



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Pérdida axonal a nivel de la retina en la Esclerosis Múltiple

Retinal axonal loss in Multiple Sclerosis

Autor

Eduardo Martín Montero

Directores

**García Martín, Elena
Polo Llorens, Vicente**

Facultad de Medicina, Grado en Medicina.
Junio 2017

ÍNDICE

0. Resumen	3
1. Introducción	5
1.1. Justificación del tema	5
1.2. Esclerosis múltiple: etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento	6
1.2.1. Fisiopatología	6
1.2.2. Clínica	7
1.2.3. Diagnóstico	8
1.2.4. Tratamiento	10
a. Tratamiento de los brotes	11
b. Tratamiento modificador de la evolución	11
c. Tratamientos asociados	11
1.2.5. Pronóstico	11
1.3. La retina: capa de fibras nerviosas y la visión en la EM	12
1.3.1. Neuritis óptica	14
2. Hipótesis y Objetivos	17
3. Metodología	18
3.1. Diseño del estudio	18
3.1.1. Aspectos generales	18
3.1.2. Financiación	18
3.1.3. Comité ético	19
3.1.4. Criterios de selección de sujetos	19
a. Criterios de inclusión	19
b. Criterios de exclusión	19
3.2. Protocolo exploratorio	19
3.2.1. Agudeza visual: láminas de Snellen	20
3.2.2. Exploración de la cámara anterior y funduscopia	20
3.2.3. Exploración de los reflejos pupilares	21
3.2.4. Medición de la presión intraocular	21
3.2.5. Agudeza visual: láminas EDTRS	21
3.2.6. Evaluación de la visión cromática: test de Ishihara	21
3.2.7. Exploración del campo visual: campimetría automatizada	22
3.2.8. Tomografía de coherencia óptica	24
3.2.9. Polarimetría láser	26
3.2.10. Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS)	26
3.2.11. Test Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL-54)	27
3.3. Análisis estadístico	27
4. Resultados	28
4.1. Características clínicas y demográficas	28
4.2. Características funcionales	29
4.3. Características estructurales	31

5. Discusión	34
5.1. Limitaciones del estudio	35
6. Conclusiones	36
7. Bibliografía	37
8. Anexos	39
8.1. Abreviaturas	39
8.2. Consentimiento Informado	40
8.3. Informe comité ético	42
8.4. Protocolo exploratorio	44
8.5. Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS)	47
8.6. Test Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54)	51

RESUMEN

Objetivos: evaluar la utilidad para determinar el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en la esclerosis múltiple (EM) a través del protocolo NSITE Axonal del tomógrafo de coherencia óptica (OCT) Spectralis; comparar los parámetros estructurales y funcionales registrados a lo largo de 10 años de pacientes con EM con los de pacientes sanos, objetivando los cambios producidos debidos a la enfermedad.

Material y métodos: se seleccionaron 50 ojos de pacientes afectos de EM y 50 de controles sanos parejos en edad, sexo y presión intraocular, a los que se realizó una exploración oftalmológica completa que incluía agudeza visual (AV), defectos de refracción, visión de los colores, campimetría, OCT y polarimetría láser. Los pacientes fueron reevaluados a los 10 años, estudiándose la correlación entre los parámetros obtenidos mediante T de Student con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Resultados: al analizar los resultados de las exploraciones basal y a los diez años, se encontró que, los sujetos con EM, pese a mostrar similares resultados en las pruebas funcionales (AV, test de Ishihara y campimetría), a nivel estructural presentaban una disminución estadísticamente significativa del espesor de la CFNR en todos los sectores retinianos, a excepción del campo nasal superior. Esta pérdida resultó especialmente notable a nivel temporal inferior, con un descenso en el espesor de $-1,796 \mu\text{m/año}$ en los pacientes con EM frente a $-0,547 \mu\text{m/año}$ en los controles sanos ($p<0,001$).

Conclusiones: la EM produce un descenso del espesor de la CFNR que puede ser cuantificado mediante el uso de la OCT y, más concretamente del dispositivo Spectralis y su protocolo NSITE Axonal. Esta disminución del espesor de la CFNR es mayor que el producido fisiológicamente por el envejecimiento, siendo especialmente notable en los campos temporales. Del mismo modo, esta reducción objetivada se relaciona con una pérdida en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: esclerosis múltiple, capa de fibras nerviosas de la retina, tomografía de coherencia óptica, daño axonal.

ABSTRACT

Purpose: to evaluate the usefulness of NSITES Axonal protocol of the Optical Coherence Tomography (OCT) Spectralis to determinate the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) in multiple sclerosis (MS) patients; to compare the structural and functional parameters followed-up during 10 years in MS patients and healthy patients, aiming the changes produced due to the disease.

Methods: 50 eyes from patients with MS and 50 from healthy controls were selected, matched up by age, sex, and intraocular pressure. They underwent a complete ophthalmologic examination that included visual acuity (VA), refractive defects, color vision, perimetry, OCT and laser polarimetry. Patients were re-evaluated after 10 years, and the correlation between the parameters obtained were studied by Student's T with Bonferroni correction for multiple comparisons.

Results: comparing results of the baseline and 10-year examinations, we found that MS patients showed similar results in the functional tests (VA, Ishihara test and perimetry), but statistically significant thinning of the RNFL in all retinal areas, excluding the upper nasal field. This loss was especially noticeable at the lower temporal level, with a decrease in thickness of $-1,796 \mu\text{m}/\text{year}$ in MS patients compared to $-0.547 \mu\text{m}/\text{year}$ in healthy controls ($p<0.001$).

Conclusions: MS causes progressive RNFL thinning that can be quantified using OCT and, particularly, Spectralis OCT and its NSITE Axonal protocol. This RNFL thickness decrease is greater than that caused physiologically by aging, being especially remarkable in the temporal sectors. Moreover, this reduction is related to patients' quality of life loss.

Keywords: multiple sclerosis, retinal nerve fiber layer, optical coherence tomography, axonal damage.

INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación del tema.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica, que afecta al sistema nervioso central (SNC), provocando la aparición de lesiones focales denominadas placas y caracterizadas por la pérdida de mielina con preservación relativa de los axones (1).

En nuestros días, la EM es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica, suponiendo la primera causa de discapacidad de causa neurológica en este grupo etario (2,3).

Actualmente, se estima que en el mundo hay 2.500.000 personas con EM, de las cuales 600.000 estarían en Europa y unas 46.000 en España (4). Aunque su incidencia media anual en Europa es de 4,3/100.000 habitantes, es una enfermedad que se manifiesta mucho más en mujeres que en hombres, con una proporción que varía según los estudios entre 3:2 hasta 4:1 (1,5).

El principal problema derivado de esta patología es la edad de los pacientes a los que afecta, cuyos síntomas comienzan generalmente entre los 26 y 31 años, siendo excepcional por encima de los 50 (5). Añadido a esto y más allá de las alteraciones motoras y sensitivas, se calcula que entre un 40% y un 65% de las personas con EM presentan deterioro cognitivo, y en torno a un 50% presenta problemas emocionales, especialmente depresión, ansiedad y labilidad emocional derivados de la enfermedad (4).

Por un lado, es importante tener en cuenta que se estima que dos tercios de los pacientes diagnosticados de EM, abandonan su puesto laboral tras 15 años de evolución de la enfermedad. Por otra parte, los costes totales de la patología oscilan sobre los 50.000 euros por paciente y año. Y por último, los estudios sobre el uso de interferón beta y otros agentes modificadores del curso de la enfermedad, los cuales reducen la progresión de la discapacidad y la frecuencia de los brotes, han demostrado grandes beneficios económicos pues los costes de los cuidados a los pacientes con EM son mayores y están directamente relacionados con la progresión de la enfermedad (3).

Así, con una etiología de la enfermedad no completamente definida, un tratamiento no curativo y unos costes sociales y personales elevados, los nuevos logros en la investigación de la EM son fundamentales para mejorar la calidad de vida y pronóstico de estos pacientes (2).

Por último, la afectación visual en la EM, manifestada principalmente en forma de neuritis óptica, ocasiona un descenso de la agudeza visual (AV), generalmente acompañado por dolor ocular o retroocular, así como trastornos en la percepción de los colores y la intensidad de la luz (5). Estos trastornos, originan de manera global una pérdida de visión que conllevará entre otros la incapacidad de identificar objetos, provocando dificultad para la realización de actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, trastornos sensitivo-motores y del equilibrio, etc. (4).

La afectación, se produce mayoritariamente a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina. La reducción del grosor de dicha capa se ha correlacionado principalmente con el daño axonal y éste, a su vez, con los parámetros de discapacidad a largo plazo en la EM. Por ello, parece interesante estudiar de manera empírica el uso de la tomografía de coherencia óptica (OCT) para determinar la evolución de la discapacidad neurológica (6).

1.2. Esclerosis múltiple: fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento.

1.2.1. Fisiopatología.

Aunque la etiología de la EM no es clara, se postulan varias hipótesis como la infecciosa o la inmunitaria. Pese a ello, a día de hoy se entiende como una enfermedad inmunomedida, que ocurre en personas con una predisposición hereditaria en las cuales, asociando una exposición a un agente ambiental, se desencadena una reacción inmunitaria que ataca las vainas de mielina axonales, causando su degeneración de una manera progresiva e irreversible (1,2,5).

Se ha demostrado fehacientemente la predisposición familiar a presentar EM que, aunque sin seguir un patrón hereditario mendeliano unigénico o mitocondrial, sí conllevaría un riesgo de 5 a 8 veces superior de padecer la enfermedad (5). Del mismo modo, se ha relacionado con el antígeno leucocitario humano (HLA) de clase dos, siendo los alelos DRB1*15:01, DQA1*01:02 y DQB1*06:02 los que llevan una susceptibilidad más elevada (2,7).

En cuanto a otros factores de riesgo podríamos destacar:

- El componente infeccioso siempre se ha tenido en cuenta, pero aún no se ha encontrado el agente causal (2).
- La baja exposición solar y el consiguiente descenso de las concentraciones séricas de vitamina D en sangre materna, parecen estar relacionados con el desarrollo de EM, así como con el pronóstico de la enfermedad. Del mismo modo, parece que la suplementación con vitamina D durante el embarazo se asocia inversamente al riesgo de padecer EM (3).
- Aún sin definir completamente, queda el tabaco, que parece favorecer el paso a formas clínicas definidas de EM (2).

Así, la enfermedad comenzaría con la aparición de células T autorreactivas que, tras un periodo de latencia de 10-20 años, son activadas mediante mecanismos de mimetismo molecular o estimulación por superantígenos. Una vez activadas, pasarán la barrera hematoencefálica donde encontrarán a una célula presentadora de antígenos que pondrá en marcha la inflamación con producción de lesiones en mielina y axones como resultado [Imagen 1](1).

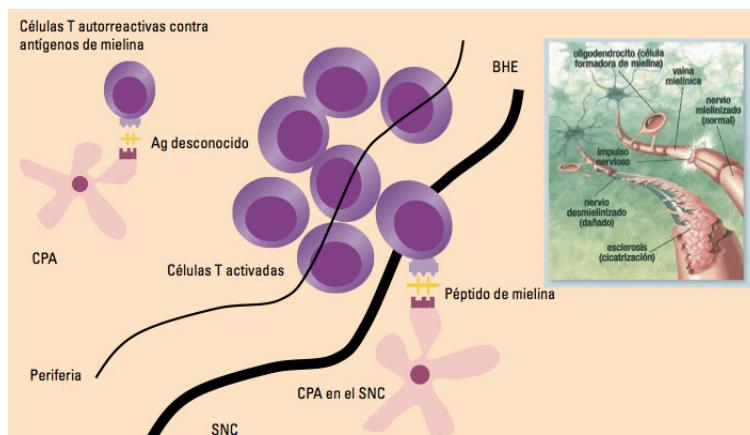


Imagen 1: Etiopatogenia de la esclerosis múltiple simplificada. Reconocimiento antigenico en la periferia y posterior proliferación clonal y paso de la barrera hematoencefálica. Nuevo reconocimiento antigenico en el sistema nervioso central con producción de lesiones en mielina y axones. Abreviaturas: BHE, barrera hematoencefálica; CPA, célula presentadora de antígeno; SNC, sistema nervioso central; Ag, antígeno (1).

Este proceso, se puede observar en las lesiones típicas de la enfermedad que se conocen como placas. Según el momento de la enfermedad, podemos distinguir distintos patrones histológicos distintos (8):

- La placa activa: constituye la lesión aguda y se caracteriza principalmente por la inflamación. Se trata de lesiones, a menudo centradas sobre vasos, en las que se observan signos de degeneración de la mielina, con macrófagos abundantes que contienen sus restos en el interior. Los axones, aunque en número reducido, suelen estar relativamente conservados.
- La placa inactiva o quiescente: en ella destaca la desmielinización, la degeneración axonal y la gliosis. Cuando la inflamación desaparece, lo hace con ella la mayor parte de la mielina. En su lugar, se producen fenómenos de proliferación astrocitaria y gliosis.

Bien es cierto, que hay placas en las que ocurre un fenómeno de remielinización parcial, en las que se observan oligodendrocitos y axones nuevamente mielinizados (1).

1.2.2. Clínica.

La característica clínica más llamativa de la EM es su gran variabilidad (1,7). Los síntomas pueden tener una triple etiología (5):

- Ser consecuencia directa o indirecta de una lesión.
- Cambios fisiopatológicos secundarios a una lesión (p.e. temblor, espasticidad...).
- Las repercusiones de la enfermedad en el estado de ánimo (depresión) o sobre el estado socioeconómico del paciente y su familia.

De manera global, se entiende que las manifestaciones clínicas de la EM son la consecuencia final del proceso de desmielinización y degeneración axonal producido, que conlleva una alteración en la conducción eléctrica saltatoria típica de las vías mielinizadas normales, lentificándose e incluso bloqueándose (1).

Aunque la clínica de la enfermedad es muy variable, la mayoría de los pacientes sufren un primer episodio denominado síndrome desmielinizante aislado, en el que presentan síntomas de afectación medular, troncocefálica o visual. Posteriormente, pese a que los síntomas suelen remitir, la repetición de brotes tiende a dejar secuelas permanentes (9).

El síntoma más frecuente es la alteración de la sensibilidad (45% de los pacientes), siendo el defecto de las sensibilidades propioceptivas el más frecuente, debido al predominio de las lesiones en los cordones posteriores. La alteración puede adoptar cualquier distribución, ya sea en una extremidad superior, una inferior, o ambas extremidades (5,7).

La alteración motora, es un síntoma también muy frecuente y presente en cerca de un 40% de los pacientes. Se caracteriza por pérdida de fuerza en uno o más miembros en forma de paresia, torpeza o debilidad. La fatigabilidad es muy frecuente, pudiendo limitar la capacidad de marcha, y agravándose en relación al calor (1,5).

Otros síntomas también frecuentes de aparición de la enfermedad son la neuritis óptica (22%), la diplopia (12%), vértigo (5%). La afectación de los esfínteres o la aparición de síntomas de deterioro cognitivo como manifestaciones aisladas de presentación son muy infrecuentes(5,7).

Si bien es cierto que los síntomas de debut de la EM son muy variados y suelen remitir, a medida que la enfermedad progresiona y, de manera especial en dependencia de su forma evolutiva, estos síntomas tienden a dejar secuelas funcionales permanentes (9).

Podemos describir así diferentes pautas de progresión de la enfermedad que, se han agrupado en las siguientes variantes clínicas [Imagen 2] (1,2,5):

- **Esclerosis múltiple remitente-recidivante (EM-RR):** es la forma evolutiva más frecuente representando el 86% de los casos. Comienza con brotes agudos que regresan, dejando o no secuelas, intercalados con períodos de estabilidad.
- **Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EM-SP):** suele tratarse de una forma de evolución con el tiempo de los pacientes con EM-RR. Tras 10 años, el 50% de los pacientes cambian a una evolución progresiva con o sin brotes intercalados.
- **Esclerosis múltiple primariamente progresiva (EM-PP):** entorno a un 5-10% de los pacientes, evoluciona de manera progresiva desde un inicio, sin presentar ninguna disfunción aguda. Su edad de comienzo, es significativamente mayor que las que cursan en brotes.
- **Esclerosis múltiple progresiva-recidivante (EM-PR):** se trata de la forma de evolución menos frecuente y que presenta apenas un 5% de los pacientes. Tras un curso progresivo, ocasionalmente estos pacientes presentan exacerbaciones agudas que definen esta variante.

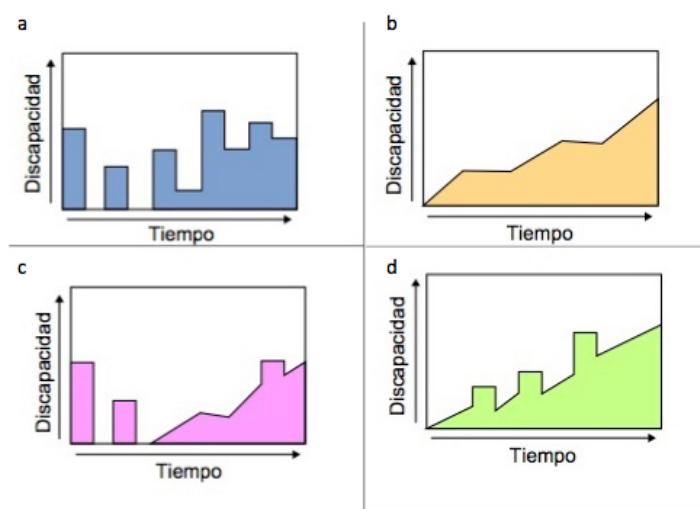


Imagen 2: Variantes clínicas en la evolución de la esclerosis múltiple. a, EM remitente-recidivante; b, EM primariamente progresiva; c, EM secundariamente progresiva; d, EM progresiva-recidivante. Abreviaturas: EM, esclerosis múltiple (2).

Existen otras variantes clinicopatológicas cuya frecuencia es extremadamente baja, como son la esclerosis difusa de Schilder, esclerosis concéntrica de Balo o enfermedad de Marburg (5).

La frecuencia de los brotes es variable, pero se considera de manera general en los pacientes con EM-RR en torno a 0,9 brotes/año y en el conjunto de pacientes, independientemente del tipo evolutivo, 0,3 brotes/año (7).

1.2.3. Diagnóstico.

El diagnóstico de la EM es clínico, dado que no existe una prueba que confirme indefectiblemente el diagnóstico de la enfermedad (5,10).

Por acuerdo, se considera un brote a la aparición de nuevos síntomas o el empeoramiento de alguno previo, que dure más de 24 horas. Estos síntomas reflejan la aparición, reactivación o crecimiento de lesiones objetivables mediante la realización de exploraciones neurológicas. Si los síntomas persisten más de 6 meses en un paciente con EM-RR, se considera que su evolución ha pasado a EM-SP (1,5,7,10).

Para poder establecer este diagnóstico clínico, recurrimos a unos criterios diagnósticos propuestos por consenso. A día de hoy, los criterios diagnósticos más utilizados son los propuestos por McDonald en 2001, y revisados por última vez en 2010 [Tabla 1]. Todos los criterios se basan en (1,5,11):

- Demostrar la existencia de lesiones en la sustancia blanca del SNC y dispersas en el tiempo.
- Descartar otros posibles diagnósticos (no toda lesión múltiple en el SNC es una EM).

Tabla 1: nuevos criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple McDonald 2010 (5,11).

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
1. Dos o más brotes o 2. Evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones o 3. Evidencia clínica objetiva de una lesión con evidencia razonable histórica de un brote previo	Ninguno
1. Dos o más brotes o 2. Evidencia clínica objetiva de una lesión	1. Diseminación en espacio, demostrado por una RM (una o más lesiones en T2 en al menos 2 de las cuatro áreas típicas: periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular) o 2. Esperar otro brote que implique una topografía diferente
Un brote con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	1. Diseminación en el tiempo demostrada por RM o 2. Segundo brote clínico
Un brote con evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio y tiempo demostrada por: 1. Diseminación en espacio demostrado por RM 2. Diseminación en tiempo: <ul style="list-style-type: none"> • Presencia simultánea de lesiones asintomáticas que captan gadolinio y lesiones que no captan contraste en cualquier momento o • Una lesión nueva en T2 y/o una o más lesiones que captan gadolinio en la RM de seguimiento, en cualquier momento con referencia a una RM basal o • Segundo brote clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva o prospectivamente) y dos o más de las siguientes: 1. Diseminación en el espacio basada en una o más lesiones en las áreas características de la EM 2. Evidencia de diseminación en el espacio en la médula (dos o más lesiones en T2) 3. LCR positivo (bandas oligoclonales de IgG y/o incremento de índice de IgG)

Si los criterios indicados se cumplen totalmente y no hay una explicación mejor para el síndrome clínico, el diagnóstico es de "EM". Si existe una sospecha, pero los criterios no se cumplen totalmente, el diagnóstico es "posible EM".

Si se encuentra otra explicación mejor para la clínica el diagnóstico es "no EM".

Abreviaturas: EM, esclerosis múltiple; RM, resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo.

En el momento en el que se inició nuestro trabajo los criterios de McDonald 2010 aún no se hallaban ampliamente implantados, por ello, nuestro estudio utilizó los criterios definidos por Poser en 1983 (12). Según estos, podemos dividir la esclerosis múltiple en formas definidas y formas probables, existiendo dentro de cada una de ellas, dos categorías diagnósticas en función de la manera en que realicemos el diagnóstico: forma clínica y forma por apoyo de técnicas de laboratorio [Tabla 2].

Tabla 2: criterios diagnósticos para la esclerosis múltiple Poser en 1983 (12).

EM clínicamente definida	1. Dos ataques, y evidencia clínica de dos lesiones separadas ^(a) . 2. Dos ataques; evidencia clínica de una, y evidencia paraclínica de otra lesión separada ^(a) .
EM definida por apoyo de laboratorio	1. Dos ataques; con evidencia clínica o paraclínica de una lesión; y bandas oligoclonales o elevación IgG en el LCR ^(b) . 2. Un ataque; evidencia clínica de dos lesiones separadas; y bandas oligoclonales o elevación IgG en el LCR ^(c) . 3. Un ataque; evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión separada; y bandas oligoclonales o elevación IgG en el LCR ^(c) .
EM clínicamente probable	1. Dos ataques y evidencia clínica de una lesión ^(d) . 2. Un ataque y evidencia clínica de dos lesiones separadas. 3. Un ataque; evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión separada.
EM probable apoyada en laboratorio	1. Dos ataques y bandas oligoclonales o elevación IgG en el LCR ^(e) .

- (a) Los dos ataques deben comprender diferentes partes del SNC, deben estar separados al menos y un mes, y deben de durar un mínimo de 24 horas.
- (b) Los dos ataques deben comprender diferentes partes del SNC y deben estar separados al menos un mes, habiendo cada uno durado al menos 24 horas. Uno de los episodios debe involucrar una parte distinta del SNC de la que ha sido demostrada por la evidencia clínica o paraclínica.
- (c) La información de la historia clínica no puede ser sustituida por la evidencia clínica. Tanto si la evidencia es clínica como paraclínica, ambas lesiones no pueden haberse presentado al mismo tiempo del primer examen y deben estar separadas al menos un mes. Esta separación en el tiempo está diseñada para reducir la posibilidad de incluir un caso de encefalomielitis aguda diseminada. En un paciente con forma progresiva de la EM (sin remisiones ni exacerbaciones), la evidencia clínica o paraclínica de que el nervio óptico esté involucrado, por ejemplo, no debe haberse presentado el mismo tiempo que lo hiciera la primera paraparesia. Bajo estas circunstancias, y solo si la evolución continua está teniendo lugar durante al menos seis meses, podría ser un caso aceptado de EM.
- (d) Los dos ataques deben involucrar partes separadas del SNC. La historia clínica no debe ser considerada como sustituta de la evidencia clínica.
- (e) Los dos ataques deben involucrar diferentes partes del SNC, deben estar separadas por un mínimo de un mes, y deben haber durado cada una un mínimo de 24 horas.

Abreviaturas: EM, esclerosis múltiple; LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central

1.2.4. Tratamiento.

El tratamiento de la EM no es curativo y, se basa en modificar la evolución natural de la enfermedad (5). Así, el abordaje de estos enfermos se realiza desde un enfoque multidisciplinario, en el que se aúna, el tratamiento de los brotes, tratamientos sintomáticos asociados a los síntomas, tratamientos modificadores de la enfermedad, rehabilitación de las secuelas y apoyo psicológico por parte de todos los profesionales.

Dado que actualmente no existen tratamientos que frenen completamente la evolución de la enfermedad y, que éstos apenas tienen efecto sobre las lesiones ya establecidas, resulta capital iniciarlos lo más rápido posible, antes de que aparezcan discapacidades irreversibles (10). La meta de todo tratamiento es por tanto, el control de la actividad inflamatoria (9).

a. Tratamiento de los brotes.

El principal factor asociado a una buena respuesta es el inicio precoz del tratamiento (7). En este punto, el tratamiento tiene por objetivo reducir la duración de la recidiva, mejorar los síntomas y evitar complicaciones posteriores (5). Dado el carácter inflamatorio de las lesiones, los glucocorticoides a dosis altas representan la primera línea de tratamiento. Son capaces de acortar la duración del brote disminuyendo el componente inflamatorio, aunque no aportan beneficios a largo plazo sobre las secuelas ni reducen las posibilidades de padecer un nuevo brote (5,7,10).

En brotes muy graves que no responden al tratamiento corticoideo, la plasmaféresis o el tratamiento con inmunoglobulinas (Ig) inespecíficas por vía intravenosa ha demostrado su utilidad (5,7).

b. Tratamiento modificador de la evolución.

Actualmente existen en la Unión Europea 11 medicamentos para el tratamiento del curso de la EM, que en España supone uno más por el uso de la azatioprina. Todos estos medicamentos, han demostrado su eficacia especialmente en las formas recidivantes de la enfermedad, mejorando variables clínicas, disminuyendo la frecuencia de los brotes y, en menor medida, disminuyendo la discapacidad acumulada. Pese a ello, ninguno de todos estos fármacos ha demostrado fehacientemente modificar la progresión primaria o secundaria cuando esta no estaba acompañada de brotes (9).

Las indicaciones de tratamiento varían en función de la forma evolutiva de la EM (5). Son opciones terapéuticas las siguientes (9):

- Síndrome desmielinizante aislado: interferón beta no pegilado y acetato de glatirámero.
- EM - RR: como medicamentos de primera línea se emplean los interferones beta, el acetato de glatirámero, la teriflunomida y el dimetil furoato. En segunda línea emplearemos natalizumab, fingolimod y alemtuzumab.
- EM - SP con brotes: interferón beta 1 b y beta 1 a subcutáneo.
- EM - SP y EM - PP: actualmente no se dispone de terapia, al no haber producido resultados clínicamente significativos los estudios realizados.

c. Tratamientos asociados.

Los objetivos de estos tratamientos son mejorar los síntomas de los pacientes, minimizando la discapacidad y aportando los servicios necesarios para mejorar su calidad de vida (5).

Así, se debe cuidar el tratamiento del dolor, la fatiga, la espasticidad, disfunción vesical, depresión, ataxia y temblores... Es por esto que se combaten desde una perspectiva multidisciplinar, donde no se dejan de lado el tratamiento rehabilitador o el tratamiento psicológico y de educación para pacientes y sus familiares (10).

1.2.5. Pronóstico.

Al igual que la clínica, la evolución y el pronóstico de la EM son muy variables. Se han identificado algunos factores que se asocian a un curso desfavorable como son: el sexo masculino, la edad de comienzo por encima de los 40 años, el comienzo por síntomas cerebelosos, motores o esfinterianos, la recurrencia precoz tras el primer brote, un número elevado de episodios durante los primeros años de enfermedad o una puntuación alta a los 2-5 años en la escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) (1,5).

Resulta muy difícil establecer un pronóstico individualizado al comienzo de la EM, a excepción de las formas progresivas en que este será sombrío. En general, los brotes son más frecuentes al inicio, disminuyendo poco a poco su frecuencia; de hecho, se calcula que el 50% de los pacientes tienen sólo 4 brotes e unos 10 años. Se han identificado algunos factores que pueden desencadenar brotes de la enfermedad como pueden ser infecciones, el estrés, déficit de vitamina D y el puerperio (5).

La expectativa de vida por tanto, también es muy variable, desde unas semanas en la variedad Marburg hasta 35-40 años en la EM-RR, aunque bien es cierto que la mayoría de los pacientes con EM acabarán padeciendo una discapacidad neurológica progresiva que requerirá al menos de ayudas para la deambulación (10).

Las causas de muerte más frecuentes en esos pacientes son las debidas a complicaciones de la enfermedad, principalmente infecciones. Pese a ello, es importante destacar que la tasa de suicidios en esta población es muy elevada (1,10).

1.3. La retina: capa de fibras nerviosas y la visión en la esclerosis múltiple.

La retina, es una estructura formada por un conjunto de diferentes tipos de células cuya función permite la transformación de los estímulos luminosos en señales eléctricas que pueden ser interpretadas por nuestro cerebro. Anatómicamente, podemos distinguir en ella la papila óptica (lugar de entrada del nervio óptico en el globo ocular) y la mácula (con la fóvea, situada en el centro del polo posterior y constituyendo el punto de máxima visión).

Histológicamente, la retina contiene un total de diez capas distintas paralelas entre sí [Imagen 3] que la luz ha de atravesar hasta llegar a los fotorreceptores, los verdaderos encargados de la transformación de las señales lumínicas en potenciales de acción que puedan ser interpretados a nivel cortical.

La capa plexiforme interna supone un punto de inflexión. Fisiológicamente es el lugar de sinapsis entre las células bipolares y las células ganglionares, pero morfológicamente constituye el punto de inicio del sistema de conducción de información visual. Los núcleos de estas últimas células son los que forman la capa de células ganglionares, a partir de la cual, partirán los axones que integrarán la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).

Los axones de las células de la CFNR, tienen una característica que las hace únicas y diferentes del resto de estructuras del SN: no están mielinizados a nivel ocular. Este hecho nos facilita un estudio exhaustivo de su estructura, permitiéndonos determinar el daño axonal de manera aislada. Por otra parte, otra característica que otorga un valor especial a estas fibras, es que se trata del único punto del SNC que podemos observar de manera directa e incruenta (13).

Para ayudarnos en el estudio de la CFNR, contamos con una técnica no invasiva denominada tomografía de coherencia óptica (OCT), que nos permite realizar una “biopsia óptica del tejido” (14); es decir, se trata de una técnica de diagnóstico por imagen digital que nos permite conocer la estructura y obtener mediciones de modo objetivo, preciso, fiable y reproducible de todas y cada una de las capas retinianas (13).

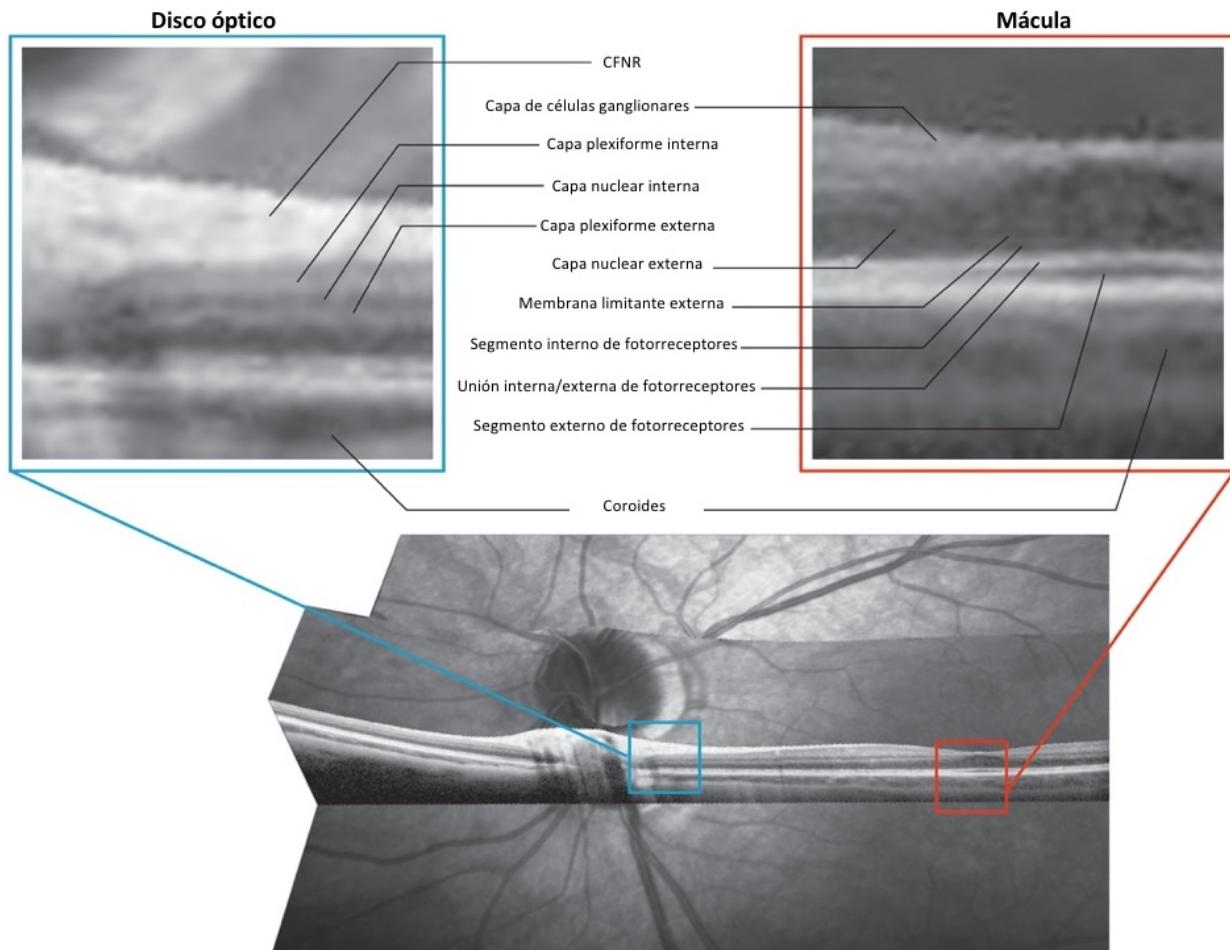


Imagen 3: Imagen de OCT donde se pueden diferenciar cada una de las capas de la retina a nivel del disco óptico y de la mácula. De especial importancia la CFNR y la capa de células ganglionares en la patología de la EM. Abreviaturas: EM, esclerosis múltiple; OCT, tomografía de coherencia óptica; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina. Modificada de (14).

La CFNR, es una estructura que contiene los axones de las células ganglionares y que forman los nervios ópticos, el quiasma y las radiaciones ópticas (15). El nervio óptico incluye aproximadamente 1,2 millones de fibras nerviosas aferentes, con origen en las células ganglionares retinianas (16), y cuyos axones siguen una disposición establecida (17):

- A nivel de la retina [Imagen 4a]:
 - o Las fibras procedentes de la mácula, siguen un trayecto recto hasta la cabeza del nervio óptico, constituyendo el haz papilomacular.
 - o Las fibras procedentes de la retina nasal también siguen un trayecto recto hasta el nervio óptico.
 - o Las fibras procedentes de la retina temporal, llegan hasta la mácula siguiendo un camino arqueado alrededor del haz papilomacular para alcanzar el nervio óptico. No cruzan el rafe horizontal que se extiende desde la fóvea, formando el límite entre las mitades superior e inferior de la retina.
- A nivel del nervio óptico [Imagen 4b]:
 - o Las fibras procedentes de la parte periférica del fondo de ojo se mantienen en profundidad; es decir, más cerca del epitelio pigmentario de la retina y, posteriormente, ocuparán la porción más periférica o superficial del nervio óptico.
 - o Por otra parte, las fibras procedentes de las proximidades del nervio óptico, se mantienen superficiales; es decir, más cerca de la membrana limitante interna y el humor vítreo, para situarse más adelante en la porción central o profunda del nervio.

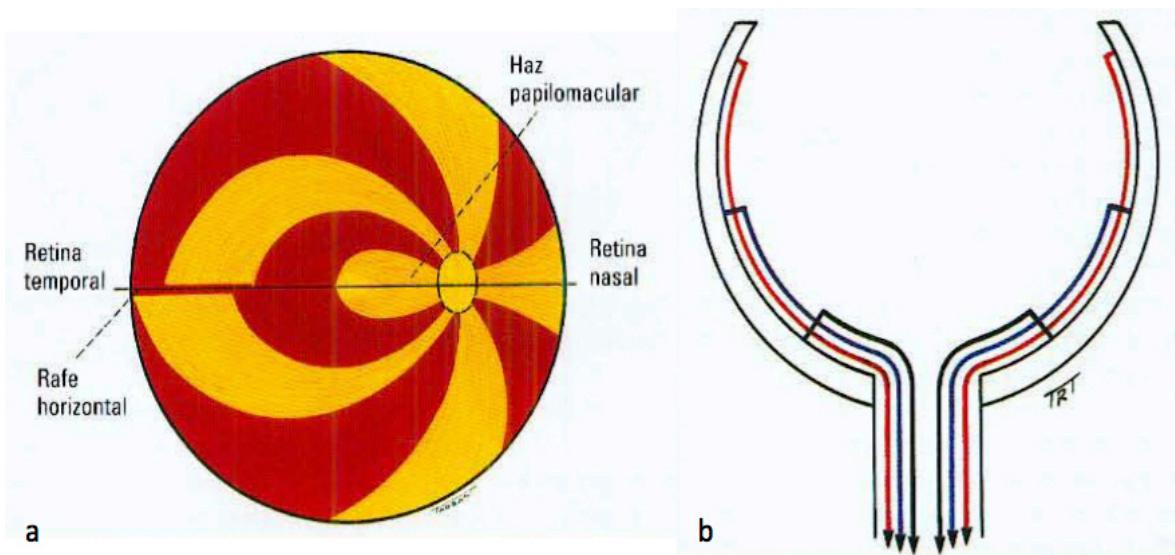


Imagen 4: representa la disposición de los axones de la CFNR tanto a nivel retiniano (a) como a nivel del nervio óptico (b). La imagen b rige el siguiente código de colores: rojo para las fibras periféricas, azul para las que parten del ecuador de la retina, y negro para aquellas cuyo origen se encuentra en el centro de la misma.

La disfunción de los elementos que componen el sistema de conducción e interpretación primaria de la información visual puede suponer (16):

- Reducción de la agudeza visual: tanto de cerca como de lejos.
- Defectos de conducción de la información pupilar aferente (defectos en los reflejos de sensibilidad a la luz).
- Discromatopsia o incapacidad para ver correctamente los colores: afecta mayoritariamente al rojo y al verde.
- Disminución de la sensibilidad al brillo: este defecto, suele persistir tras los episodios de neuritis óptica, a pesar de la normalización de la agudeza visual.
- Disminución de la sensibilidad al contraste.
- Defectos en el campo visual: incluyendo depresión difusa central, escotomas centrales o centrocecales, defectos altitudinales...

La pérdida de agudeza visual, constituye uno de los síntomas más frecuentes de la EM, apareciendo hasta en un 38 % como primera manifestación de la enfermedad (14,18). Numerosos trabajos han demostrado que existe una pérdida de espesor en la CFNR en los pacientes con EM, siendo esta pérdida independiente de la presencia de inflamación activa (neuritis óptica) (19).

1.3.1. La Neuritis óptica.

La neuritis óptica (ON), es un proceso inflamatorio de etiología variada que afecta al nervio óptico. Ésta, puede ser la manifestación inicial de la EM, de hecho, hasta un 46% de los pacientes diagnosticados de ON desarrollaran a los 10 años la enfermedad (18). Desde el punto de vista oftalmoscópico y etiológico, la ON se puede clasificar como [tabla 3]:

Tabla 3: Clasificación oftalmoscópica (16).

Neuritis retrobulbar	<ul style="list-style-type: none">- La cabeza del nervio óptico es normal (al menos, inicialmente).- Es el tipo más frecuente de ON en adultos.- Suele asociarse a EM.
Papilitis	<ul style="list-style-type: none">- Se caracteriza por hiperemia y edema de la papila óptica.- Puede asociarse a hemorragias peripapilares en llama.- Pueden observarse células en vítreo posterior.- Es el tipo más frecuente en niños.
Neurorretinitis	<ul style="list-style-type: none">- Se caracteriza por papilitis asociada a inflamación de la CFNR y figura macular en estrella.- Es el tipo menos frecuente.- Rara vez manifiesta una desmielinización.

Etiológicamente, podemos incluir aquellas que son de origen infeccioso (relacionada con infección de los senos, fiebre por arañazo de gato, sífilis, enfermedad de Lyme, meningitis criptocócica, herpes zóster...), parainfecciosa (tras infección vírica o inmunización), de origen no infeccioso (como la sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa...) y la que constituye la etiología más frecuente: la desmielinizante (16).

Pese a que algunos de los pacientes con neuritis óptica no presentan una enfermedad sistémica asociada clínicamente demostrable, existe una estrecha relación entre la ON y la EM (16). Por ello, las alteraciones visuales producidas en la EM por la afectación del nervio óptico o del quiasma óptico son características, aunque no exclusivas. Principalmente, la forma de presentación es una triada producida por la neuritis óptica, consistente en disminución o pérdida de la agudeza visual, dolor ocular ipsilateral, y alteración de la visión de los colores (especialmente del rojo). Acompañando a esta sintomatología, se pueden encontrar alteraciones campimétricas, siendo la más característica el escotoma central (7).

Se estima que entre un 30 y un 70 % de los pacientes con EM, tendrán durante el curso de su enfermedad algún episodio de ON (15). La ON produce un adelgazamiento de la CFNR, que es más evidente en los seis meses posteriores al episodio. Pese a ello, haber padecido ON, no parece conferir un mayor riesgo de adelgazamiento de la CFNR, pues una vez superada la fase aguda, la atrofia de la capa nerviosa parece estar relacionada con la progresión de la enfermedad, y no con el episodio inicial (6).

El daño axonal producido a nivel de la retina, aparece desde fases tempranas de la enfermedad, y puede ser observado mediante el estudio de la CFNR (20). Los cambios, y más concretamente la pérdida de espesor de CFNR, constituyen una de las mejores herramientas en la monitorización de la progresión de la enfermedad. De hecho, el factor que mejor predice los cambios en la CFNR de un ojo, son los cambios producidos en el ojo contralateral (19). Es por ello que, la medición de esta capa, ha demostrado ser de utilidad para visualizar el proceso de neurodegeneración que acontece con la evolución de la enfermedad, y los potenciales beneficios o cambios neuroreparativos o neuroprotectores que tengan lugar con las intervenciones médicas (15).

Cabe recordar, que el adelgazamiento de la CFNR no es específico de la EM, por lo que un único episodio aislado de neuritis óptica o una disminución del grosor de la CFNR sin ningún otro signo o síntoma acompañante, no nos permite un diagnóstico de certeza del enfermo (6).

La EM, es una enfermedad que se caracteriza por la degeneración neuronal y de sus axones a todos los niveles del SNC, asociando un proceso inflamatorio de características autoinmunitarias. Esta patología, produce una pérdida de espesor a nivel de la retina medida mediante OCT y, ha sido relacionada con el daño en las radiaciones ópticas observado mediante RM cerebral (6,14). Igualmente, el estudio mediante RM con gadolinio, muestra un realce del nervio óptico en T1 con supresión grasa, presente en el 90 % de los casos de neuritis óptica, que podría sugerir una pérdida de la integridad de la pared endotelial de la barrera hematoencefálica (15).

La disfunción visual, es una forma de presentación frecuente de la EM. La mayoría de los pacientes que sufren episodios de ON, tienen una buena recuperación de la función visual. Sin embargo, la desmielinización, la redistribución de los canales iónicos a nivel celular y la pérdida axonal, son cambios que se mantienen y agravan con el progreso de la enfermedad. Es por ello que, con el trascurso de la enfermedad, la pérdida de la visión constituye la segunda y más importante causa de pérdida de la calidad de vida, suponiendo una causa irreversible de discapacidad (14,21).

Numerosos trabajos, muestran que existe una pérdida significativa del grosor de la CFNR en los pacientes con EM en relación frente a sujetos sanos. En ellos se describe una relación inversa entre la disminución del espesor de esta capa y el incremento de la discapacidad, medido mediante escalas de enfermedad como la EDSS. Se sugiere así, una relación directa entre el grado de pérdida axonal a nivel de la retina y el nivel de afectación y por tanto, de discapacidad neurológica (22).

Todos estos datos, asociados a la predilección de la EM por el sistema visual, sugieren que éste puede ser usado para mostrar la evolución y el desarrollo del proceso de enfermedad (15). La capacidad de la OCT de obtener imágenes del sistema nervioso central de manera rápida y no invasiva, minimizando gastos y correlacionando las anomalías estructurales con la disfunción visual, la sitúa como un buen biomarcador de utilidad para estos propósitos, tanto a nivel clínico como de investigación (19).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis.

La esclerosis múltiple es una patología que causa una pérdida progresiva de función visual y de la capa de fibras nerviosas de la retina en comparación con los sujetos sanos.

Objetivos.

- I. Evaluar los cambios que se producen en la capa de fibras nerviosas de la retina con la evolución de la esclerosis múltiple y compararlo con el cambio en controles sanos de la misma edad y sexo.
- II. Determinar la eficacia de las técnicas de análisis funcional y estructural del nervio óptico en la detección de daño secundario a esclerosis múltiple.
- III. Evaluar la capacidad del análisis del espesor de la CFNR mediante el protocolo NSITE Axonal del tomógrafo de coherencia óptica Spectralis, para medir el cambio progresivo en pacientes con esclerosis múltiple y en controles sanos.
- IV. Determinar los cambios que causa sobre la función visual (agudeza visual, visión del color y campo visual) la esclerosis múltiple a lo largo de un periodo de 10 años; analizar el cambio anual promedio y compararlo con el cambio anual en sujetos sanos.
- V. Determinar qué pérdida axonal provoca la esclerosis múltiple en un periodo de 10 años y cuál es la pérdida anual promedio; y compararlo con el cambio anual en sujetos sanos.

METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio.

3.1.1. Aspectos generales.

Para la elaboración del trabajo se ha llevado a cabo un estudio prospectivo, observacional y longitudinal. Se trata de un estudio de casos y controles en el que se enfrentarán pacientes afectos de EM con sujetos sanos. A fin de evitar factores de confusión añadidos, se seleccionaron pacientes en los que las variables demográficas y personales, sexo, edad y presión intraocular eran comparables.

El estudio, fue coordinado por el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, llevándose a cabo las distintas exploraciones a los pacientes en la Unidad de Función Visual (UFV), en el Servicio de Neurología y en el servicio de Neurofisiología del mismo centro.

El estudio inicial base de este trabajo, iniciado en 2012, incluye a 150 pacientes afectos de esclerosis múltiple y 100 controles sanos. Para la elaboración del presente análisis, se seleccionan de manera aleatoria a 100 de esos sujetos, obteniendo una muestra de 50 pacientes afectos de enfermedad y 50 sujetos sanos. Se muestra como necesaria la selección de un grupo de pacientes para este análisis, puesto que los plazos temporales suscritos para el Trabajo de Fin de Grado de Medicina, no permiten disponer del tiempo suficiente para realizar las exploraciones pertinentes a todos ellos.

3.1.2. Financiación.

Para la realización del estudio, se contó con el apoyo económico del Instituto de Salud Carlos III (código de proyecto FIS 11/01553) que, mediante el “Subprograma de proyectos de investigación en salud y ayudas de la acción estratégica de Salud”, dotó al estudio con 23.595€. Esta ayuda, fue otorgada el 01/01/2012 con el objetivo de evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos para la Esclerosis múltiple, empleando como marcador el análisis periódico de la capa de fibras nerviosas de la retina, por un periodo de 3 años.

Gracias a la dotación técnica-instrumental otorgada y, a la dedicación personal por parte del equipo, el trabajo continúa en la actualidad con el seguimiento de los pacientes reclutados, manteniendo la evaluación a medio-largo plazo.

3.1.3. Comité ético.

Para poder desarrollar el estudio, primero se contó con la aprobación por parte del Comité Ético del centro, quién comprobó que cumplía con las directrices éticas expresadas en la Declaración de Helsinki. Del mismo modo, todos los sujetos objetos de estudio, fueron informados de las características del mismo, firmando un consentimiento informado en el que se detallaba el objetivo del trabajo y las distintas pruebas que incluiría el protocolo exploratorio; así como la posibilidad de abandonarlo en el momento en que lo deseasen [Anexo 8.2. Consentimiento informado; Anexo 8.3. Informe comité ético].

3.1.4. Criterios de selección de sujetos.

a. Criterios de inclusión:

- Confirmación del diagnóstico de EM por un neurólogo, basándose en los criterios de Poser (12).
- Agudeza visual igual o superior a 0,1 (escala de Snellen), para permitir el desarrollo correcto del protocolo exploratorio.
- Presión intraocular <20 mm Hg (medida mediante tonómetro de aplanzación por aire).

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes con brotes activos de EM en los 6 meses anteriores a la inscripción en el estudio (cualquier déficit neurológico, no solo neuritis óptica).
- Pacientes con error refractivo mayor a 5 dioptrías de equivalente esférico o astigmatismo mayor de 3 dioptrías.
- Enfermedades que pudieran afectar al nervio óptico, a la retina, al cristalino, córnea o causar opacidad de medios.
- Enfermedades sistémicas que pudieran afectar a la visión o a las estructuras oculares (como diabetes o hipertensión arterial mal controlada).

3.2. Protocolo exploratorio.

El protocolo exploratorio incluyó 4 tipos de pruebas [Anexo 8.4. Protocolo exploratorio]:

- Exploración oftalmológica: incluyendo la evaluación de la agudeza visual a través de láminas de Snellen y examen de la cámara anterior, reflejos pupilares, medida de la presión intraocular y funduscopia.
- Exploración neurooftalmologica funcional: que se evaluó mediante la exploración de la agudeza visual por medio de láminas EDTRS a diferentes niveles de contraste, evaluación de la visión cromática con el test de Ishihara y exploración del campo visual con la ayuda de la campimetría automatizada.
- Exploración neurooftalmologica estructural: evaluada mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) y polarimetría láser (GDx).
- Exploración psicológica y de calidad de vida: realizada con la ayuda la escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) y el cuestionario de calidad de vida Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54).

3.2.1. Agudeza visual: láminas de Snellen.

Se denomina agudeza visual a la capacidad para distinguir como distintos dos puntos u objetos próximos (23). Se suele medir mediante letras o símbolos de color negro (optotipos) de una gama de tamaños expuestos, en una tabla optométrica de color blanco a una distancia conocida (16,23).

El test de Snellen (tabla optométrica de Snellen), es una prueba muy sencilla que sirve para evaluar la agudeza visual. Se trata, de una tabla estandarizada diseñada en 1862 por el oftalmólogo Herman Snellen, con letras de diferentes tamaños dispuestas en un total de 11 líneas (24).

La exploración se realizó siguiendo la metodología establecida: colocando al paciente a 6 metros de la lámina de Snellen y con uno de los ojos tapado, se le pide que vaya leyendo las líneas de arriba a abajo; posteriormente se repetirá la operación con el otro ojo. Consideramos visión normal, cuando el paciente puede distinguir con comodidad las letras de la línea 8 (25).

3.2.2. Exploración de la cámara anterior y funduscopia.

Inicialmente, se exploró a los pacientes en busca de patología palpebral o conjuntival. La cámara anterior mediante la lámpara de hendidura, observando la córnea, el iris y el borde pupilar.

Se realizó una sección óptica, para estudiar el epitelio corneal, su endotelio, y el resto de capas corneales (membrana de Bowman, estroma y membrana de Descemet). Se procedió a barrer de lado a lado la superficie corneal, examinando con detalle todos los hallazgos.

Se identificaron el perímetro del limbo y el cristalino en busca de patología que pudiera afectar a la visión y al resultado de las pruebas que realizaríamos posteriormente.

Para el estudio del fondo de ojo, realizado en la misma lámpara de hendidura, no se emplearon ciclopléjicos. Se evaluó la forma del nervio óptico, el anillo neuroretiniano de la papila óptica y la excavación óptica.

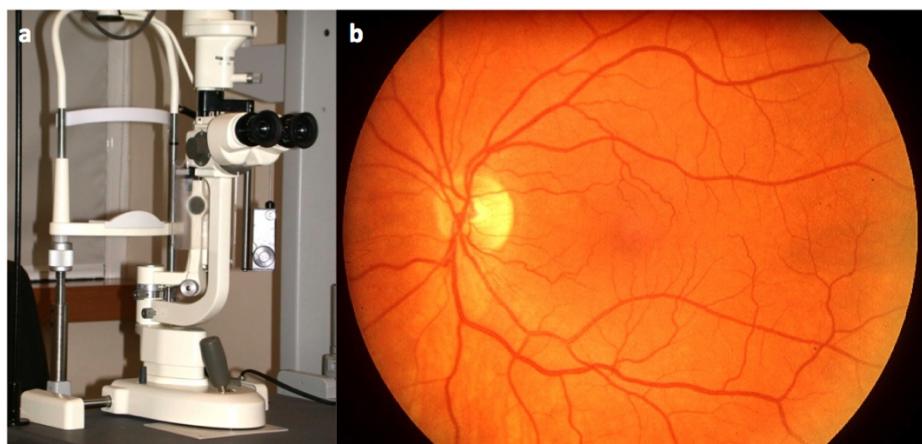


Imagen 5: se muestra en la imagen a, una lámpara de hendidura, equipo básico en la exploración oftalmológica. La imagen b corresponde a un fondo de ojo sano.

3.2.3. Exploración de los reflejos pupilares.

Se observó el aspecto de la papila (normal, palidez difusa, palidez sectorial, edema), si eran iguales (isocoria), y su reacción a la luz y a la proximidad de forma directa y consensual. Evaluamos la velocidad de respuesta (rápida o lenta) y, la existencia de defecto pupilar aferente relativo (DPAR). Se recogieron los diámetros en condiciones de iluminación ambiental fotópicas y escotópicas.

3.2.4. Medición de la presión intraocular.

Entendemos como presión intraocular (PIO), a la tensión ejercida por el humor acuoso sobre las cubiertas del ojo (26). El humor acuoso, es un líquido formado a partir de un filtrado del plasma a nivel del estroma del cuerpo ciliar. La tonometría supone la determinación objetiva de la PIO basándonos, en la fuerza necesaria para aplanar la córnea. La tonometría por aplanamiento, se basa en el principio de Imbert Fick, según la cual la presión existente en el interior de una esfera de paredes finas, es igual a la fuerza necesaria para aplanar su superficie (17).

En nuestro trabajo, la medida de la PIO se realizó mediante tonometría de aire. En ella, se mide el tiempo necesario por parte de un chorro de aire para aplanar la superficie de la córnea, relacionándose este directamente con la PIO. Esta tonometría, resulta fácil de emplear dadas sus características técnicas y, al no precisar el uso de anestésicos tópicos, es de gran utilidad para nuestro estudio, minimizando los posibles efectos secundarios en los sujetos.

3.2.5. Agudeza visual: láminas EDTRS.

El test Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), sirve para medir la agudeza visual de una forma más fiable, estandarizada y reproducible. Este test se diferencia de las láminas de Snellen en que, en cada fila, hay el mismo número de letras (cinco), el espacio comprendido entre ellas es proporcional al tamaño de las letras, así como a la separación entre filas.

Se realizó este test de AV para la visión lejana de manera monocular mediante optotipos de láminas ETDRS retroiluminadas con diferentes contrastes (100%, 2.5%, 1.25%).

3.2.6. Evaluación de la visión cromática: test de Ishihara.

La evaluación de la visión cromática en los sujetos se realizó mediante el test de Ishihara. Éste, permite valorar la existencia de alteraciones en la percepción de los colores.

El test, está formado por una serie de láminas con números simples o dobles ocultos que deben ser reconocidos usando únicamente para ello claves de color. Con ello, el test es capaz de identificar cualquier alteración en la visión de los colores (discromatopsia), permitiéndonos clasificarla según el color afectado en:

- Deuteranopía: alteración de la visión al color rojo.
- Protanopía: alteración de la visión al color verde.
- Tritanopía: Alteración de la visión al color azul.
- Acromatopsia: Ceguera al color.

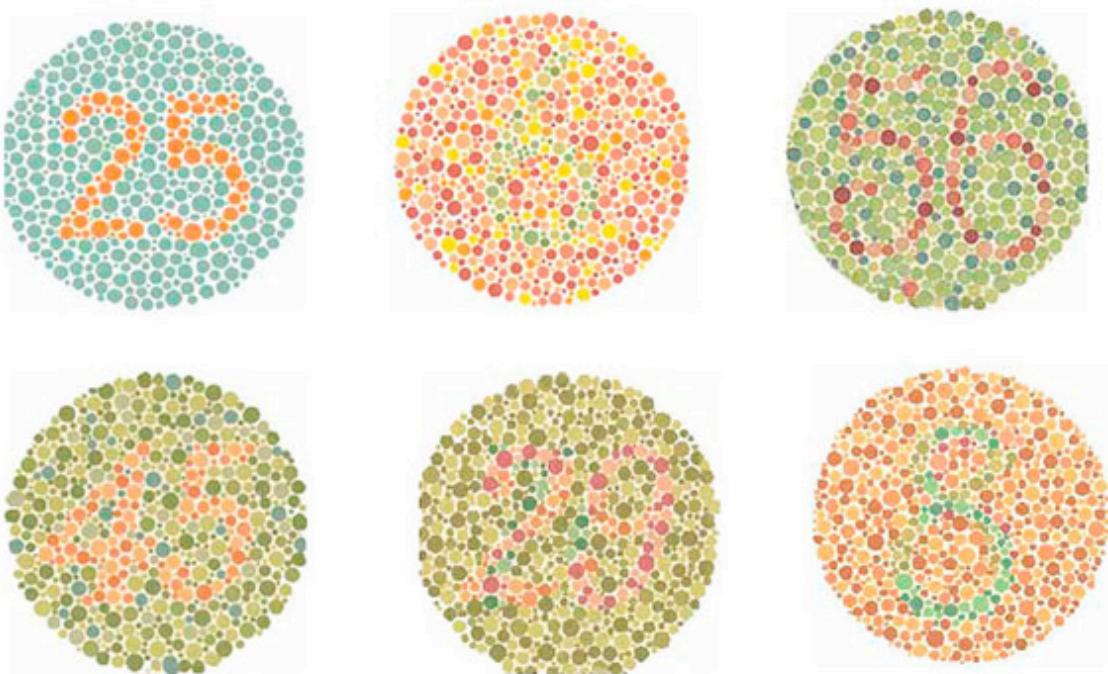


Imagen 6: muestra algunas de las imágenes que se presentan a los sujetos en el test de Ishihara.

El test se realiza de manera monocular, de manera que se muestra al paciente las láminas de una en una con un máximo de 10 segundos por lámina, debiendo el paciente identificar el número o figura representado. Parece que, durante los episodios de neuritis óptica, el eje rojo-verde del espectro es el que más se ve afectado.

3.2.7. Exploración del campo visual: campimetría automatizada.

El campo visual, es la porción del espacio que es capaz de captar el ojo inmóvil en un momento dado. El campo visual de un sujeto no es una estructura bidimensional, sino un cono de visión que se extiende unos 50º en superior, 70º hacia inferior, 60º en nasal y 90º en temporal. La agudeza visual es máxima en el en la fóvea y disminuye progresivamente hacia la periferia. El campo visual posee un punto carente de visión llamado mancha ciega, que se encuentra localizado temporalmente entre los 10 y los 20º y, estructuralmente, supone el punto por el que el nervio óptico entra en el globo ocular (17).

Cuando hablamos del campo visual, debemos definir los escotomas. Un escotoma es un área de perdida visual en el campo del sujeto. Estos pueden ser absolutos (si existe una pérdida total de la visión) o relativos (si tan solo se pierde la capacidad de ver objetos pequeños y oscuros).

Del mismo modo, definimos la sensibilidad a la luz como la intensidad o brillo que un objeto debe tener para poder ser percibido por el ojo. Nos aparece con ello el concepto de umbral visible, que supone la luminancia de un estímulo determinado (medida en decibelios) a la que se percibe el 50% del tiempo cuando este se presenta de manera estática. El mayor umbral lo encontramos en la fóvea, disminuyendo este hacia la periferia. De manera fisiológica, tras los 20 años, la sensibilidad disminuye 1 dB cada 10 años, lo que supone por ejemplo que la sensibilidad a nivel foveal pase de 35 dB a los 20 años, a los 30 dB a los 70.

La perimetría es una prueba funcional empleada en oftalmología para evaluar el campo visual de un sujeto. El término de perimetría, se refiere a la medida del campo visual sobre una superficie curva y ha venido a sustituir al término de campimetria en la práctica clínica.

El perímetro está constituido por una cúpula blanca con una luminancia de fondo. El test consiste en proyectar estímulos luminosos de intensidad variable (entre 0.08 y 10.000 asb) en localizaciones concretas, para determinar el umbral de sensibilidad retiniana a la luz. El estímulo se representa durante 0,2 segundos y se disminuye la intensidad del estímulo hasta encontrar el umbral en el que el sujeto ya no es capaz de percibirlo.

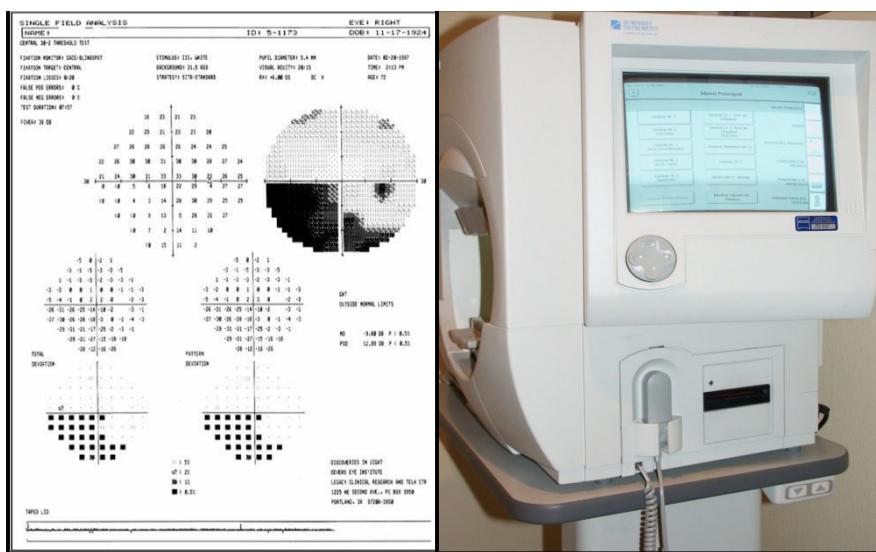


Imagen 7: Campo visual (izquierda) y Perímetro Humphrey Visual Field Analyzer (derecha).

En nuestro estudio se realizó un campo visual siguiendo el protocolo SITA 30-2. En él, el número antes del guión (24- o 30-) indica el área del campo estudiado en grados desde el punto de fijación. Las pruebas de 24º estudian 54 puntos y las pruebas de 30º estudian 76 puntos. El número posterior al guion (1 ó 2), describe el patrón de los puntos estudiados: la estrategia 2 supone una parrilla de puntos separados por 6º equivalentes desde los meridianos vertical y horizontal.

Inicialmente, se estudian cuatro puntos para determinar sus valores de umbral, utilizándose después como guía para los puntos vecinos. Los puntos donde la respuesta obtenida difiere en 5 dB de la esperada son revaluados de nuevo. El parámetro registrado en nuestro estudio fue el defecto medio (DM), medido en decibelios.

Aunque generalmente pasa desapercibida en fases precoces, la reducción de la CFNR puede producir una pérdida de función visual 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 perimetría automatizada 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.

3.2.8. Tomografía de coherencia óptica.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva que permite visualizar la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), la estructura que contiene los axones de las células ganglionares (15).

Se trata de una técnica desarrollada en 1991 por Huang et al (6,15), basada en el principio óptico de la interferometría. En 1995 se realizaron los primeros estudios mostrando las características de la retina normal y de la patología macular, aunque, a día de hoy, gracias a los grandes avances de la tecnología la técnica ha mejorado en sobremanera (15).

Entendido de una manera simplista, el funcionamiento de la OCT es similar al de ecógrafo, pero teniendo en cuenta que en vez de usar ondas acústicas se emplea un haz de luz (6). Un generador de luz emite una onda que se dividirá en dos por el divisor de haces; uno de estos haces se dirigirá al espejo de referencia, mientras que el otro lo hará hacia la retina. Una vez en la retina, la luz recorrerá sus capas y, en función de sus diferentes capacidades de absorción o refringencia, cada una de las capas de la retina emitirá una onda de luz de vuelta hacia el receptor (6).

Puesto que la distancia al espejo de referencia es conocida, podemos determinar la distancia a la que se encuentra cada estructura de la retina, graduando los diferentes reflejos y, con ello, las distintas distancias a las que se ha producido el fenómeno de interferencia. Así, obtenemos una imagen en sentido axial (A-scan); el registro repetido y continuo de múltiples "A-scans" permite construir una imagen bidimensional de la retina, es decir, la tomografía (27).

Al contrario que en la ecografía, la detección directa de los ecos luminosos no resulta posible técnicamente, ya que la velocidad de la luz es mucho mayor que la velocidad del sonido (15). Por ello, la técnica de la interferometría busca combinar las ondas de luz provenientes de diferentes receptores o superficies, para generar una imagen de mayor resolución (6).

El interferómetro [Imagen 8] está compuesto por cuatro elementos fundamentales: una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector (27).

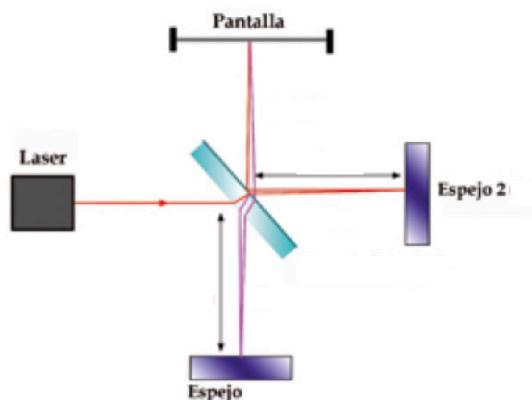


Imagen 8: Interferómetro de Michelson. El espejo inferior constituye el espejo de referencia, y en el centro de la imagen se identifica el divisor de haces.

Otra diferencia interesante con la ecografía, es que la OCT no requiere contacto con el tejido ocular, aunque por otra parte sí necesita de una transparencia suficiente de los medios ópticos para poder obtener una intensidad lumínica detectable y sin distorsiones (27).

Con la información obtenida, el programa de análisis de datos de la OCT es capaz de determinar el grosor de la CFNR, proporcionando los valores medidos del espesor de esta capa de forma global y por cuadrantes, expresado cuantitativamente en μm (6).

La OCT tiene variedad de aplicaciones a día de hoy entre las que se incluyen el seguimiento de la pérdida de axones de las células ganglionares en el glaucoma, la retinopatía diabética o la neuritis óptica, entre otros (19).

Actualmente, existen dos tipos de OCT que se diferencian tan sólo en las características del espejo de referencia (dinámico en la de dominio tiempo y estacionario en la de dominio espectral), y en el tipo de receptor que recoge y analiza las interferencias de los haces de luz reflejados por la retina (que en la OCT de dominio espectral es un espectrómetro y en la de dominio tiempo es único) (6).

La OCT de dominio tiempo es el método original y frecuentemente comparado con la ecografía ultrasónica, ya que sus principios básicos son análogos. Crea una imagen seccional, que gracias a que el brazo de referencia tiene un espejo en movimiento, permite obtener varios cortes en dirección axial (27). En cambio, la OCT de dominio espectral, adquiere toda la información sin exploración axial, ya que cuenta con un espejo de referencia fijo, y el detector es un espectrómetro que evalúa simultáneamente las interferencias de distintas longitudes de onda (6). Estas diferencias, otorgan a la OCT de dominio espectral, ciertas ventajas respecto a su antecesora:

- Mejor resolución axial: la OCT de dominio espectral alcanza una resolución entorno a 5-7 μm , frente a los 10 μm de la OCT dominio tiempo, facilitando una visualización más detallada de las distintas capas retinianas (15,28).
- Realización, por parte de la mayoría de los OCT de dominio espectral, de reconstrucciones en tres dimensiones de las imágenes de retina y nervio óptico, así como la adquisición de cortes volumétricos (20).
- Mayor velocidad de escaneo: la velocidad de adquisición de imagen es de unos 25.000 - 40.000 escaneos axiales por segundo, lo que supone aproximadamente, 50 veces más rápido que las tecnologías de dominio tiempo (400 escaneos/segundo) (6,15,28).
- Dada la mayor velocidad de escaneo y la mejor calidad de los cortes, evita la distorsión por los movimientos oculares, lo que redunda en unas exploraciones más precisas y con menor incidencia de errores de medición (6). Igualmente, algunos de los nuevos tomógrafos, incorporan tecnologías de seguimiento de los movimientos oculares, lo que permite controlar la imagen mientras se realiza la adquisición (20).
- La medición simultánea de ecos y la reducción de ruidos, permiten la generación de imágenes con menos artefactos, mayor reproducibilidad y mejor delimitación de las estructuras y capas de la retina (20).
- El nuevo software permite a los equipos la toma de referencias anatómicas, otorgando a los tomógrafos la capacidad de realizar escáneres posteriores en la misma localización. De esta manera, el seguimiento y modificaciones en las mediciones de cada estructura resultan más precisos (20).
- La adquisición de las imágenes con barridos que se inician en el cuadrante nasal de la cabeza del nervio óptico realizado por cierto tipo de equipos de este grupo, mejora la reproducibilidad y la fiabilidad de las mediciones del sector temporal. Este cambio en la sistemática es de importancia ya que el cuadrante temporal es el que presenta alteraciones de forma más precoz en las enfermedades neurodegenerativas (20).

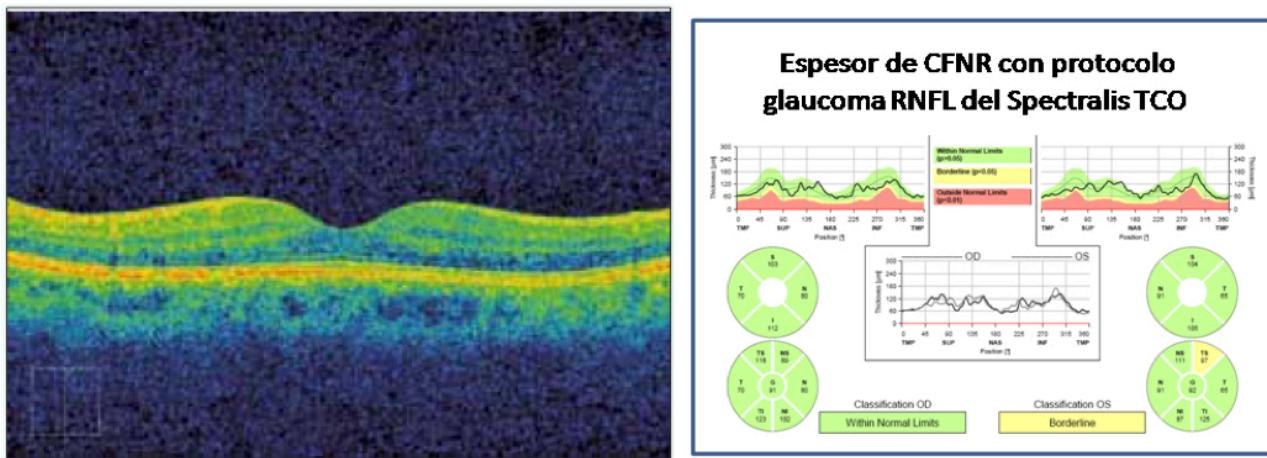


Imagen 9: Imagen OCT de macula sana (27).

La integridad de la anatomía retiniana ha mostrado estar directamente relacionada con la función visual demostrada en los test de visión; por ello, técnicas de imagen como la OCT que nos permite cuantificación objetiva del daño, parece indicada para la evaluación de los pacientes con EM (15). De hecho, las OCT de dominio espectral han demostrado una sensibilidad y una especificidad altas para el diagnóstico de esclerosis múltiple (entre el 90-93% y el 85-87%, respectivamente (20).

3.2.9. Polarimetría láser.

La polarimetría láser (GDx) es una tecnología de diagnóstico oftalmológico ideada de manera específica para el estudio cuantitativo de la CFNR. Se basa en las propiedades polarizantes de la CFNR, deduciendo el espesor de la misma a partir de los cambios de polarización que se producen en un haz láser proyectado sobre ella (29).

Para ello, utiliza un láser cuya longitud de onda se encuentra en los 780 nm, y lo proyecta sobre la CFNR (30). Cuando la luz polarizada del láser incide sobre ésta, el cambio de polarización que sufre es proporcional al trayecto de la luz por el medio polarizante; es decir, es proporcional al espesor del medio. Este cambio del estado de polarización se denomina retardo (29). Midiendo el retardo de la luz reflejada por la retina, podremos determinar el grosor de la CFNR (micras) punto por punto en la región peripapilar (31).

Así, la polarimetría láser puede ser usada para medir tanto el grosor como la integridad de la capa de fibras nerviosas. Una de las fortalezas del GDx, es que parece evidenciar la distribución cuantitativa de fibras nerviosas, a pesar del grosor debido al edema (presente en las neuritis ópticas de la EM) (15).

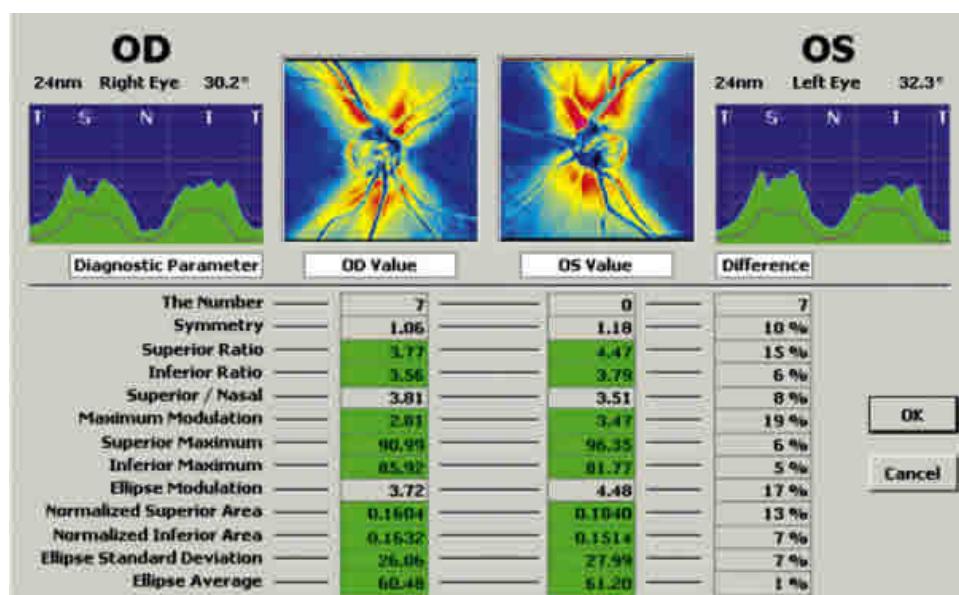


Imagen 10: imagen obtenida por GDx de una macula sana (30)

3.2.10. Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS).

La escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) es una escala de cuantificación de la discapacidad, introducida en 1983 por Kurtzke como actualización a la escala DSS propuesta unos años antes por él mismo [Anexo 8.5 Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) (32)].

Se trata de la escala más utilizada en la evaluación del deterioro y la discapacidad, basando su puntuación en la valoración cuantitativa de las alteraciones de ocho sistemas neurológicos propuestos por Kurtzke: motriz, cerebelo, tronco cerebral, sensitivo, esfinteriano, visual, mental. Valora mediante exploración neurológica cada uno de los sistemas funcionales, desde la normalidad, que se puntuá con un 0, hasta la afectación severa que se puntuá con un 5 o 6 según el sistema. Se obtiene así, un índice de discapacidad que varía desde 0 (examen neurológico normal), a 10 (muerte debido a una complicación de EM). Se considera que, a partir de un EDSS de 4,0 el deterioro viene marcado por la capacidad de deambulación (33).

3.2.11. Test Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54).

El Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54) es un cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud específico para esclerosis múltiple (EM). Está formado por un total de 54 ítems distribuidos en 12 escalas de múltiples ítems. Mide las siguientes dimensiones de la calidad de vida: salud física, limitaciones debidas a problemas físicos, limitaciones debidas a problemas emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepción de salud, función social, función cognitiva, preocupación por la salud, calidad de vida en conjunto, función sexual, cambios en la salud, satisfacción con la función sexual (34) [Anexo 8.6. Test Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54)].

3.3. Análisis estadístico.

Todos los datos obtenidos de cada una de las distintas variables de las pruebas anteriormente descritas, se recogieron y se registraron en una base de datos elaborada con FileMaker Pro.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos con las pruebas descritas, se realizó mediante el programa SPSS (versión 20.0). Los datos fueron comparados mediante el test t-Student para muestras pareadas, considerando valores de p inferiores a 0,05 como significativos estadísticamente. Del mismo modo, a fin de aumentar la validez del estudio, se empleó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para interpretar correctamente los datos, se dividió a los pacientes en dos grupos: pacientes con esclerosis múltiple y pacientes sanos.

En los resultados se muestran tanto la media como la desviación estándar de cada uno de los valores obtenidos, así como el valor de p para cada una de las variables comparadas. Del mismo modo, quedan reseñadas aquellas en las que se ha aplicado la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

RESULTADOS

4.1. Características clínicas y demográficas.

Para el presente análisis, se incluyeron los datos de 100 pacientes del estudio. Se optó por incluir el mismo número de pacientes con esclerosis múltiple que pacientes sanos. Los datos que se presentan en las distintas variables clínicas y demográficas de los sujetos, son aquellas recogidas al inicio del estudio, siendo mostrado entre paréntesis, la desviación estándar de cada media.

Siguiendo los deseos de los investigadores, a fin de evitar factores de confusión añadidos, se buscó que ambos grupos tuvieran unas características demográficas similares (edad, sexo), quedando estas representadas en la tabla 1. Se obtuvo así una media de edad para los pacientes diagnosticados de EM de $41,4 \pm 9,6$ años, siendo la edad media de los pacientes sanos de $41,5 \pm 10,3$ años [Tabla 4, Gráfico 1].

En el caso del sexo, se logró una relación 37:13 mujeres-hombres para ambos grupos. La media de la presión intraocular medida en la primera visita de los sujetos a estudio fue de $13,6 \pm 2,8$ mmHg en el caso de los sujetos afectos de enfermedad, y de $14,1 \pm 2,0$ mmHg en los no afectos.

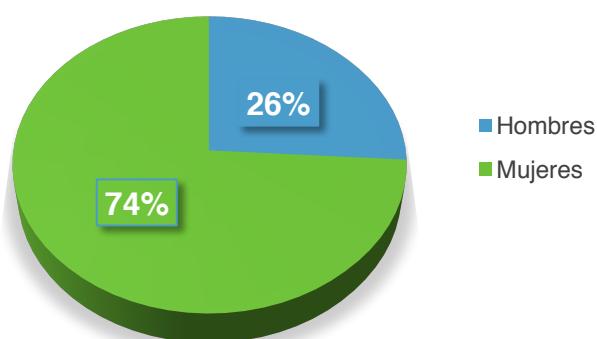
Para todas estas variables demográficas (edad, PIO y sexo), no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 4: Características demográficas de la población a estudio (en la visita inicial)

	Pacientes EM (n:50)		Controles sanos (n:50)		p
	Media (intervalo)	DE	Media (intervalo)	DE	
Edad (años)	41,4 (20-63)	9,6	41,5 (20-64)	10,3	0,543
PIO (mmHg)	13,6 (11-19)	2,8	14,1 (11-20)	2,0	0,326
Sexo (mujer : hombre)	37:13	-	37:13	-	0,908

Abreviaturas: DE, Desviación estándar; PIO, Presión intraocular; n, número de pacientes; EM, esclerosis múltiple.

Gráfico 1: Distribución por sexos



De modo similar al anteriormente expresado, se analizaron de manera independiente las características clínicas de los pacientes con EM en su visita inicial. En ellos, la duración media de la enfermedad expresada en años fue de $9,23 \pm 0,8$ y la puntuación obtenida mediante el test EDSS fue $2,45 \pm 0,5$ puntos [Tabla 5].

Tabla 5: Características clínicas de los pacientes con EM (en la visita inicial)

	Media (intervalo)	DE
EM evolución (años)	9,23 (0,5-38)	0,8
Puntuación EDSS	2,45 (0-5)	0,5

Abreviaturas: DE, desviación estándar; EM, esclerosis múltiple; EDSS, expanded disability status scale.

4.2. Características funcionales.

Se reconocieron y analizaron como parámetros funcionales, la agudeza visual corregida, la puntuación obtenida en la interpretación de las láminas del Test de Ishihara y la sensibilidad retiniana a la luz obtenida mediante campimetría automatizada.

El estudio estadístico no encontró diferencias significativas representadas como valores de $p < 0,05$ para los distintos parámetros funcionales visuales de los pacientes.

En ambos grupos, la agudeza visual lograda tras la pertinente corrección, fue cercana a la normalidad [Tabla 5, Gráfico 2]. Del mismo modo, la percepción de los colores [Tabla 6, Gráfico 3] y el campo visual [Tabla 6, Gráfico 4] fueron similares para ambos grupos de pacientes.

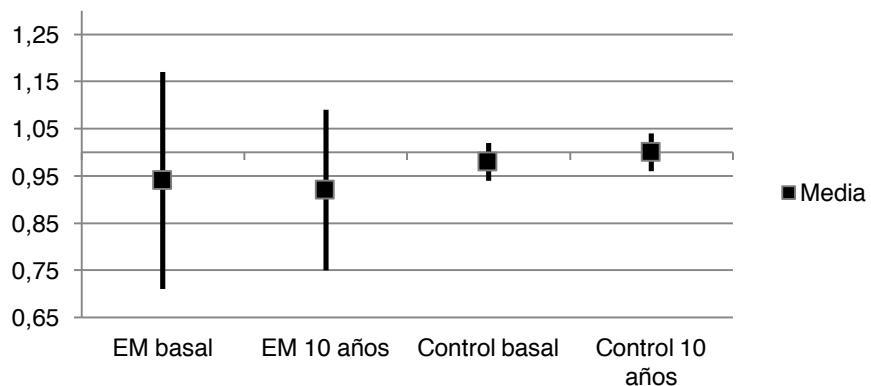
Tabla 6: Parámetros funcionales obtenidos al inicio del estudio y a los 10 años en pacientes con esclerosis múltiple y en controles sanos y, comparación del cambio en cada grupo y entre ambos grupos (Pacientes EM vs controles sanos).

	Pacientes EM (n = 50)				Controles Sanos (n = 50)				p (Cambio en EM vs control)
	Basal	10 años	Cambio anual	p	Basal	10 años	Cambio anual	p	
MAVC	0,94 (0,23)	0,92 (0,17)	-0,002	0,645	0,98 (0,04)	1,00 (0,04)	-0,002	0,338	0,067
Test de Ishihara	18,11 (3,65)	17,93 (3,43)	-0,018	0,343	19,40 (2,81)	19,36 (2,14)	-0,004	0,698	0,103
Campo visual, DM (dB)	-3,09 (2,71)	-3,10 (3,40)	-0,001	0,441	0,31 (1,41)	0,29 (1,24)	-0,002	0,091	0,543

Abreviaturas: MAVC, mejor agudeza visual corregida; DM, desviación media; p, nivel de significación; vs, versus; EM, esclerosis múltiple; n, número de pacientes.

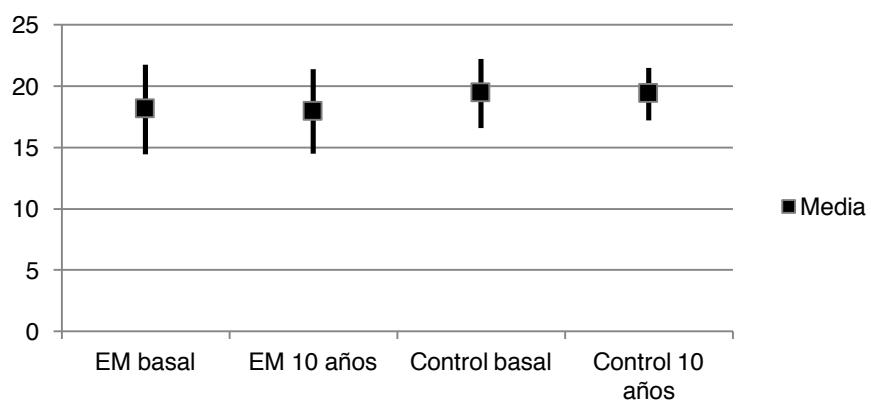
Se muestran los resultados como medias y desviación estándar entre paréntesis. Se consideró significación estadística a aquellos valores de $p < 0,05$; y los valores de p señalados con *, indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Gráfico 2: Mejor agudeza visual corregida



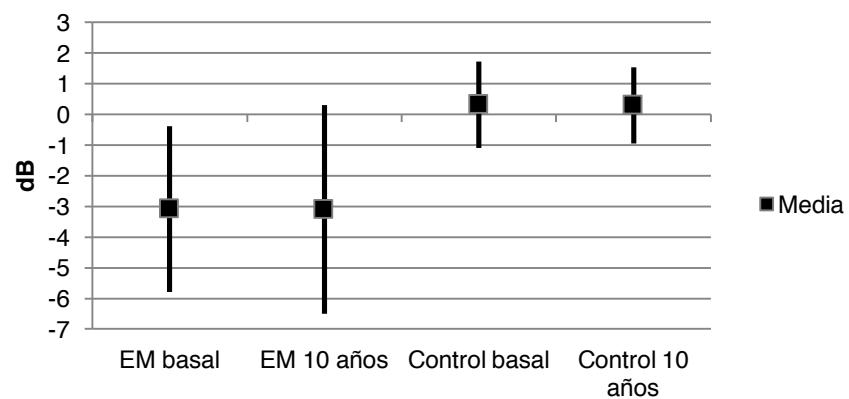
Representa la media y la desviación estándar de la agudeza visual medida en cada grupo del estudio.
Abreviaturas: EM, esclerosis múltiple

Gráfico 3: Test de Ishihara



Representa la media y la desviación estándar de las puntuaciones obtenidas por cada grupo en el test de Ishihara.
Abreviaturas: EM, esclerosis múltiple

Gráfico 4: Defecto medio del campo visual



Representa el defecto medio de sensibilidad a la luz en cada uno de los grupos analizados. Los resultados se representan como la media y la desviación estándar de los valores obtenidos.
Abreviaturas: EM, esclerosis múltiple.

4.3. Características estructurales.

La inclusión de la OCT como piedra angular en el estudio, nos permitió estudiar con detalle las diferentes particularidades morfológicas y estructurales de las retinas de los diferentes pacientes.

Así, pudimos observar los distintos cambios que sufría la CFNR a lo largo de la evolución de la enfermedad, comparándola con sujetos de similares características demográficas, pero en ausencia de enfermedad.

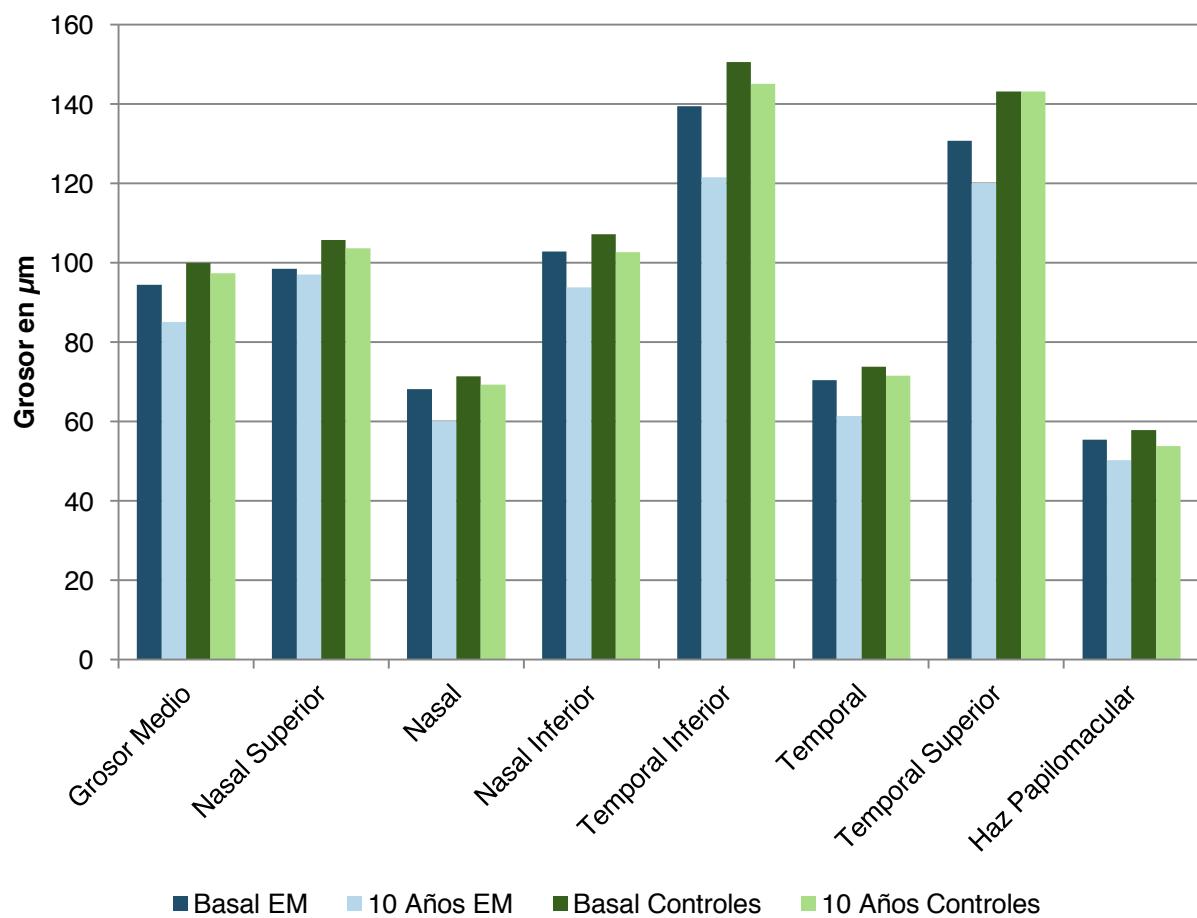
Tabla 7: Parámetros estructurales, obtenido con la aplicación NSITE Axonal del tomógrafo de coherencia óptica Spectralis, al inicio del estudio y a los 10 años, en pacientes de esclerosis múltiple y en controles sanos. Comparación del cambio en cada grupo y entre ambos grupos (pacientes EM vs controles sanos).

	Pacientes EM (n = 50)				Controles Sanos (n = 50)				p (Cambio en EM vs control)
	Basal	10 años	Cambio anual (μm/año)	p	Basal	10 años	Cambio anual (μm/año)	p	
Grosor medio (μm)	94,43 (11,43)	85,12 (13,21)	-0,931	<0,001*	99,95 (10,00)	97,32 (11,12)	-0,263	0,549	<0,001*
Nasal-superior (μm)	98,55 (13,23)	96,96 (12,55)	-0,159	0,416	105,68 (12,76)	103,68 (15,86)	-0,200	0,699	0,120
Nasal (μm)	68,12 (11,56)	60,11 (14,46)	-0,801	0,015	71,34 (12,17)	69,37 (11,43)	-0,197	0,105	0,032
Nasal-inferior (μm)	102,87 (10,33)	93,80 (11,83)	-0,907	0,009	107,16 (10,27)	102,59 (15,43)	-0,457	0,032	<0,001*
Temporal-inferior (μm)	139,43 (9,09)	121,47 (10,40)	-1,796	<0,001*	150,56 (9,76)	145,09 (11,76)	-0,547	0,035	<0,001*
Temporal (μm)	70,44 (13,45)	61,40 (14,51)	-0,904	<0,001*	73,75 (11,90)	71,59 (11,81)	-0,216	0,044	<0,001*
Temporal-superior (μm)	130,75 (13,15)	120,15 (15,41)	-1,060	<0,001*	143,06 (12,78)	143,06 (14,79)	0,000	0,075	<0,001*
Haz papilomacular (μm)	55,40 (11,50)	50,32 (12,87)	-0,508	<0,001*	57,78 (9,45)	53,81 (9,11)	-0,397	0,028	<0,001*
Ratio Nasal/Temporal	1,12 (0,33)	1,16 (0,40)	0,004	<0,001*	1,01 (0,30)	1,03 (0,31)	0,002	0,134	<0,001*

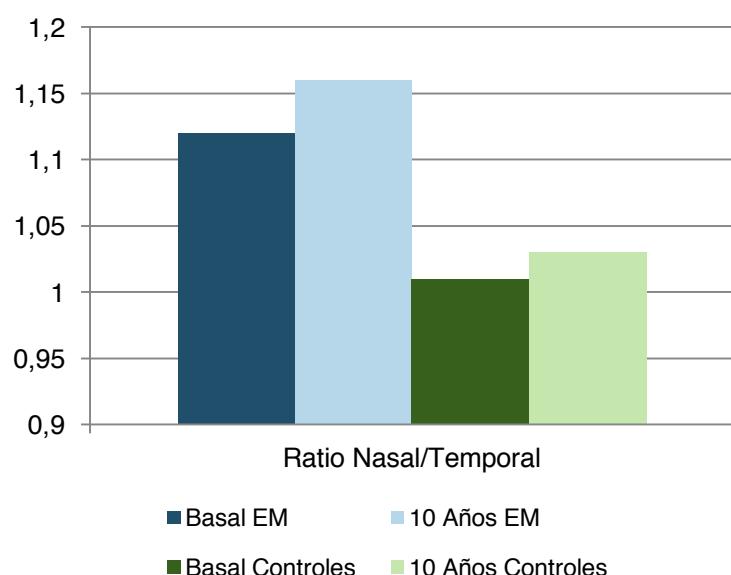
Abreviaturas: p, nivel de significación; vs, versus; EM, esclerosis múltiple; n, número de pacientes.

El análisis del espesor de la CFNR mediante el protocolo NSITE Axonal del tomógrafo de coherencia óptica Spectralis, nos permite identificar cambios estadísticamente significativos (p<0,001, empleando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) en el grosor medio de esta capa, tanto en comparación con los controles sanos, como con la medida basal de los propios enfermos. Los sujetos afectos presentaron una reducción media del espesor de -9,31 μm, frente a los -2,63 μm de pérdida que presentaron los controles sanos a lo largo de los diez años en los que se realizó el seguimiento [Tabla 6, Gráfico 5].

En la comparación intra-grupo, mientras que dentro del conjunto de pacientes con EM se muestra una reducción significativa del espesor de la CFNR en la mayoría de campos retinianos (todos excepto nasal superior), en los controles sanos esta pérdida solo es relevante en los sectores nasal inferior [pérdida anual -0,457 μm, p 0,032], temporal inferior [pérdida anual -0,547 μm, p 0,035], temporal [pérdida anual -0,216 μm, p 0,044], y en el haz papilomacular [pérdida anual -0,397 μm, p 0,028].



Los datos obtenidos en el análisis a los diez años del grosor de la CFNR de sujetos enfermos frente a controles sanos, muestran una disminución del espesor en todos los campos retinianos, con la única excepción del sector nasal superior (pérdida anual de -0,159 μm en EM vs. -0,200 en controles, $p = 0,120$).



A nivel del haz papilomacular, la pérdida anual medida en los controles sanos fue de $-0,397 \mu\text{m}$, frente a la pérdida de los pacientes con EM que se situó en los $-0,508 \mu\text{m}$. Estos resultados suponen una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$, al igual que anteriormente, empleando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) en los cambios de grosor del haz papilomacular entre los sujetos de ambas ramas del estudio.

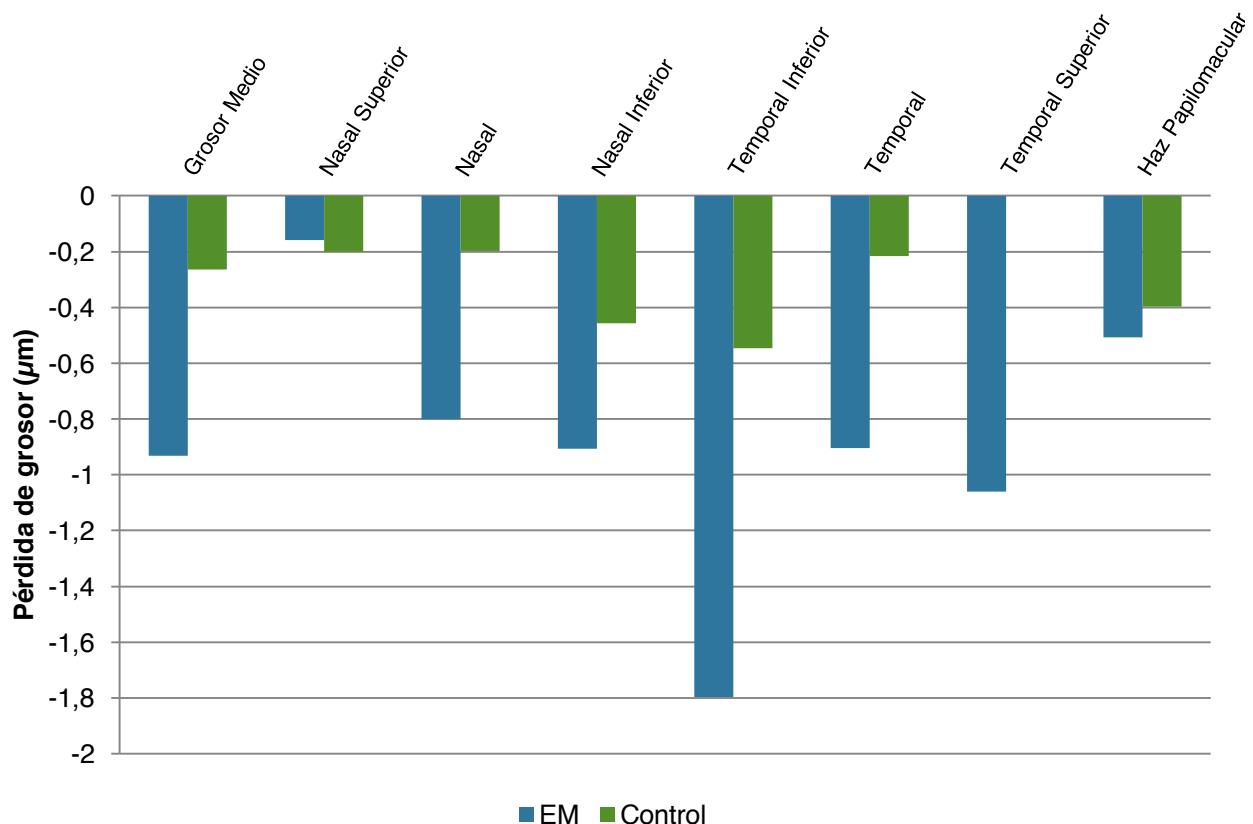


Gráfico 7: Representación de la pérdida anual de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en ambos grupos del estudio.

DISCUSIÓN

Desde los primeros estudios llevados a cabo en 1974 por Frisén y Hoyt en los que evaluaron de manera subjetiva la disminución del espesor de la CFNR mediante oftalmoscopia directa, se ha producido un desarrollo tecnológico que ha conseguido corroborar de manera empírica estos hallazgos. Así, la polarimetría laser (GDx) y la OCT constituyen las principales técnicas para medir de manera objetiva la arquitectura estructural de la retina (15).

El objetivo del trabajo era cuantificar objetivamente el espesor de la CFNR y observar si, transcurridos unos años, se apreciaba una pérdida de fibras superior en pacientes con EM de la que se supone fisiológicamente esperable a consecuencia de la edad. Dado que la enfermedad es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta al SNC, se considera que provoca una reducción paulatina de la CFNR. Esta reducción se supone independiente de la aparición de brotes de la enfermedad (21). Los resultados preliminares expuestos, han demostrado la existencia de un adelgazamiento mayor de la CFNR en los pacientes afectos de EM que en los controles sanos [Tabla 4], coincidiendo con los hallazgos de otros trabajos (28).

En sujetos sanos, se considera que el grosor medido de la CFNR alcanza en torno a 110-120 μm a los 15 años; a partir de este punto, comienza una pérdida anual de espesor de aproximadamente un 0,017 % por año. Esto supone una pérdida anual en torno a -0,16 μm anuales, o lo que es lo mismo, entre 10 y 20 μm en un periodo de 60 años (15,35). Es importante destacar que esta pérdida es más acusada en personas mayores de 50 años (35).

Tomando como referencia estos datos, se considera que espesores medios por debajo de los 75 μm de la CFNR, suponen una reducción de la función visual (medida mediante campimetría) (15).

En nuestro grupo control, se muestra una pérdida media anual ligeramente superior (-0,263 μm , p 0,549), aunque no es estadísticamente significativa. Sin embargo, los cambios que acontecen en el grupo de pacientes con EM son opuestos, teniendo lugar una mayor disminución anual de la CFNR que se sitúa en los -0,931 μm (p < 0,001 empleando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples).

En lo relativo a los campos temporales, parece que son estos los que más afectación sufren con la evolución de la enfermedad; según nuestros resultados, el sector temporal inferior tiene un adelgazamiento anual de hasta -1,796 μm . Estos datos parecen acordes con los hallazgos histopatológicos realizados en otros trabajos, según los cuales, el cuadrante temporal es el que sufre una mayor pérdida de grosor en la EM (28,36).

Los cambios sufridos en la CFNR del sector temporal, parecen más evidentes en aquellos pacientes que sufren brotes en relación a la enfermedad, comparándolos con pacientes más estables y, relacionándose la pérdida de espesor, con el número de brotes sufridos (6). Aunque por razones organizativas esta variable no pudo ser incluida en nuestro análisis, numerosos estudios han mostrado que la capacidad de la OCT para medir la CFNR y el grosor macular, hace de éstas unos marcadores estructurales que permiten distinguir entre los distintos subtipos de EM, facilitando la compresión del progreso de la enfermedad (15). De esta forma, la mayoría de los trabajos muestra que el adelgazamiento de la CFNR es más acusado en las formas progresivas de la enfermedad, especialmente si se analiza el ojo no afecto de neuritis óptica (6). Asimismo, este adelgazamiento es mayor que en controles sanos y, se da tanto en el ojo afecto como en el no afecto de neuritis óptica, coincidiendo con los resultados de trabajos previos, siendo este adelgazamiento mayor conforme progresa la enfermedad en el tiempo (6,28).

Si tuviéramos en cuenta los ojos afectos de ON, hallaríamos que éstos presentan una disminución mayor del espesor de la CFNR que aquellos que no la presentaron (6,28). Pese a ello, los ojos sanos de los pacientes con EM siguen presentando unos grosores medidos inferiores respecto a los controles sanos (6).

Si bien es cierto que la ON puede ser la manifestación inicial de la EM (con tasas de desarrollo de la enfermedad tras su aparición de hasta un 46% a los 10 años (18)) y, pese a que se estima que entre un 30-70% de los pacientes con EM sufrirán algún episodio durante el curso de su enfermedad (15), ningún estudio ha demostrado que la OCT sea capaz de predecir cuales de estos pacientes sufrirán EM tras el primer episodio de focalidad neurológica (6).

Debemos tener en cuenta que, dada la homogeneidad de las características clínicas y demográficas de los sujetos incluidos en el estudio, es presumible asumir que las diferencias en el grosor de la CFNR medidas en nuestro trabajo son debidas a la presencia o ausencia de EM. De hecho, la probabilidad de que el descenso del espesor medio de la CFNR tras 10 años de seguimiento en los pacientes con EM se deba al azar (pérdida de -9,310 μm en EM vs. -2,630 en controles), es menor del 0,1% ($p<0,001$).

5.1. Limitaciones del estudio.

- Los criterios para la definición de caso de EM empleados en nuestro estudio fueron los propuestos por Poser en 1983. El uso de los criterios diagnósticos (McDonald 2010) actualizados de estos últimos años, posiblemente habrían permitido un diagnóstico más rápido de la enfermedad, con una sensibilidad y especificidad mayores, a la par que pudieran haber clarificado y simplificado el proceso diagnóstico, requiriendo un menor número de evaluaciones por RM.
- Conforme avanza el tiempo, son más evidentes las diferencias en el deterioro físico de los pacientes con EM con respecto al grupo control. La realidad clínica del grupo de pacientes con EM, pudo suponer un obstáculo en la correcta realización de las pruebas. En algunos pacientes, dada su falta o incapacidad para la cooperación a la hora de la realización de los exámenes complementarios (estos resultaban molestos y pesados para ellos, así como difíciles para los examinadores), ha podido ocasionar resultados imprecisos de las pruebas.
- Los exámenes mediante OCT precisan de una agudeza visual mínima, que permita la fijación visual del paciente. En algunos casos no fue posible realizar alguna de las pruebas del protocolo exploratorio a pacientes con muy mala función visual o mal estado general. Para evitar el sesgo que se produciría al excluir a estos pacientes más graves del estudio, se tomaron como valores perdidos los parámetros de las pruebas que no se pudieron realizar, sin excluir a estos sujetos del análisis estadístico final.
- Dada la escasez de tiempo para la recopilación de datos en el contexto de un trabajo fin de grado, en este análisis estadístico apenas se presentan un pequeño número de pacientes. Este reducido tamaño muestral puede suponer una importante limitación que condicione la significancia de las comparaciones. Se espera que este problema se resuelva cuando se cuente con los datos de todos los pacientes.
- El análisis estadístico contó con el hándicap de que el grupo de EM no estaba dividido en función del fenotipo de enfermedad que padecía cada paciente. Esta división, podría haber mostrado resultados dispares en función del tipo de evolución de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- I. La esclerosis múltiple, comparada con los controles sanos de la misma edad y sexo, produce una disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina. Esta reducción tiene lugar en todos los sectores retinianos, siendo especialmente evidente en los sectores temporales, alcanzando pérdidas de hasta $-1,796 \mu\text{m}$ por año. Pese a ello, en nuestra muestra no hemos podido encontrar diferencias estadísticamente significativas en el espesor nasal superior.
- II. Nuestros datos, apoyados con la bibliografía actual, refuerzan la idea de que las pruebas de función y estructura de la vía visual muestran cambios conforme evoluciona la esclerosis múltiple. Estos cambios son del mismo modo parejos a un empeoramiento en las escalas de discapacidad funcional.
- III. El tomógrafo de coherencia óptica Spectralis se muestra como un método de evaluación útil y válido para medir los cambios que tienen lugar a nivel de la retina en los pacientes con esclerosis múltiple. Este tomógrafo, a partir del protocolo NSITE Axonal, ha sido capaz de detectar los cambios mínimos que tenían lugar a causa del envejecimiento fisiológico en los pacientes control, siendo capaz de diferenciar estos cambios de los que tienen lugar en pacientes enfermos con esclerosis múltiple.
- IV. Pese a que la esclerosis múltiple produce una disminución en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina, estos cambios no se aprecian mediante las pruebas de función visual. Según nuestros datos no se encontraron diferencias en la agudeza visual, visión del color y campo visual entre los sujetos enfermos y los controles sanos, por lo que parece que los cambios en la función visual aparecen en fases más evolucionadas de la enfermedad.
- V. Gracias a las evaluaciones realizadas podemos determinar que, la esclerosis múltiple produce una disminución media de la capa de fibras nerviosas de la retina mayor que la producida a nivel fisiológico por el envejecimiento; a razón de $-0,931 \mu\text{m}$ por año, frente a una pérdida de $-0,263 \mu\text{m}$ por año en los sujetos sanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis múltiple. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2015;11(77):4610–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541215000803>
2. Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. *Semer - Med Fam* [Internet]. 2015;41(5):261–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359314003232>
3. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. *Rev la Educ Super* [Internet]. 2015;11(77):4601–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.04.001>
4. García-Ruano L, López-Redondo, Mónica Ramos-Vega J, Roig-Bonet M. Guía de orientación en la práctica profesional de la valoración reglamentaria de la situación de dependencia en personas con esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. *Imserso*. 2011;1–47.
5. Mendibe MM, Boyero S, Rodrigo RM, Zarzanz JJ. Capítulo 20 – Esclerosis múltiple y encefalitis autoinmunes. Leucodistrofias y otras enfermedades desmielinizantes. In: *Neurología*. 5th ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2013. p. 451-e179.
6. Vidal-Jordana Á, Sastre-Garriga J, Montalban X. Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2012;54(9):556–63.
7. Fernández Fernández O, Sainz A. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. In: *Farreras Rozman Medicina Interna*. 17th ed. Elsevier España, S.L.U.; 2012. p. 1353–61.
8. Frosch M p. Sistema nervioso central. In: *Robbins Patología Humana*. 2013. p. 811–49.
9. García Merino A, Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres Rodríguez-Antigüedad Zarrantz EA. Sociedad Española de Neurología. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. *Neurología* [Internet]. 2017;32(2):113–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.026>
10. Martínez-Altarriba MC, Ramos-campoy O. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. 2016;41(6):324–8.
11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
12. Poser CM, Pary DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227–31.
13. Pueyo V, Ara JR, Martín J. The retina as a biological marker of neuronal damage | La retina como marcador biológico de daño neuronal. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(5):163–4.
14. 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* [Internet]. 2010;9(9):921–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70168-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70168-X)
15. 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):117–32.
16. Kanski JJ, Bowling B. Neurooftalmología. In: *Oftalmología clínica*. 7th ed. Elsevier España, S.L.U.; 2012. p. 784–869.
17. Kanski JJ. Glaucoma. In: *Oftalmología clínica*. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2006. p. 195–275.
18. 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(6):790–4.
19. Grecescu M. Optical Coherence Tomography versus Visual Evoked Potentials in detecting subclinical visual impairment in multiple sclerosis. *J Med Life*. 2014;7(4):538–41.
20. Martín EG, Lázaro IF, Tirado FJF, Júlvez LEP. Utilidad de los nuevos dispositivos de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral para el estudio de las demencias degenerativas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86(11):347–50.
21. García Martín E, Pueyo V, Fernández J, Almárceguib C, Dolz I, Martínc 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. *Atrophy Retin nerve fibre layer Mult Scler patients Prospect study with two years Follow* [Internet]. 2010;85(5):179–86. Available from: <http://www.elsevier.es/revistas/13156163>
22. Soler García A, Padilla Parrado F, Figueroa-Ortiz LC, González Gómez A, García-Ben A, García-Ben E, et al. 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* [Internet]. 2016;31(6):379–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.09.003>

23. Clínica Universidad de Navarra. Agudeza Visual [Internet]. Diccionario Medico. [cited 2016 Nov 20]. Available from: <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/agudeza-visual>
24. Instituto Balear de Oftalmología. Test de Snellen [Internet]. Información Práctica. [cited 2016 Nov 20]. Available from: <http://www.ibo.es/el-test-de-snellen/>
25. Martin R, Vecilla G. Capítulo 1 - Agudeza Visual. In: Manual de Optometría. Editorial Medica Panamericana S.A.; 2010. p. 2–21.
26. Clínica Universidad de Navarra. Presión Intraocular [Internet]. Diccionario Medico. [cited 2016 Nov 20]. Available from: www.cun.es/diccionario-medico/terminos/presion-intraocular
27. José María Sánchez González. Tomografía de coherencia óptica. Técnicas avanzadas en aplicaciones clínicas de la fisiología ocular. Gac Opt. 2015;8.
28. Khanifar A a, Parlitsis GJ, Ehrlich JR, Aaker GD, D'Amico DJ, Gauthier S a, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. Clin Ophthalmol. 2010;4:1007–13.
29. Tecnol A, Oftalmolog GEN, Cl H, Carlos S, Ram I. Técnicas de exploración de la capa de fibras nerviosas de la retina. 2004;1–16.
30. Ferre SC. GDx Analizador de fibras nerviosas de la retina ». Gac Optom y Opt oftálmica. 2013;(456):24–30.
31. M JF. GDx - Polarimetría láser. Bol la Soc Oftalmología Madrid. 2008;48:2008.
32. Asociación Madrileña de Neurología. Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke [Internet]. [cited 2016 Nov 20]. Available from: http://www.amn-web.com/documentos/Escala_Disability_Status_Scale_Kurtzke.pdf
33. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology [Internet]. 1983;33(11):1444–1444. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.33.11.1444>
34. Molina M. AP, Gómez-Conesa A. Instrumentos de medida de la calidad de vida en esclerosis múltiple TT - Quality of life questionnaires for multiple sclerosis. Fisioter Rev salud, Discapac y Ter física. 2002;24(2):56–62.
35. García-Martín E, Pueyo V, Fernández J, Martín J, Ara JR, Almarcegui C, et al. Influencia del tratamiento en la pérdida de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Arch Soc Esp Oftalmol. 2010;85(6):209–14.
36. Palace J. Inflammation versus neurodegeneration: Consequences for treatment. J Neurol Sci. 2007;259(1–2):46–9.

ANEXOS

8.1. Abreviaturas.

Ag: antígeno.
AV: agudeza visual.
BH: barrera hematoencefálica.
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL: retinal nerve fiber layer).
CPA: célula presentadora de antígenos.
dB: decibelio.
DM: defecto medio.
DPAR: defecto pupilar aferente relativo.
EDSS: Expanded Disability Status Scale.
EM-PP: esclerosis múltiple primariamente progresiva.
EM-PR: esclerosis múltiple progresiva-recidivante.
EM-RR: esclerosis múltiple remitente-recidivante.
EM-SP: esclerosis múltiple secundariamente progresiva.
EM: esclerosis múltiple (MS: multiple sclerosis).
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study.
GDx: polarimetría láser.
HLA: antígeno leucocitario humano.
LCR: líquido cefalorraquídeo.
MAVC: mejor agudeza visual corregida.
MSQOL-54: multiple sclerosis quality of life 54.
OCT: tomografía de coherencia óptica.
ON: neuritis óptica.
PIO: presión intraocular.
RM: resonancia magnética.
SNC: sistema nervioso central.
UFV: unidad de función visual.
μm: micrómetro.

8.2. Consentimiento informado.

Evaluación de los tratamientos para la Esclerosis Múltiple empleando el análisis periódico de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de degeneración axonal.

Versión 2, fecha de 12/Febrero/2012.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le va a realizar una evaluación de su función visual para valorar si se encuentra afectada como consecuencia de la degeneración neuronal que aparece de modo subagudo a lo largo de la evolución de la enfermedad de Esclerosis Múltiple. 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 pacientes que como usted padecen Esclerosis Múltiple y determinar si dicha evaluación puede ser útil como marcador de progresión de la enfermedad y de respuesta a los tratamientos administrados.

Para ello se le llevarán a cabo las exploraciones enumeradas a continuación: agudeza visual (que consiste en cuantificar cuántas letras puede usted discriminar a 6 metros de distancia), sensibilidad al contraste (que consiste en cuantificar cuántas letras puede usted discriminar a 1 metro de distancia variando la luminosidad de las letras), visión de colores (que consiste en cuantificar si es capaz de distinguir los colores entre si), Tomografía de coherencia óptica (que consiste en una fotografía del ojo que nos permite observar sus estructuras), Potenciales evocados visuales y Electro-retinograma (que son dos pruebas en las que usted deberá mirar un punto fijo en una pantalla mientras le registramos su actividad cerebral con un casco colocado sobre su cabeza). 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. Estas pruebas nos permiten evaluar el estado de su sistema visual y detectar la presencia de patologías del mismo en caso de que existan, posibilitando así su posterior tratamiento si se considerara adecuado.

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 es voluntaria y puede abandonar el estudio en el momento en que lo decida, sin que esto tenga repercusión alguna en su atención sanitaria futura.

El equipo investigador encargado de dicho estudio serán las doctoras Elena García Martín y Raquel Herrero Latorre, oftalmólogas del Hospital Miguel Servet de Zaragoza; con las que podrá contactar a lo largo del estudio en cualquier momento que así lo desee, acudiendo al servicio de oftalmología de dicho hospital.

Evaluación de los tratamientos para la Esclerosis Múltiple empleando el análisis periódico de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de degeneración axonal.

Versión 2, fecha de 12/Febrero/2012.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: “Evaluación de los tratamientos para la Esclerosis Múltiple empleando el análisis periódico de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de degeneración axonal.”

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:

8.3. Informe comité ético.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)
Avda. Gómez Laguna, 25 planta 11
50009 Zaragoza

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

1º En la reunión celebrada el día 15 de febrero de 2012, correspondiente al Acta nº CP03/2012, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Angela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Bello; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Elisa Moreu Carbonell; Jurista. Profesora de la Facultad de Derecho, Universidad de Zaragoza.
- Javier Perfecto Ejárque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.
- Mónica Torrijos Tejada; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 15 de febrero de 2012



Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 15/02/2012, Acta Nº 03/2012 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Evaluación de los tratamientos para la Esclerosis Múltiple y de su impacto sobre la calidad de vida del paciente mediante el análisis periódico de la capa de fibras nerviosas de la retina.

Versión Protocolo: 2011

**Versión hoja de información al paciente y
consentimiento informado**

V2, de 12/02/2012

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes Centros por los Investigadores:

Luis Emilio Pablo Júlvez

Lo que firmo en Zaragoza, a 15 de febrero de 2012

Fdo:



8.4. Protocolo exploratorio.

ESTUDIO EN EM A 10 AÑOS

Grupo: Sano EM

Anamnesis: Preguntar al paciente o revisar en su historia clínica:

- Años de evolución de la enfermedad:
- ¿Ha tenido episodios de pérdida brusca de la visión en un ojo (hace cuánto y en qué ojo) (antecedente de neuritis óptica)?
- ¿Ha tenido episodios de visión doble (hace cuánto)?
- ¿Ha tenido brotes de EM en el último año? ¿Dónde?
- ¿Qué tratamiento lleva para EM y desde cuándo?
- Puntuación EDSS:
- Tipo de EM:

Test MSQOL-54

	Puntuación
Physical health	
Role limitations due physical problems	
Role limitations due emotional problems	
Pain	
Emotional well-being	
Energy	
Health perceptions	
Social function	
Cognitive function	
Health distress	
Sexual function	
Change in health	
Satisfaction with sexual function	
Overall quality of life	
Physical Health Composite	
Mental Health Composite	
Total Score	

Exploración:

		OD	OI
AV Snellen			
ETDRS 100%			
ETDRS 2,50%			
ETDRS 1,25%			
Pupilas			
Aspecto del NO			
PIO			
Ishihara			
Campo SITA30.2:	Alteraciones		
	DM		
Cirrus CFNR	Medio		
	Superior		
	Nasal		
	Inferior		
	Temporal		
	C1		
	C2		
	C3		
	C4		
	C5		
	C6		
	C7		
	C8		
	C9		
	C10		
	C11		
	C12		
Cirrus Macular	Macular central		
	Volumen macular		
Spectralis Glaucoma RNFL	Medio		
	Superior		
	Nasal		
	Inferior		
	Temporal		
	Sector NS		
	Sector NI		
	Sector TS		
	Sector TI		

Spectralis Axonal RNFL-N	Medio		
	Superior		
	Nasal		
	Inferior		
	Temporal		
	Sector NS		
	Sector NI		
	Sector TS		
	Sector TI		
	Spectralis Macular	Macular central	
GDx	NFI		
	Promedio		
	Promedio Superior		
	Promedio Inferior		
	Desviación		
PEV	Amplitud P100		
	Latencia P100		
P-ERG	Amplitud P50		
	Latencia P50		
	Amplitud N95		
	Latencia N95		
	Ratio ERG		

8.5. Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology (Cleveland) 1983; 33: 1444-1452.

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriplejía moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriplejía intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
 - 2. Signos anormales sin incapacidad.
 - 3. Ligera ataxia.
 - 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
 - 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
 - 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
- +. añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólo signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.

- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
 - 1. función normal.
 - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
 - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal.
 - 6. incontinencia diaria.
 - 7. catéter vesical.
- Intestino
 - 1. función normal.
 - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
 - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
 - 6. ningún control intestinal.
 - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólamente en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual

es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 sólamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.

8.6. Test Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54).

Copyright© 1995, University of California, Los Angeles

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE (MSQOL-54)

INSTRUCCIONES:

Esta encuesta recoge datos sobre su salud y actividades de la vida diaria. Conteste las preguntas metiendo en un círculo el número adecuado (1, 2, 3,...). Si duda sobre alguna pregunta, por favor, escoja la mejor opción para usted y escriba algún comentario o aclaración en el margen si lo considera necesario. Puede preguntar al asistente que le ha entregado esta encuesta si tiene alguna duda.

1. En general, considera que su salud es (circule un número):

- | | |
|----------------|---|
| Excelente..... | 1 |
| Muy buena..... | 2 |
| Buena..... | 3 |
| Regular..... | 4 |
| Escasa..... | 5 |

2. Comparado con el año pasado, ¿cómo considera su salud en este momento? (circule un número):

- | | |
|--|---|
| Mucho mejor ahora que hace un año..... | 1 |
| Algo mejor ahora que hace un año..... | 2 |
| Más o menos similar..... | 3 |
| Algo peor ahora que hace un año..... | 4 |
| Mucho peor ahora que hace un año..... | 5 |

3-12. Las siguientes preguntas son en relación con actividades que usted hace en un día típico. ¿Su estado de salud limita la realización de estas actividades? Si es así, ¿cuánto? (circule 1, 2 o 3 en cada línea)

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No me limita nada
3. Actividades vigorosas, como correr, levantar pesos altos o participar en deportes extenuantes	1	2	3
4. Actividades moderadas, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o al golf	1	2	3
5. Llevar las bolsas de la compra	1	2	3
6. Subir varios pisos de escaleras	1	2	3
7. Subir un piso de escaleras	1	2	3
8. Inclinarse, agacharse o arrodillarse	1	2	3
9. Caminar más de 1,5 km	1	2	3
10. Caminar varias manzanas / bloques de edificios	1	2	3
11. Caminar una manzana / bloque de edificios	1	2	3
12. Bañarse y vestirse usted mismo	1	2	3

13-16. En las últimas 4 semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con su trabajo o en otras actividades de la vida diaria como resultado de su estado de salud? (circule 1 o 2 en cada línea).

	Sí	No
13. ¿Ha reducido el tiempo que pasa trabajando o realizando otras actividades?	1	2
14. ¿Ha logrado menos de lo que le gustaría en su trabajo u otras actividades?	1	2
15. ¿Está limitado de alguna forma en su trabajo u otras actividades?	1	2
16. ¿Ha tenido dificultad para realizar su trabajo u otras actividades? (por ejemplo, supone un esfuerzo extra)	1	2

17-19. En las últimas 4 semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con su trabajo o en otras actividades de la vida diaria como resultado de su estado emocional? (como sentirse deprimido o ansioso) (circule 1 o 2 en cada línea).

	Sí	No
17. ¿Ha reducido el tiempo que pasa trabajando o realizando otras actividades?	1	2
18. ¿Ha logrado menos de lo que le gustaría en su trabajo u otras actividades?	1	2
19. ¿No realizó el trabajo u otras actividades con el mismo cuidado o atención que habitualmente?	1	2

20. En las últimas 4 semanas, ¿ha notado que su salud física o su estado emocional hayan interferido en sus actividades sociales con su familia, amigos, vecinos o grupos de gente? (circule un número)

- Para nada.....1
 Levemente2
 Moderadamente3
 Bastante4
 Mucho.....5

Dolor

21. ¿Cuánto dolor físico ha sentido durante las últimas 4 semanas? (circule un número)

- Ninguno.....1
 Muy leve.....2
 Leve.....3
 Moderado.....4
 Severo.....5
 Muy severo.....6

22. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha interferido el dolor físico en su trabajo normal (incluido el trabajo fuera de casa o el trabajo de labores del hogar)? (circule un número)

Para nada.....1
Levemente2
Moderadamente3
Bastante4
Mucho.....5

23-32. Estas preguntas son sobre cómo se siente y cómo le han ido las cosas en las últimas 4 semanas. Para cada pregunta, marque la respuesta que más se acerque al modo en el que usted se ha estado sintiendo.

Circule un número en cada línea.

¿Cuánto tiempo durante las últimas 4 semanas...?

	Todo el tiempo	La mayoría del tiempo	Gran parte del tiempo	Algo de tiempo	Un poco de tiempo	Nada de tiempo
23. ¿Se ha sentido lleno de ánimo?	1	2	3	4	5	6
24. ¿Se ha sentido muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
25. ¿Se ha sentido tan desanimado que nada podría subirle el ánimo?	1	2	3	4	5	6
26. ¿Se ha sentido tranquilo y pacífico?	1	2	3	4	5	6
27. ¿Se ha sentido usted lleno de energía?	1	2	3	4	5	6
28. ¿Se ha sentido descorazonado?	1	2	3	4	5	6
29. ¿Se ha sentido desgastado?	1	2	3	4	5	6
30. ¿Se ha sentido una persona feliz?	1	2	3	4	5	6
31. ¿Se ha sentido cansado?	1	2	3	4	5	6
32. ¿Se ha sentido bien descansado al despertarse por la mañana?	1	2	3	4	5	6

33. En las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha interferido su salud física o su estado emocional en sus actividades sociales (como visitar a un amigo, familiares, etc)? (circule un número)

Todo el tiempo.....1
La mayor parte del tiempo.....2
Algo de tiempo.....3
Un poco de tiempo.....4
Nada5

Salud en general

34-37. ¿Cómo de verdaderas o falsas son las siguientes afirmaciones para usted?
 Circule un número en cada línea:

	Total-mente cierto	Muy cierto	No estoy seguro	Muy falso	Total-mente falso
34. Enfermo con más facilidad que otras personas.	1	2	3	4	5
35. Soy tan saludable como cualquier otra persona que conozca.	1	2	3	4	5
36. Supongo que mi salud va a empeorar.	1	2	3	4	5
37. Mi salud es excelente.	1	2	3	4	5

Angustia o preocupación por su salud

38-41. ¿Cuánto tiempo durante las últimas 4 semanas..?
 (Circule un número de cada línea)

	Todo el tiempo	La mayoría del tiempo	Gran parte del tiempo	Algo de tiempo	Un poco de tiempo	Nada de tiempo
38. ¿Se ha sentido desalentado por sus problemas de salud?	1	2	3	4	5	6
39. ¿Se ha sentido frustrado por sus problemas de salud?	1	2	3	4	5	6
40. ¿Ha sentido que su salud es una preocupación en su vida?	1	2	3	4	5	6
41. ¿Se ha sentido sobrecargado por sus problemas de salud?	1	2	3	4	5	6

Función cognitiva

42-45. ¿Cuánto tiempo durante las últimas 4 semanas...?
 (Circule un número de cada línea)

	Todo el tiempo	La mayoría del tiempo	Gran parte del tiempo	Algo de tiempo	Un poco de tiempo	Nada de tiempo
42. ¿Ha sentido dificultades para concentrarse o para pensar?	1	2	3	4	5	6
43. ¿Ha sentido dificultades para mantener la concentración en una actividad muy larga?	1	2	3	4	5	6
44. ¿Ha tenido problemas con su memoria?	1	2	3	4	5	6
45. ¿Han notado sus familiares o amigos que usted tiene problemas con su memoria o su concentración?	1	2	3	4	5	6

Función sexual

46-50. Las siguientes cuestiones son sobre su función sexual y su satisfacción con su vida sexual.

Por favor, conteste con la mayor exactitud posible en relación a las últimas 4 semanas solamente.

¿Cuántos problemas ha tenido en las siguientes situaciones en las últimas 4 semanas? (circule un número en cada línea)

HOMBRES	Ningún problema	Pocos problemas	Algunos problemas	Muchos problemas
46. Falta de interés sexual	1	2	3	4
47. Dificultad en obtener o mantener la erección	1	2	3	4
48. Dificultad en llegar al orgasmo	1	2	3	4
49. Capacidad para satisfacer a su compañero sexual	1	2	3	4

MUJERES	Ningún problema	Pocos problemas	Algunos problemas	Muchos problemas
46. Falta de interés sexual	1	2	3	4
47. Escasa lubricación	1	2	3	4
48. Dificultad en llegar al orgasmo	1	2	3	4
49. Capacidad para satisfacer a su compañero sexual	1	2	3	4

50. De media, ¿cómo de satisfecho está usted con su función sexual? (circule un número):

- Muy satisfecho..... 1
 Moderadamente satisfecho..... 2
 Ni satisfecho ni insatisfecho..... 3
 Moderadamente insatisfecho..... 4
 Muy insatisfecho..... 5

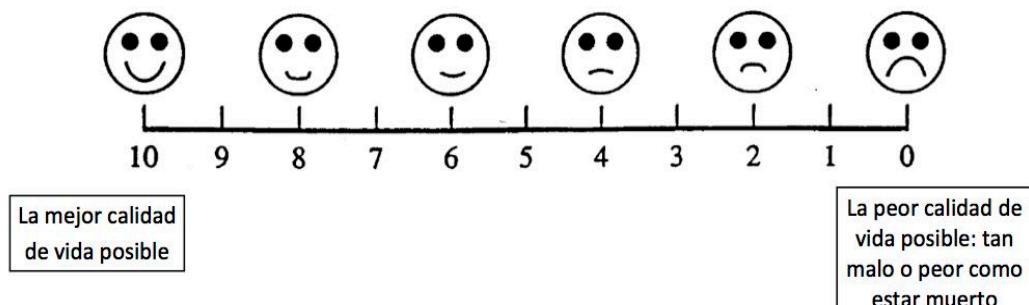
51. En las últimas 4 semanas, ¿con cuánta frecuencia ha interferido su función vesical o intestinal con su vida social normal con familiares, amigos, vecinos o en grupo? (circule un número):

- No ha interferido nada 1
 Ha interferido poco 2
 Ha interferido moderadamente 3
 Ha interferido bastante 4
 Ha interferido mucho 5

52. En las últimas 4 semanas, ¿con cuánta frecuencia el dolor le ha interferido para disfrutar de la vida? (circule un número):

- No ha interferido nada 1
 Ha interferido poco 2
 Ha interferido moderadamente 3
 Ha interferido bastante 4
 Ha interferido mucho 5

53. Como media, ¿cómo calificaría su calidad de vida? (circule un número en la escala de abajo):



54. ¿Cuál describe mejor cómo se siente con su vida en general? (circule un número):

- | | |
|---|---|
| Muy infeliz | 1 |
| Infeliz..... | 2 |
| Bastante insatisfecho | 3 |
| Más o menos igual de satisfecho que insatisfecho..... | 4 |
| Bastante satisfecho..... | 5 |
| Contento | 6 |
| Encantado | 7 |

**GRACIAS POR SU COLABORACIÓN
EL RESTO DE HOJAS SERÁN RELLENADAS POR EL MÉDICO**

Scoring Forms for Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL) -54

Table 1
MSQOL-54 Scoring Form

Table 2
MSQOL-54 Physical Health Composite Score

Table 3
MSQOL-54 Mental Health Composite Score

Table 1
MSQOL-54 Scoring Form

Scale/Item Number	Response						Subtotal	Final Score 0-100 point scale
	1	2	3	4	5	6		
Physical Health								
3.	0	50	100					
4.	0	50	100					
5.	0	50	100					
6.	0	50	100					
7.	0	50	100					
8.	0	50	100					
9.	0	50	100					
10.	0	50	100					
11.	0	50	100					
12.	0	50	100					
							Total:	_____ + 10 = _____
Role limitations due to physical problems								
13.	0	100						
14.	0	100						
15.	0	100						
16.	0	100						
							Total:	_____ + 4 = _____
Role limitations due to emotional problems								
17.	0	100						
18.	0	100						
19.	0	100						
							Total:	_____ + 3 = _____
Pain								
21.	100	80	60	40	20	0		
22.	100	75	50	25	0			
52.	100	75	50	25	0			
							Total:	_____ + 3 = _____
Emotional well-being								
24.	0	20	40	60	80	100		
25.	0	20	40	60	80	100		
26.	100	80	60	40	20	0		
28.	0	20	40	60	80	100		
30.	100	80	60	40	20	0		
							Total:	_____ + 5 = _____
Energy								
23.	100	80	60	40	20	0		
27.	100	80	60	40	20	0		
29.	0	20	40	60	80	100		
31.	0	20	40	60	80	100		
32.	100	80	60	40	20	0		
							Total:	_____ + 5 = _____
Table 1 (cont.)							Subtotal	Final Score 0-100 point
Scale/Item Number						Response		
1 2 3 4 5 6								

Health Perceptions

1.	100	75	50	25	0	
34.	0	25	50	75	100	_____
35.	100	75	50	25	0	_____
36.	0	25	50	75	100	_____
37.	100	75	50	25	0	_____

Total: _____ + 5 = _____

Social function

20.	100	75	50	25	0	
33.	0	25	50	75	100	_____
51.	100	75	50	25	0	_____

Total: _____ + 3 = _____

Cognitive function

42.	0	20	40	60	80	100	
43.	0	20	40	60	80	100	_____
44.	0	20	40	60	80	100	_____
45.	0	20	40	60	80	100	_____

Total: _____ + 4 = _____

Health distress

38.	0	20	40	60	80	100	
39.	0	20	40	60	80	100	_____
40.	0	20	40	60	80	100	_____
41.	0	20	40	60	80	100	_____

Total: _____ + 4 = _____

Sexual function*

46.	100	66.7	33.3	0		
47.	100	66.7	33.3	0	_____	
48.	100	66.7	33.3	0	_____	
49.	100	66.7	33.3	0	_____	

Total: _____ + 4 = _____

Change in health

2.	100	75	50	25	0	
----	-----	----	----	----	---	--

Satisfaction with sexual function

50.	100	75	50	25	0	
-----	-----	----	----	----	---	--

Overall quality of life

	1	2	3	4	5	6	7	Response
53.								(multiply response by 10)
54.	0	16.7	33.3	50	66.7	83.3	100	_____

Total: _____ + 2 = _____

Note: The total number of items in each scale is listed as the divisor for each subtotal. However, due to missing data, the divisor might actually be less than that if not every item within a given scale has been answered. For example, if item 38 in the Health Distress scale was left blank and the other 3 items in the scale were answered, then the "Total" score for Health Distress would be divided by '3' (instead of '4') to obtain the "Final Score."

* Males and females can be combined in the analysis even though question 47 is different for the two groups. The scale scores can also be reported separately for males and females.

Table 2
Formula for calculating MSQOL-54 Physical Health Composite Score

MSQOL-54 Scale	Final Scale Score	x	Weight	=	Subtotal
Physical function	_____	x	.17	=	_____ (a)
Health perceptions	_____	x	.17	=	_____ (b)
Energy/fatigue	_____	x	.12	=	_____ (c)
Role limitations - physical	_____	x	.12	=	_____ (d)
Pain	_____	x	.11	=	_____ (e)
Sexual function	_____	x	.08	=	_____ (f)
Social function	_____	x	.12	=	_____ (g)
Health distress	_____	x	.11	=	_____ (h)
PHYSICAL HEALTH COMPOSITE: Sum subtotals (a) through (h) =					_____

Table 3
Formula for calculating MSQOL-54 Mental Health Composite Score

MSQOL-54 Scale	Final Scale Score	x	Weight	=	Subtotal
Health distress	_____	x	.14	=	_____ (a)
Overall quality of life	_____	x	.18	=	_____ (b)
Emotional well-being	_____	x	.29	=	_____ (c)
Role limitations - emotional	_____	x	.24	=	_____ (d)
Cognitive function	_____	x	.15	=	_____ (e)
MENTAL HEALTH COMPOSITE: Sum subtotals (a) through (e) =					_____