>.

Los resultados de nuestro estudio revelan que los pacientes con EM tienen una pérdida aproximada de 2,04  $\mu\text{m}$  al año en este espesor medio de la CFNR, lo cual traduce una reducción de esta estructura retiniana 13 veces superior a los sanos. Por este motivo, deben existir mecanismos fisiopatológicos diferentes de la NO, que causen daño axonal en esta enfermedad<sup>12,36</sup>.

No se incluyen pacientes que hayan padecido NO en los 6 meses previos al comienzo del estudio debido a que 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, según muestran numerosos estudios <sup>19,20</sup>.

En nuestro trabajo no se observan diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de función visual a lo largo de los 5 años. Por este motivo, las pruebas estructurales de la CFNR parecen ser más sensibles para detectar las alteraciones causadas por la EM en la vía visual que la evaluación de su función visual.

Sin embargo, la función visual en la EM ha sido estudiada en diversos estudios y se ha observado afectación en estos pacientes, especialmente en aquellos que han presentado episodios previos de NO. Esta disfunción visual se ha apreciado tanto en la AV <sup>37</sup>, como en la visión cromática <sup>38</sup> y en la PA <sup>39</sup>. No obstante, se trata de estos estudios transversales que comparan la función visual entre los enfermos con EM y sujetos sanos. En nuestro trabajo se advierte una tendencia al aumento de la disfunción visual en los pacientes con EM a lo largo del tiempo de seguimiento, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En la evaluación efectuada en nuestro estudio acerca del efecto que produce el tratamiento en el espesor de la CFNR, se observa que a lo largo del seguimiento, la pérdida de CFNR fue superior en el grupo de pacientes tratados, hecho que se explica por tratarse de un estudio observacional y no intervencionista, en el que los pacientes que no recibieron tratamiento tenían una mejor situación clínica basal y escasos brotes; mientras que los pacientes que recibieron tratamiento presentaban manifestaciones clínicas más acusadas y una mayor agresividad de la enfermedad. Esto genera un sesgo que posiblemente sea el responsable de los resultados obtenidos.

No obstante, estudios como el de García-Martín E y col <sup>40</sup> concluyen que el tratamiento puede ser un factor protector en la pérdida de la capa de fibras asociada a la progresión de la enfermedad.

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 progresivo en pacientes con EM, pudiendo servir para evaluar la progresión de la enfermedad.

## 8. CONCLUSIONES

- I. La Tomografía de coherencia óptica 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, demostrando una reducción media de 2,04  $\mu\text{m}$  anuales en el espesor medio.
- II. La función visual de los pacientes con esclerosis múltiple sufre variaciones a lo largo del tiempo, disminuyendo la agudeza visual a medida que progresa la enfermedad, aunque este descenso no ha sido estadísticamente significativo.
- III. A lo largo de cinco años de seguimiento, los pacientes con esclerosis múltiple 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. La agudeza visual, la visión de colores y el campo visual no se modificaron significativamente en estos pacientes a lo largo de cinco años de seguimiento.
- IV. La función visual no se alteró significativamente en pacientes no tratados con respecto a los tratados a lo largo de los cinco años de seguimiento. Encontramos una mayor pérdida de espesor en el cuadrante inferior de la capa de fibras nerviosas de la retina y del volumen macular en los sujetos con esclerosis múltiple de nuestro estudio que recibieron tratamiento para su enfermedad.
- V. El tratamiento modificador de la enfermedad no se puede considerar factor protector en este estudio, debido a que se trata de un estudio observacional y no un ensayo clínico aleatorizado, y por tanto la evidencia científica no es lo suficiente alta en este punto.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Río J, Montalbán X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Med Clin* 2014; 143(Supplement 3):3.
2. Hauser SL, Goodin DS. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. In: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper et al, editor. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18th ed. Madrid: MCGRAW-HILL; 2012.p.3395-409.
3. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8:602-12.
4. Talavera Hernández C, Flores-Aldana M, Macías-Morales N, Flores Rivera J, Hernández Girón C. Revisión: Vitamina D y Esclerosis Múltiple: Evidencia científica. *Neurología Argentina* 2013;5(4):250.
5. Palace J. Inflammation versus neurodegeneration: consequences for treatment. *J. Neurol. Sci.* 2007;259:46-9.
6. Porras-Betancourt M, Núñez-Orozco L, Plascencia-Álvarez NI, Quiñones-Aguilar S, Sauri-Suárez S. Esclerosis múltiple. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2007;8(1):57-66.
7. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento : A review of multiple sclerosis (2). Diagnosis and treatment. *Semergen: revista española de medicina de familia* 2015;6:324.
8. Pueyo V, Ara JR, Martín J. La retina como marcador biológico de daño neuronal. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2010;85(5):163-4.
9. Antonio García Merino J. Current therapy of multiple sclerosis. *Medicina Clínica* 2014;143 Suppl 3:19.
10. Garcia-Martin E, Pueyo V, Fernández J, et al. Atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio prospectivo con dos años de seguimiento. *Arch soc Esp Oftalmol*. 2010;85(5):179-86
11. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006;52:61-76.
12. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011;134:518-33.
13. 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.

14. 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(7):4124-31.
15. Kemenyova P, Turcani P, Sutovsky S, Waczulikova I. Optical coherence tomography and its use in optical neuritis and multiple sclerosis. *Bratislavské Lekárske Listy* 2014;115(11):723.
16. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical Coherence Tomography (OCT): Imaging the Visual Pathway as a Model for Neurodegeneration. *Neurotherapeutics* 2011;8(1):117.
17. Grecescu M. Optical coherence tomography versus visual evoked potentials in detecting subclinical visual impairment in multiple sclerosis. *Journal Of Medicine And Life* 2014;7(4):538.
18. Petzold A, De Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:921-32.
19. 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.
20. 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.
21. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Montalban X. Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2012;54:556-63.
22. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol* 2009;66:998-1006.
23. Syc SB, Warner CV, Hiremath GS, Farrell SK, Ratchford JN, Conger A, et al. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(7):829–839.
24. 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. *Mult Scler.* 2011; 17(7):830-7
25. Noval S, Contreras I, Muñoz S, Oreja-Guevara C, Manzano B, Rebolleda G. Optical coherence tomography in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an update. *Multiple Sclerosis International* 2011;2011:472790.

26. Soler García A, Padilla Parrado F, Figueroa-Ortiz LC, González Gómez A, García-Ben A, García-Ben E, et al. ORIGINAL: Análisis del grosor macular y de capa de fibras nerviosas en pacientes con esclerosis múltiple en relación con su nivel de gravedad y antecedentes previos de neuritis óptica. *Neurología* 2014.
27. 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.
28. Elena GM, Isabel FL, Francisco Javier FT, Luis Emilio PJ. Utilidad de los nuevos dispositivos de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral para el estudio de las demencias degenerativas / Usefulness of the new Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) devices in the study of degenerative dementias. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2011; 86(11):347.
29. Beer S, Rösler KM, Hess CW. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59(2):152-99.
30. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81.
31. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques*. 2005;39(6 Suppl):S6-13.
32. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int* 2012;2012: 530305.
33. Scheel M, Finke C, Oberwahrenbrock T, Freing A, Pech LM, Schlichting J, et al. Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: a combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study. *Mult Scler* 2014;20(14):1904.
34. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci*. 2007;263:3-14.
35. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology*. 2007;114:921-6.
36. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Insights into the molecular pathogenesis of progression in multiple sclerosis: potential implications for future therapies. *Arch Neurol*. 2006;63:25-33.



37. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113:324-32.
38. 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;58:383-91.
39. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113:324-32.
40. 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.

## ANEXO I: 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 afectados 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:

Como investigador del estudio he explicado la naturaleza y el propósito del mismo al paciente mencionado.

Firma del investigador

Nº Colegiado:

Fecha: