



Alteraciones de la función visual como marcadores pronósticos en esclerosis múltiple

Santiago Ortiz Pérez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

*A Ewa, mi mujer,
intento ser mejor día a día por ti,
porque te quiero y lo mereces todo,
te amo mi vida*

*A mis padres, Rafael y MªCarmen,
siempre estáis cerca, os tengo en mi corazón,
os quiero mucho*

*A mis hermanos, Patricia y Rafa,
sois parte de mí y siempre lo seréis,
os quiero*

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN VISUAL COMO MARCADORES PRONÓSTICOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tesis presentada por

Santiago Ortiz Pérez

para obtener el título de doctor por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Pablo Villoslada Díaz

Elena Hernández Martínez Lapiscina (co-directora)

Alfredo Adán Civera (tutor)

Programa de doctorado Medicina

Universidad de Barcelona

(2015)



Health Universitat de
Barcelona
Campus



Agradecimientos y Reconocimientos

El primer y más profundo de mis agradecimientos es para nuestros pacientes, por ellos y para ellos investigamos y trabajos como este tienen sentido.

Gracias a mis directores de tesis. A Pablo Villoslada, verdadero motor del Laboratorio de la Vía Visual, y de tantos estudios y proyectos, gracias por contar conmigo, por ayudarme y enseñarme a hacer investigación de alto nivel. A Elena Hernández, co-directora de esta tesis, gracias por tu ayuda constante, rápida, eficaz, todo es más fácil con colaboradores como tú.

No podría dejar pasar esta oportunidad para dar las gracias al Dr. Bernardo Sánchez Dalmau, con él comenzó mi interés por la neurooftalmología, y después de casi 10 años trabajando juntos, me gustaría reconocer toda la ayuda, apoyo y motivación que me proporciona día a día.

También quiero agradecer al Dr. Alfredo Adán, director del Instituto de Oftalmología del Hospital Clínic, su incondicional apoyo desde que aterricé en el Hospital en 2005, gracias por contar conmigo y por dejar que sea parte de tu proyecto.

El Laboratorio de la Vía Visual empezó a gestarse hace más de 5 años, con las ideas y trabajo de algunos de los ya mencionados, y de otros muchos, pero si hay una persona a la que quiero darle un reconocimiento especial en este sentido, es a Elena Fraga, su calidad humana y profesional, su capacidad de trabajo y su dedicación, han sido fundamentales para que este y otros muchos trabajos hayan visto la luz, gracias Elena.

Somos muchos los integrantes del Laboratorio de la Vía Visual del Hospital Clínic, con algunos he tenido la oportunidad de colaborar más, con otros menos, pero cada uno ha puesto su grano de arena en la elaboración de este trabajo, gracias a todos.

Gracias a los compañeros y excompañeros del Instituto de Neurociencias del Hospital, especialmente a Íñigo Gabilondo, a Ana Tercero, a Sara Llufríu, al Dr. Albert Saiz y al Dr. Graus. Colaborando con todos vosotros he aprendido una de las grandezas de la oftalmología, de la neurología, de la medicina, y es que trabajando juntos hacemos las cosas mejor para nuestros pacientes.

Por último, aunque no menos importante, quiero dedicar una mención especial a todos mis compañeros del servicio de Oftalmología, desde el personal administrativo, auxiliar, de enfermería, optometría, especialistas y residentes, gracias a todos y cada uno de vosotros; somos muchos y no puedo nombraros a todos, pero si lo haré con mi compañero de residencia, de trabajo, y de unas cuantas “batallas”, el Dr. Juanjo Molina, ya dije al acabar la residencia que había sido el mejor compañero que se podía tener, y después de unos cuantos años más juntos sigo diciendo lo mismo, es un placer trabajar a tu lado, gracias por todo Juanjo.

*“It is not too much to say that, without an extensive knowledge of ophthalmology,
a methodological investigation of diseases of the nervous system is not merely
difficult, but impossible.”*

(Hughlings Jackson, 1835-1911)

INDICE

LISTADO DE ILUSTRACIONES	13
LISTADO DE TABLAS	15
GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	17
INTRODUCCIÓN	19
(I) Aspectos históricos	21
(II) Epidemiología	23
(III) Etiopatogenia	25
(IV) Clínica	28
(V) Diagnóstico.....	29
(VI) Pronóstico.....	30
(VII) Tratamiento	31
LA VIA VISUAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	33
(I) Anatomía	35
(II) Alteraciones de la vía visual aferente	37
Retina: periflebitis y edema macular	37
Nervio óptico: neuritis óptica aguda	41
Alteraciones retro-quiasmáticas.....	42
(III) Impacto en la calidad de vida	43
(IV) El estudio de la Vía Visual.....	44
Función visual: agudeza visual, visión cromática y campo visual	44
Pruebas electrofisiológicas	48
Pruebas de imagen: OCT, retinografía de campo amplio y RM.....	50
HIPÓTESIS	55
OBJETIVOS	59
(I) Objetivos generales.....	61
(II) Objetivos específicos	62

MATERIAL Y MÉTODOS	63
(I) Cohorte MSVisualPath.....	65
(II) Exploración neurológica.....	69
(III) Exploración oftalmológica.....	70
(IV) Resonancia magnética.....	76
(V) Análisis estadístico.....	78
RESULTADOS	79
(I) La presencia de PR se asocia con la severidad de la EM.....	81
(II) La afectación de la visión cromática se asocia con la severidad de la EM	85
(III) Afectación del Campo Visual en EM.....	95
DISCUSIÓN.....	109
(I) La presencia de PR se asocia con la severidad de la EM.....	111
(II) La afectación de la visión cromática se asocia con la severidad de la EM	113
(III) Afectación del Campo visual en EM.....	117
CONCLUSIONES	121
REFERENCIAS	125
ANEXO (I)	143
Retinal periphlebitis is associated with multiple sclerosis severity	143
ANEXO (II)	151
Colour vision impairment is associated with disease severity in multiple sclerosis	151

LISTADO DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Ilustraciones históricas de la EM.....	22
Ilustración 2. Prevalencia de EM por países	24
Ilustración 3. La placa de EM*	26
Ilustración 4. Representación de la vía visual*	36
Ilustración 5. Periflebitis retiniana	38
Ilustración 6. Edema macular en EM	40
Ilustración 7. Defectos del campo visual	47
Ilustración 8. PEVm en NOA	49
Ilustración 9. La retina mediante OCT*	51
Ilustración 10. Imagen de fondo de ojo con Optomap®	52
Ilustración 11. Clasificación del CV en la cohorte.....	74
Ilustración 12. Diagrama de distribución de ojos con/ sin NOA respecto a las alteraciones de la visión cromática.....	86
Ilustración 13. Diagrama de distribución de pacientes según CV y antecedente de NOA	95
Ilustración 14. Representación comparativa del DM y la DSM (medias) entre pacientes con y sin alteración del CV a nivel basal	97
Ilustración 15. Representación comparativa del DM y la DSM (medias) entre pacientes con y sin antecedente de NOA.....	97
Ilustración 16. Representación del cambio del DM y la DSM (medias) en ojos sin NOA en el primer año de seguimiento.	104

* Imágenes originales del autor de esta tesis

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Protocolo de exámenes en los pacientes de la cohorte de la vía visual	68
Tabla 2. Descriptiva pacientes con/ sin inflamación retiniana	81
Tabla 3. Comparativa de marcadores de severidad entre pacientes con y sin periflebitis retiniana	82
Tabla 4. Descriptiva basal pacientes con/ sin afectación de la visión cromática	88
Tabla 5. Comparativa basal de marcadores de severidad entre pacientes con/ sin alteraciones de la visión cromática ajustados por edad, sexo, duración de la EM y tratamientos	89
Tabla 6. Comparativa de la variación de variables clínicas, de imagen y OCT entre pacientes con / sin discromatopsia incidente.....	91
Tabla 7. Descriptiva basal de pacientes según CV y antecedente de NOA96	
Tabla 8. Distribución de CV según el tipo de defecto.	98
Tabla 9. Descriptiva basal pacientes con/ sin afectación del CV	99
Tabla 10. Comparativa basal de marcadores de severidad entre pacientes con/ sin alteraciones del CV ajustados por edad, sexo, duración de la EM y tratamientos	101
Tabla 11. Comparativa basal de sectores de la CFNRp, y segmentación del OCT (CCG y CPI) entre pacientes con/ sin alteraciones del CV ajustados por edad, sexo, duración de la EM y tratamientos	102
Tabla 12. Evolución cualitativa de los CV en un año	105
Tabla 13. Asociación entre alteración incidente del CV en un año y volúmenes cerebrales en RM	106

GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACTH:	Hormona	CV: Campo Visual
Adrenocorticotropa		
AO: Ambos ojos		DM: Defecto Medio (del defecto del CV)
AV: Agudeza Visual		DMT: Tratamiento modificador de la enfermedad (<i>Disease Modifying Treatment</i>)
AVAC: Agudeza Visual de Alto Contraste		DSM: Desviación del Modelo (del defecto del CV)
AVBC: Agudeza Visual de Bajo Contraste		DTI: Técnica del tensor de Difusión en RM (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>)
BHE: Barrera Hematoencefálica		EDSS: Escala Ampliada de Estado de Discapacidad (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
BRB-N: Batería Rápida de Test Neuropsicológicos (<i>Brief Repeatable Battery – Neuropsychology</i>)		EM: Esclerosis Múltiple
CCG + CPI: Capa de Células Ganglionares + Capa Plexiforme Interna		EMM: Edema Macular Microquístico
CFNR (p): Capa de Fibras Nerviosas Retinianas (peripapilar)		EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina
CGR: Células Ganglionares de la Retina		ERG: Electrorretinograma
CMH-DRB1: Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II, DR Beta 1		ERGm: Electrorretinograma Multifocal

ETDRS: Estudio de Tratamiento Precoz en Retinopatía Diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

FIEM: Federación Internacional de Esclerosis Múltiple

GFR: Filtrado Glomerular Renal

HPM: Haz papilomacular

HRR: Hardy Rand Ritter

LCSLC: Optotipos de Bajo Contraste Sloan (*Low-Contrast Sloan Letter Charts*)

MSFC: Compuesto Funcional en Esclerosis Múltiple (*Multiple Sclerosis Functional Composite*)

NEI-VFQ-25: Cuestionario de Calidad de Vida de la Función visual (*National Eye Institute – Visual Function Questionnaire – 25*)

NOA: Neuritis Óptica Aguda

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica (*Optical Coherence Tomography*)

OD: Ojo Derecho

OI: Ojo Izquierdo

OMS: Organización Mundial de la Salud

OHTS: Estudio de Tratamiento de la Hipertensión Ocular (*Ocular Hypertension Treatment Study*)

ONTT: Ensayo Clínico en Neuritis Óptica (*Optic Neuritis Treatment Trial*)

PEV (m): Potenciales Evocados Visuales (multifocales)

PP: Primariamente Progresiva

PR: Periflebitis Retiniana

RM: Resonancia Magnética

RO: Radiaciones Ópticas

RR: Remitente Recurrente

SCA: Síndrome Clínico Aislado

SNC: Sistema Nervioso Central

SP: Secundariamente Progresiva

TAB: tasa anualizada de brotes (2 años previos a la inclusión)

Vol: Volumen

INTRODUCCIÓN

(I) Aspectos históricos

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad degenerativa crónica del Sistema Nervioso Central (SNC), de etiología desconocida y de patogenia inmuno-mediada (1). Posiblemente la primera descripción conocida de un caso de EM, sea el de *Santa Lidwina de Schiedam* (1380-1433), quien vivió en Holanda en el siglo XIV. La descripción por textos históricos de su enfermedad se corresponde con muchos de los síntomas que corresponden a la EM (2). A pesar de estas primeras descripciones aisladas, la observación científica y la sistematización del conocimiento de esta enfermedad se iniciaron a finales del siglo XIX. Robert Carswell (1793-1857) (3) y Jean Cruveilhier (1791-1874) se consideran los primeros médicos en describir las lesiones anátomo-patológicas y difundirlas mediante sus ilustraciones (figura 1). Friedrich von Frerichs (1819-1885) describió el nistagmo como síntoma de la enfermedad, las alteraciones psiquiátricas de estos pacientes, y reconoció el concepto de remisión de la EM. Alfred Vulpian (1826-1887) fue quien usó por primera vez el término *esclerosis en placas*, pero fue J.M. Charcot (1825-1923) quien inició la caracterización sintomática de la enfermedad con la llamada triada de Charcot, que incluía temblor intencional o ataxia, nistagmo o diplopía y palabra escandida. Cuando era neurólogo del Hospital de La Salpêtrière de París, el llamado “padre de la neurología” observó una mujer que sufría de temblores, movimientos anormales de los ojos y visión borrosa. Tras la muerte de esta paciente, en su autopsia se observaron unas placas o cicatrices en su cerebro, que hoy sabemos son características de la EM (4). Desde la segunda mitad del siglo

XX, se establecieron los criterios de diagnóstico y las escalas de discapacidad que, junto con los métodos de imagen, han permitido grandes avances en las investigaciones. La hormona adrenocorticotropa (ACTH) y los corticosteroides se usan en el tratamiento de las recaídas de la EM desde la década de los años setenta, mientras que a partir de 1993 se comenzaron a administrar fármacos inmuno-moduladores, capaces de modificar la historia natural de la enfermedad (5).

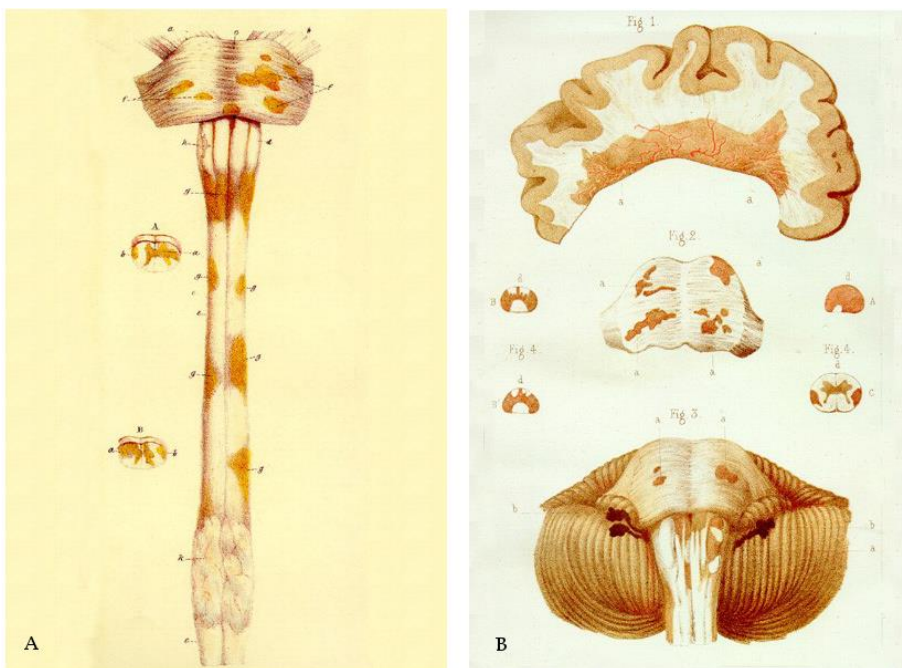


Ilustración 1. Ilustraciones históricas de la EM

- A. Ilustración de Carswell en la que aparecen las cicatrices de atrofia como manchas pardas en el puente y la médula espinal.

- B. Lámina dibujada por Charcot en 1850, fue la primera en demostrar que las lesiones observadas por Carswell y Cruveilhier en la médula se extendían a los hemisferios cerebrales. Constituye el primer testimonio post-mortem de la EM afectando el cerebro y la médula espinal. (6)

(II) Epidemiología

La EM se presenta en el adulto joven, generalmente entre los 20 y 40 años, con un predominio claramente femenino. Es una enfermedad frecuente, las cifras de incidencia y prevalencia son variables, siendo una enfermedad más prevalente en latitudes alejadas del ecuador. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de EM (FIEM), el número global de pacientes con EM aumentó de 2,1 millones en 2008 a 2,3 millones en 2013 (7). La media de la prevalencia global es de 30 casos por 100 000 habitantes; llegando en los países más afectados a los 150-200 casos por 100 000 habitantes (8). La mayoría de fuentes bibliográficas reportan en España una prevalencia de 40 - 60 casos por 100 000 habitantes (8-10); sin embargo, en nuestro país la prevalencia ha aumentado en los últimos años, posiblemente por las mejoras en las técnicas diagnósticas, situándose en los últimos documentos de la FIEM en el grupo de países

con mayor prevalencia, con >100 casos por 100 000 habitantes (7) (Figura 2).

Se considera la enfermedad neurológica más frecuente en gente joven tras la epilepsia, y la principal causa de discapacidad de origen neurológico en adultos jóvenes tras los traumatismos (11). Los costes totales directos e indirectos derivados de la EM son difíciles de estimar y varían entre países, pero en cualquier caso representan cifras sustanciales, con una media (en países de que se disponen datos) de 41 000 dólares americanos por paciente (2007) (10).

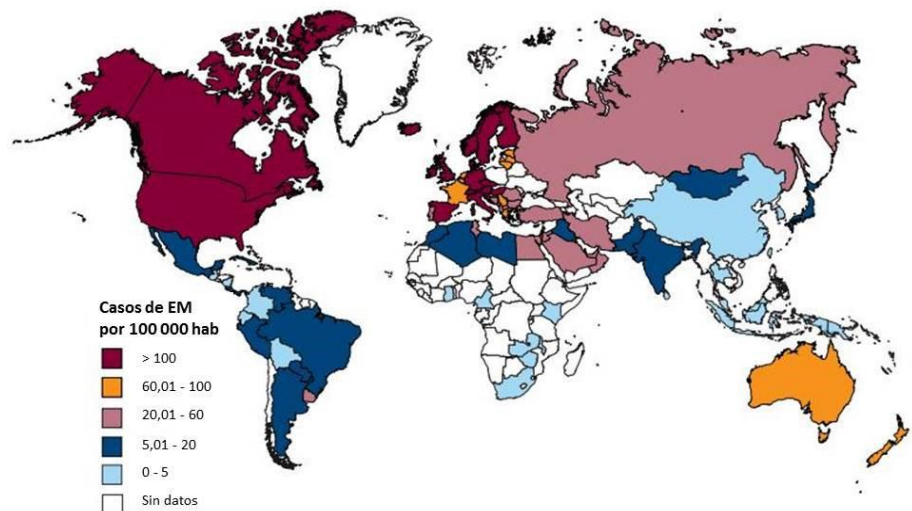


Ilustración 2. Prevalencia de EM por países (7)

(III) Etiopatogenia

A pesar de los avances en el estudio de esta enfermedad en las últimas décadas, y la identificación de ciertos genes de susceptibilidad, como el CMH-DRB1, la etiología de la EM continúa siendo desconocida (12). Ciertos factores ambientales, como la dieta (13,14), la exposición solar (15), la vitamina D y polimorfismos en su receptor (15,16) o agentes infecciosos (17), podrían actuar mediante mecanismos epigenéticos sobre sujetos predispuestos para desarrollar la enfermedad (18,19).

Desde el punto de vista patológico, la EM se describió originalmente como un proceso inflamatorio del SNC caracterizado por la formación de grandes lesiones o placas de desmielinización en la sustancia blanca del cerebro y de la médula espinal. En estas placas de EM observamos tres alteraciones típicas: inflamación, desmielinización y pérdida neuro-axonal (20,21). Estas lesiones están presentes en cualquier fase de la enfermedad y se caracterizan por un infiltrado linfocitario de predominio T CD8+ de localización perivenular, extensa desmielinización, y un grado variable de microglía activada, macrófagos, daño neuro-axonal y alteraciones de la barrera hemato-encefálica (BHE), lo que provoca el bloqueo de la conducción axonal que da sustento a las manifestaciones clínicas.

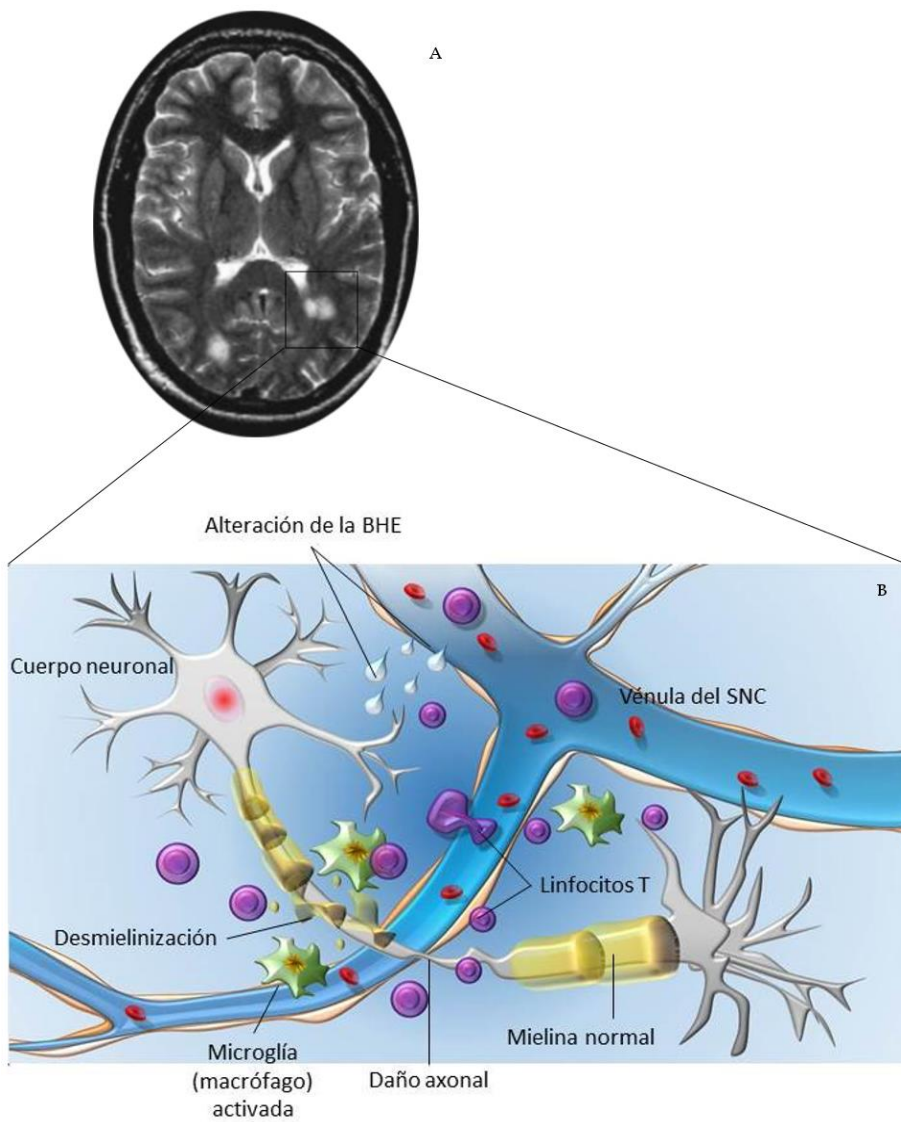


Ilustración 3. La placa de EM

- A.** Imagen de RM en la que se aprecian varias placas desmielinizantes típicas.

- B.** Representación esquemática de los diferentes elementos celulares y alteraciones histológicas que conforman la placa desmielinizante de la EM, de localización característica perivenular, con presencia de linfocitos activados, macrófagos, destrucción de mielina, daño axonal y alteraciones de la BHE que dan lugar a edema. Las alteraciones a nivel de la placa dan lugar a una interrupción del flujo axonal, responsable de la clínica de la enfermedad.
-

Desde esta hipótesis clásica de la EM como una enfermedad parcheada del SNC, el concepto está cambiando, y fundamentalmente durante la última década, diversos estudios histopatológicos y de imagen han mostrado que la inflamación, neuro-degeneración y desmielinización están presentes de forma difusa en todo el SNC, incluso en las sustancias blanca y gris aparentemente normales (21-23). En contra de la creencia clásica de que el deterioro progresivo se debía exclusivamente al daño residual acumulado tras los brotes inflamatorios, hoy sabemos que esta afectación difusa es la principal causante de discapacidad progresiva e irreversible que sufren estos pacientes (1,24,25).

(IV) Clínica

En la mayoría de pacientes (85%), la presentación clínica se caracteriza por un episodio agudo o subagudo con síntomas que indican una lesión en alguna localización del SNC. Este episodio se conoce como Síndrome Clínico Aislado (SCA). La mayoría de los SCA afectan a los nervios ópticos, el tronco encefálico o la médula espinal. La edad media de presentación es de 30 años, y la relación mujeres/hombres es 2/1. No todos los pacientes que sufren un SCA evolucionarán hacia una EM; este paso conlleva una diseminación de las lesiones en el espacio y en el tiempo (26).

Dos tercios de los pacientes con un SCA presentan en la Resonancia Magnética (RM) lesiones diseminadas en el cerebro y/o la médula de características y localizaciones típicas de desmielinización. La presencia de estas lesiones supone un 60-80% de riesgo de desarrollar EM a largo plazo. En aquellos en los que la neuro-imagen es normal, el riesgo es de un 20% (26-29).

El 85% de los pacientes con EM presentan un curso remitente recurrente (RR), con brotes que se alternan con periodos de remisión clínica parcial o completa. Tras 15-20 años de evolución, el 65% de pacientes desarrollan un curso secundariamente progresivo (SP), en el que el deterioro sigue avanzando independientemente de que existan brotes clínicamente significativos (30). En este grupo de pacientes también pueden seguir apareciendo brotes, pero éstos se hacen cada vez menos frecuentes con el transcurso de la enfermedad. Una minoría de los pacientes (15%) presenta

un curso primariamente progresivo (PP) desde el inicio, sin brotes claramente identificables. La media de edad de presentación de este último subtipo es de 40 años, y la relación mujeres/hombres de 1/1; su forma clínica de presentación más característica es la paraparesia espástica progresiva debida a la afectación de la médula espinal.

(V) Diagnóstico

El diagnóstico de EM se sustenta fundamentalmente en la clínica. Para establecer un diagnóstico de EM se deben de cumplir ciertos criterios de diseminación tanto espacial (lesiones en diferentes lugares o brotes que afecten a diferentes regiones), como temporal (lesiones en diferentes estadios o al menos dos brotes de la enfermedad separados en el tiempo), y excluir otras patologías que pueden causar cuadros clínicos similares. Los avances en las técnicas diagnósticas, como la RM y el estudio inmunitario del líquido cefalorraquídeo, han permitido evidenciar diseminación en el tiempo y espacio subclínica favoreciendo un diagnóstico precoz (31,32). Los criterios diagnósticos de la EM han sufrido varias modificaciones en las últimas décadas. Actualmente los más usados son los criterios de McDonald, realizados en 2001 y modificados en 2005 (33) y en 2010 (26).

(VI) Pronóstico

La mayoría de pacientes con EM padecen discapacidad neurológica progresiva (34). A los 15 años de evolución más del 80% requieren ayuda en la deambulación (32).

En cualquiera de las formas progresivas el pronóstico es peor que en la fase RR. Otras características que predicen un peor pronóstico son los déficits motores, la recuperación incompleta tras un brote, intervalos de tiempo cortos entre brotes, o una alta tasa de brotes en los dos primeros años tras el primer brote. Los síntomas puramente sensoriales y las neuritis ópticas se consideran de mejor pronóstico (35). Un pequeño porcentaje de los pacientes sufren una variante llamada benigna con una limitada progresión de la discapacidad a lo largo de muchos años de evolución.

En las mujeres, el embarazo actúa como un factor protector. Durante la gestación disminuye el número de ataques; sin embargo, los brotes aumentan en los tres meses postparto (36).

La esperanza de vida de los pacientes con EM varía según países; aunque en general es menor que en los pacientes sin EM. Las causas de muerte suelen ser debidas a complicaciones de la enfermedad como infecciones, aunque no debe olvidarse que la tasa de suicidios en esta población es muy elevada (34,37).

Estas características se asocian con el pronóstico general de la enfermedad a nivel global. Sin embargo, resulta muy complicado establecer el

pronóstico a nivel individual debido a la falta de marcadores, que serían de gran utilidad para individualizar tratamientos, consejos laborales, familiares, etc.

(VII) Tratamiento

En el tratamiento de la EM existen tres grandes grupos: tratamiento de los brotes inflamatorios, tratamientos sintomáticos, y tratamientos modificadores de la enfermedad o DMT (*Disease modifying treatments*).

Los glucocorticoides representan la primera línea de tratamiento de los brotes inflamatorios. Se administran por vía intravenosa a altas dosis durante periodos cortos de tiempo. Reducen la intensidad y acortan la duración de los ataques, aunque no se ha demostrado que afecten la evolución a largo plazo (38).

Los pacientes con EM también sufren síntomas que pueden afectar de forma importante a su calidad de vida, y que por tanto deben ser prevenidos y/o tratados. Los principales son los trastornos urológicos o gastrointestinales, la disfunción sexual, las alteraciones cognitivas, la depresión, la fatiga, la espasticidad, la debilidad o el dolor. Estos cuadros

requieren una valoración y tratamientos individualizados en cada caso (39,40).

Los tratamientos más importantes en la EM son los llamados modificadores de la enfermedad (DMT), que han experimentado un auge importante desde los años 90. Actualmente, los DMT disponibles tienen un perfil anti-inflamatorio, y han mostrado efectos beneficiosos en la disminución de la tasa de brotes. Sin embargo, no son útiles para prevenir la discapacidad debida al daño difuso progresivo que causa la EM (44); de ahí la importancia de seguir buscando nuevos biomarcadores de daño axonal, que nos permitirán desarrollar tratamientos neuro-protectores y neuro-regenerativos.

Existen varios DMT aprobados para el tratamiento de la formas RR y SP con brotes de la enfermedad, y muchos otros en investigación. Como fármacos de primera línea se usan los Interferones (IFN beta-1b subcutáneo (Betaferón®), IFN beta-1a intramuscular (Avonex®) e IFN beta-1a subcutáneo (Rebif®)) y el Acetato de Glatiramer (Copaxone®), como segunda línea están el Natalizumab y el Fingolimod. En los próximos meses se añadirán otros DMT con perfil inmuno-modulador, como el Dimetilfumarato (Tecfidera®) y la Teriflunomida (Aubagio®).

La terapéutica de la EM está evolucionando rápidamente no solo por la incorporación de nuevos medicamentos, sino por los cambios de interpretación y el conocimiento de la enfermedad, por esto es necesario obtener marcadores pronósticos, para poder establecer el mejor esquema terapéutico en cada paciente.

LA VIA VISUAL
EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

(I) Anatomía

La vía visual aferente, comprendida desde la retina hasta la corteza visual, es uno de los sistemas que más se afecta en pacientes con EM (41,42).

Las imágenes provenientes del medio son captadas por la retina, donde se realizan las primeras conexiones neuronales en las neuronas de 1^{er} (fotorreceptores), 2^o (células bipolares) y 3^{er} (células ganglionares) orden. Los axones de las células ganglionares forman el nervio óptico y parte de las fibras se cruzan en el quiasma. Desde el quiasma, las fibras continúan formando las cintillas ópticas. En el núcleo geniculado lateral del tálamo, se realiza la siguiente sinapsis con las neuronas de 4^o orden. A partir de aquí, las fibras parten hacia la corteza occipital formando las radiaciones ópticas. Estas fibras llegan a la corteza visual primaria (V1 en el área 17 de Brodmann). Desde V1 se establecen conexiones con las áreas visuales asociativas (V2-5) y otras áreas asociativas cerebrales.

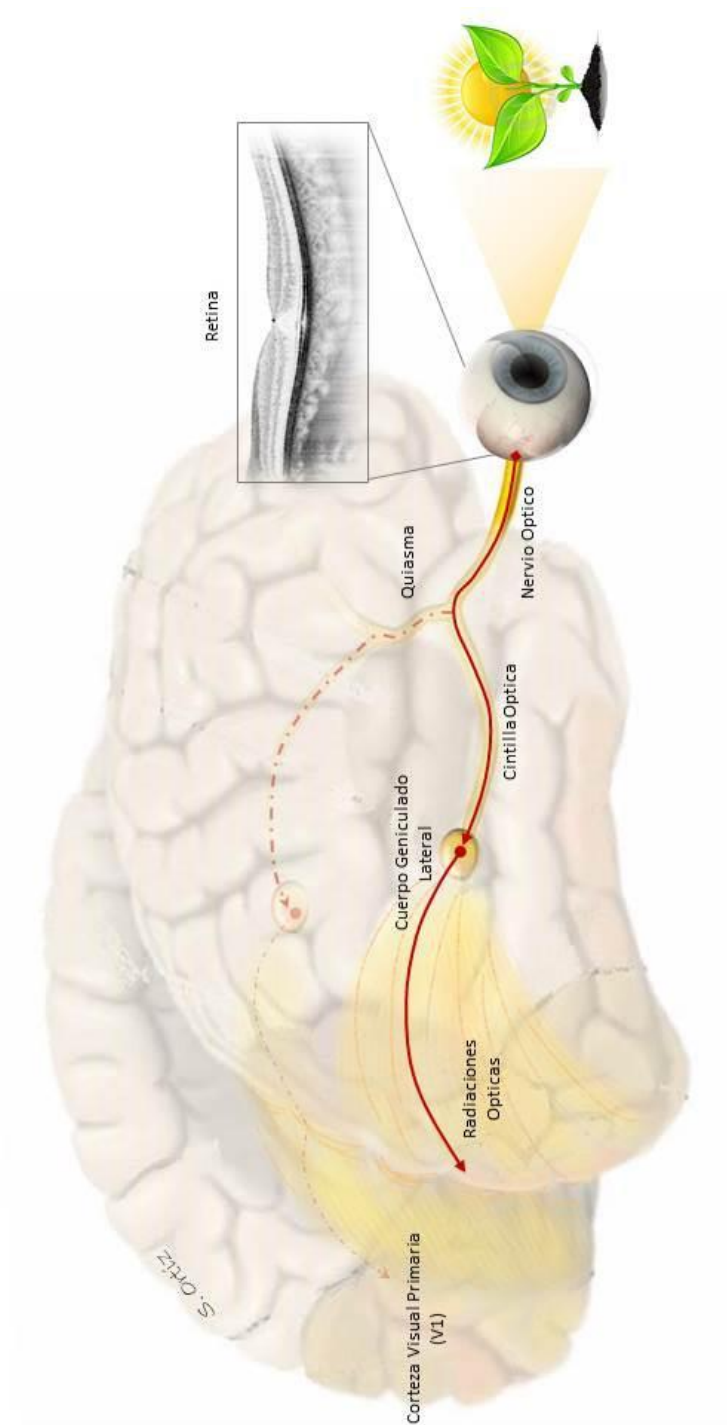


Ilustración 4. Representación de la vía visual

(II) Alteraciones de la vía visual aferente

Retina: periflebitis y edema macular

Periflebitis retinianas (PR)

Las PR asociadas a EM fueron descritas por primera vez en 1944 (43). El porcentaje de pacientes con EM que padece este trastorno varía según autores, llegando a ser del 20% en algunas series (23,44). La PR es un tipo de vasculitis que afecta a las vénulas periféricas de la retina. Aunque su significado fisiopatológico no se conoce en profundidad, algunos autores las consideran lesiones equivalentes a las placas desmielinizantes de la sustancia gris cerebral. Algunos estudios han encontrado una asociación entre la presencia de PR y la actividad de la enfermedad, en términos de brotes y volumen de lesiones agudas en RM (realizadas con Gadolinio), lo que ha sugerido que el fenómeno inflamatorio que representan las PR podría estar relacionado patogénicamente con los distintos procesos inflamatorios que ocurren en la EM (21,23,44). Desde el punto de vista clínico, las PR suelen ser asintomáticas, se diagnostican mediante funduscopia o exámenes fotográficos de campo amplio del fondo de ojo, en los que se puede apreciar el envainamiento vascular blanquecino rodeado de hemorragias retinianas. Se han descrito complicaciones graves secundarias a la isquemia que este cuadro puede causar en ciertos pacientes (45).

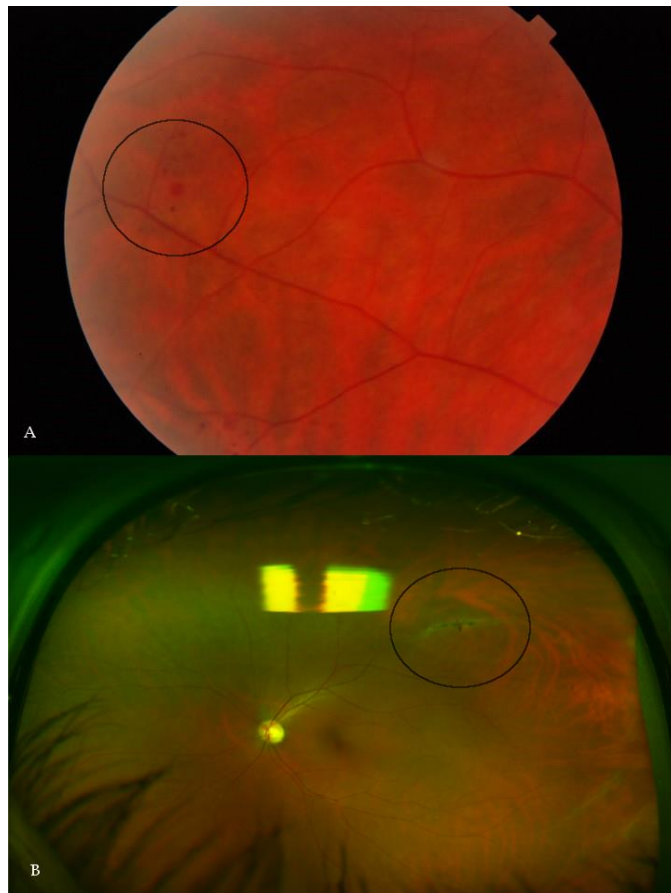


Ilustración 5. Periflebitis retiniana

- A.** Fotografía de fondo de ojo con retinógrafo no midriático. Se observan hemorragias retinianas compatibles con periflebitis en fase aguda.
- B.** Imagen obtenida con retinógrafo de campo amplio (Optomap®) en la que se observa cicatriz en torno a un vaso retiniano, compatible con periflebitis antigua.

Edema macular

El edema macular es una colección de líquido entre las capas de la retina a nivel de la mácula. El edema macular ha sido descrito como complicación de algunos tratamientos de la EM, como el Fingolimod (figura 6). En los ensayos de fase III de Fingolimod se observó la presencia de edema macular en un 0,5–1% de los casos y relacionado con la dosis (46). El edema macular ya había sido descrito anteriormente asociado a este fármaco al tratar pacientes con trasplante renal, por lo que fue uno de los efectos adversos monitorizados en los ensayos de pacientes con EM (47). Se cree que el edema macular secundario a Fingolimod es reversible al cesar el tratamiento. Se desconoce si el edema macular observado puede ser un empeoramiento de una condición preexistente o una entidad nueva causada directamente por el fármaco (48–50).

Recientemente se ha descrito gracias a los nuevos dispositivos de Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de alta resolución un nuevo tipo de edema macular asociado a la EM conocido como edema macular micro-quístico (EMM) (48). El EMM consiste en la formación de micro quistes a nivel de la capa nuclear interna de la mácula (figura 6). En un primer momento, se consideró su asociación con la EM como parte de los mecanismos degenerativos de la enfermedad, concepto apoyado por la presencia del EMM en casos de EM con mayor discapacidad, menor agudeza visual (AV) y presencia de neuritis óptica previa (48). Sin embargo, la observación de este tipo de alteración en otros trastornos (51), ha hecho que recientemente aumente el número de autores que lo consideran como una maculopatía por degeneración retrógrada tras daño en el nervio óptico (por ejemplo neuritis óptica en el contexto de EM), independientemente de la causa (52,53). La mejora y desarrollo de las técnicas de imagen de la retina permitirá una caracterización mejor y más

precoz de este tipo de maculopatías, y ayudará a comprender mejor su etiología.

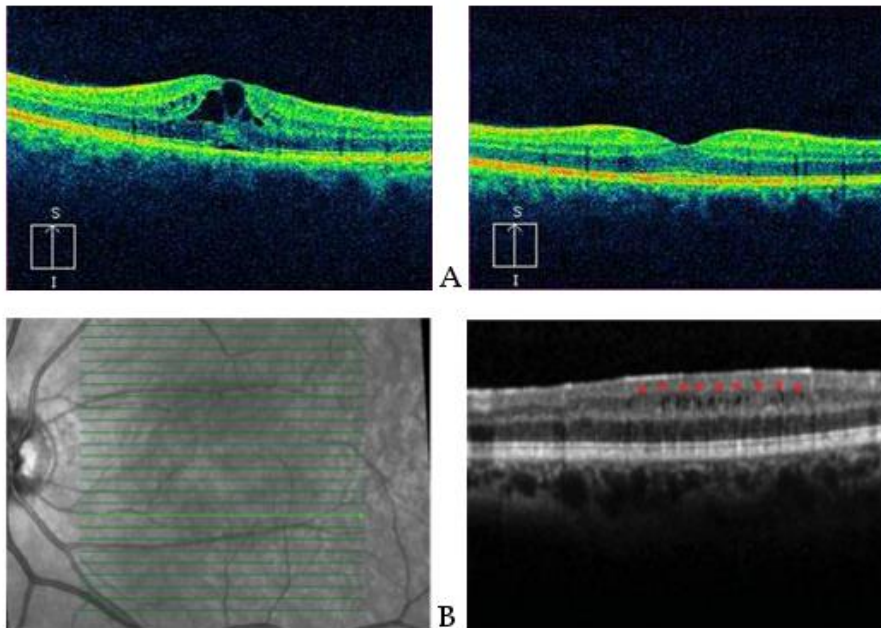


Ilustración 6. Edema macular en EM

- A.** Edema macular asociado al uso de Fingolimod, durante y después de suspender el tratamiento (49)
- B.** Edema macular micro-quístico en paciente con EM (44)

Nervio óptico: neuritis óptica aguda

La neuritis óptica aguda (NOA) es una de las manifestaciones más frecuentes de la EM. Ocurre como SCA hasta en el 20% de casos, y termina afectando a más de la mitad de los pacientes a largo plazo (21,28,29,54). Típicamente se presenta como pérdida de visión aguda, unilateral acompañada de dolor que se exacerba con los movimientos oculares, con alteración de la visión cromática y del campo visual (CV) que pueden ser muy variadas en grado y características (41,55,56). El diagnóstico es clínico, aunque ciertas exploraciones complementarias pueden usarse en su diagnóstico y seguimiento, como la RM orbitaria, estudios electrofisiológicos, y la OCT.

Entre 1988 y 1991, se estableció una cohorte de pacientes con NOA unilateral en 15 centros especializados de EE.UU. donde se reclutaron 448 pacientes para realizar el mayor ensayo clínico hasta la fecha en pacientes con NOA, conocido como *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) (57). Esta cohorte permitió describir en detalle las características demográficas, clínicas, radiológicas y serológicas de estos pacientes (58). El seguimiento de esta cohorte, que se prolongó durante 15 años, ha favorecido un gran conocimiento sobre las NOA desde diversos puntos de vista, como su tratamiento (57,59), su relación con el riesgo a desarrollar EM (28,29), la evolución de la función visual (60) o las alteraciones del CV (56) que sufren estos pacientes.

Alteraciones retro-quiasmáticas

Además de las características lesiones en la vía visual anterior en forma de NOA, en los pacientes con EM es frecuente evidenciar alteraciones en otras áreas de la vía visual como los tractos ópticos (61), las radiaciones ópticas (RO) (62-64) o la corteza visual. Estas lesiones pueden ser secundarias al daño producido por placas desmielinizantes a esos niveles, o al daño difuso que afecta a todo el SNC.

Actualmente, el único método contrastado para establecer las alteraciones en la vía visual posterior es la RM. Sin embargo, el examen clínico de la vía visual, y sobretodo su estudio mediante OCT, permiten detectar daño retro-quiasmático, y lo que es más interesante, estudiar la degeneración retrógrada que ocurre en la vía visual de estos pacientes (61,63,65-67).

El daño en la vía visual aferente en EM puede explicarse según varios modelos. Por una parte, el daño directo agudo derivado de los brotes inflamatorios, que puede estudiarse en los casos de NOA, PR, o lesiones desmielinizantes a cualquier nivel de la vía (61). Por otra parte, el daño difuso en diferentes zonas de la vía visual, como parte de la degeneración axonal difusa descrita anteriormente (30,65,68-70). Por último, la propagación del daño desde la vía visual anterior hacia la posterior y viceversa facilitan la evaluación de la degeneración trans-sináptica que podría ser responsable de la expansión exponencial del daño neuro-axonal en esta enfermedad (63,65,66).

(III) Impacto en la calidad de vida

Considerando la gran variedad de síntomas que aparecen en la EM, y las características de los pacientes, es fácil comprender que la calidad de vida de los pacientes que la sufren se afecta de manera global, en todas sus esferas y de forma significativa.

Las alteraciones visuales, sobre todo aunque no exclusivamente, las derivadas de episodios de NOA, suponen una de las principales causas de alteración de la calidad de vida de los pacientes con EM (71-73). El estudio de la calidad de visión es crítico para entender la importancia de la NOA en la EM. Clásicamente se ha descrito que la recuperación de la función visual es buena después de episodios de NOA, con valores de AV de alto contraste de 5/10 o más, en el 95% de los casos. Sin embargo, cuando se usan otros parámetros más sensibles para detectar alteraciones visuales, como la AV de bajo contraste, se observa que la recuperación tras episodios de NOA es más limitada, y afecta incluso a pacientes que alcanzan 10/10 en los test de AV de alto contraste. Esta falta de recuperación real tras los episodios de NOA determina que sean de las principales causas de pérdida de calidad de vida en los pacientes con EM (74).

Para evaluar la calidad de vida relacionada con la visión se usa el cuestionario NEI-VFQ-25 (*National Eye Institute – Visual Function Questionnaire – 25*), que se ha demostrado útil para detectar estos cambios en pacientes con EM (72,74). Existe además un suplemento a este cuestionario, el *10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement*, que fue creado para evaluar las alteraciones de la calidad de vida relacionadas con alteraciones

visuales, en pacientes con enfermedades neurológicas (75). Aparte de indicadores conocidos de afectación de la calidad de vida como el *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), recientemente se ha descrito la utilidad del OCT (grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas - CFNR) como posible biomarcador de calidad de vida en pacientes con EM (76).

La evaluación de la calidad de vida en pacientes con EM ofrece indicadores alternativos de la enfermedad, tomando como perspectiva la subjetividad de los pacientes y las alteraciones que la enfermedad les causa en sus relaciones con el entorno y en el desarrollo de sus actividades diarias.

(IV) El estudio de la Vía Visual

Función visual: agudeza visual, visión cromática y campo visual

La función visual está constituida por las diversas capacidades que componen el sentido de la visión, y que conjuntamente constituyen uno de los principales métodos de relación de las personas con el medio externo. Aunque frecuentemente la función visual se simplifica a la AV de alto contraste (AVAC), hoy sabemos que otras características como la AV de bajo contraste (AVBC), la visión cromática, o el CV, resultan de suma importancia para el correcto funcionamiento del sentido de la visión.

La AVAC es la capacidad del sistema visual para percibir 2 estímulos separados por una cierta distancia, bajo unas condiciones de iluminación determinadas. Se mide mediante optotipos, siendo los de Snellen los más conocidos. La AVAC se altera en la fase aguda de la NOA, sin embargo, la recuperación de esta capacidad es la norma y la mayoría de pacientes con EM no tienen alteraciones significativas de la misma.

La AVBC viene determinada por la capacidad del sistema visual para percibir estímulos de diferentes intensidades, generalmente se evalúa mediante optotipos en los que las letras (o figuras) tienen distintas intensidades de gris sobre fondo blanco, en lugar de las letras negras sobre fondo blanco que usamos para medir la AVAC. La visión del contraste se encuentra afectada típicamente en pacientes con EM, tanto en los que han padecido NOA como en los que no (42,74). De hecho, aunque la mayoría de pacientes recuperan la AVAC tras un episodio de NOA, los defectos residuales en la visión del contraste son comunes, y la AVBC ha sido utilizada con éxito como un marcador sensible para determinar déficits visuales en pacientes con EM que han sufrido NOA (69,77). Las alteraciones de la visión del contraste se relacionan con la percepción propia de sufrir discapacidad visual (78), con el riesgo a sufrir caídas en personas de edad avanzada (79), y son uno de los principales factores limitantes de la calidad de vida en pacientes con glaucoma (80). Además, hoy se sabe que la capacidad de discriminación del contraste se encuentra relacionada con un gran número de actividades cotidianas como la lectura, la conducción o el reconocimiento facial (81), lo que explicaría su relación con las alteraciones en la calidad de vida de los pacientes con EM.

La visión cromática es la capacidad del sistema visual para distinguir colores. Existen diversos métodos para evaluar la visión del color, siendo las láminas pseudoisocromáticas el más usado. Las alteraciones de la

visión cromática pueden ser congénitas (daltonismo) o adquiridas secundarias a maculopatías o a neuropatías. Estas alteraciones se encuentran típicamente asociadas a los episodios de NOA. Recientemente, se ha encontrado asociación entre las alteraciones de la visión cromática y el OCT en pacientes con EM en ausencia de NOA (82).

La perimetría se basa en el estudio del CV. El paciente se coloca delante de una pantalla, mantiene la fijación en un punto central, y reacciona mediante un pulsador cuando detecta los estímulos luminosos que se proyectan sobre la pantalla. Los estímulos varían en tamaño e intensidad para determinar la sensibilidad luminosa de distintas áreas de la retina. Finalmente se obtiene un documento en el que se representa un mapa de los valores medios de sensibilidad, junto con una estimación de la desviación de dichos valores respecto de la normalidad. Existen diferentes tipos de perimetría (cuando los estímulos se proyectan sobre una superficie curva) o campimetría (si la superficie es plana) según las características tanto del fondo, como del estímulo, y los diferentes algoritmos de análisis. El estudio del CV es la exploración *gold standard* en oftalmología para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, pero también es conocida su utilidad en la evaluación de pacientes neuro-oftalmológicos, con mayor o menor correlación con las técnicas de imagen como el OCT, en función de los pacientes estudiados (83–85). Los defectos del CV se han estudiado ampliamente en pacientes con EM desde hace décadas (86). La mayoría de estudios se han centrado en describir los distintos patrones y grados de afectación secundarios a episodios de NOA (56,87,88); sin embargo, también se han descrito alteraciones en pacientes que no han sufrido NOA clínicamente evidentes, mostrando incluso una mayor sensibilidad que las pruebas estructurales (OCT) para detectar anormalidad en estos casos (62,89). Estos estudios plantean nuevas líneas

de investigación considerando las alteraciones del CV como un reflejo de la neuro-degeneración difusa de estos pacientes.

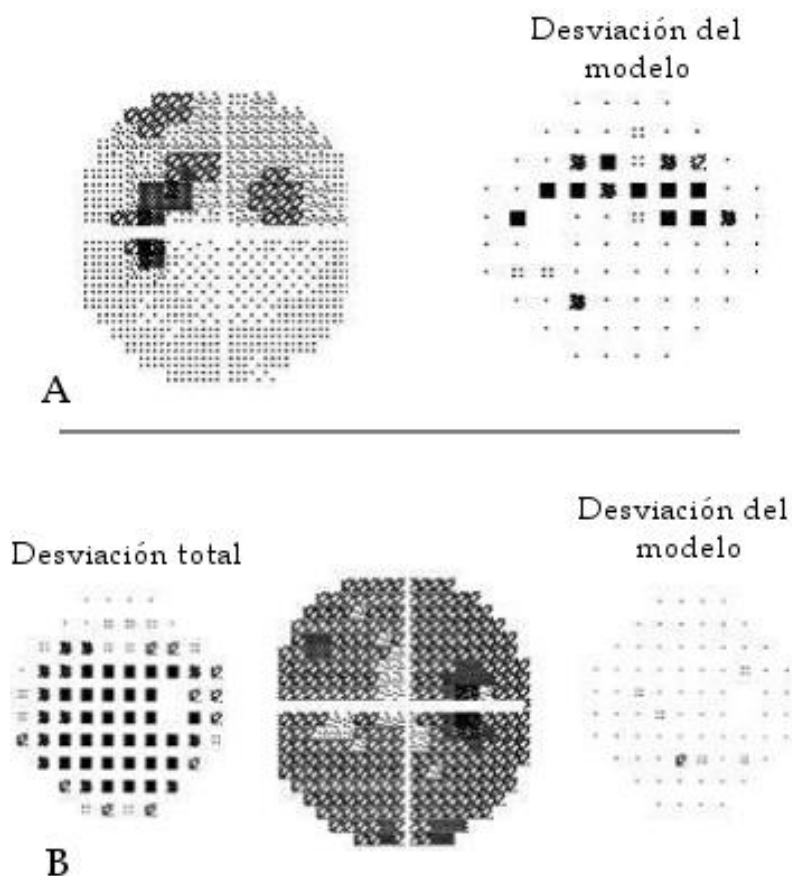


Ilustración 7. Defectos del campo visual

- A.** Defecto arqueado. Este tipo de defecto es característico de situaciones en las que hay una pérdida sectorial en la CFNR.
- B.** Defecto difuso. Este es uno de los defectos más característicos en pacientes con NOA, e incluso en pacientes con EM sin ese antecedente.

Pruebas electrofisiológicas

Las principales pruebas de neurofisiología usadas en el estudio de pacientes con EM son los Potenciales Evocados Visuales (PEV) y el Electrorretinograma (ERG). Los PEV multifocales (PEVm) permiten explorar la integridad de la vía visual de forma objetiva. Esta prueba no invasiva, recoge las respuestas evocadas de la vía visual tras estimular 56 zonas de alrededor de 40° del CV del paciente mediante un monitor (90). Aparte de ofrecer información sobre la amplitud de dichas respuestas, también informa sobre la velocidad de conducción nerviosa (latencia). Clásicamente se han relacionado las alteraciones de la latencia en los PEV con la desmielinización y las alteraciones de la amplitud con el daño axonal. Los PEVm han mostrado buena reproducibilidad, mayor incluso que el CV en algunos trabajos (91), y capacidad para detectar pequeños defectos que no son evidentes con las técnicas clásicas de PEV, que recogen la función global de la vía visual mediante el estímulo de una zona del CV (92). Se ha postulado que latencias prolongadas en los PEVm podrían indicar un riesgo aumentado de padecer EM en un paciente que presente una NOA como SCA (93). Recientemente se ha descrito que el componente N95 del ERG en patrón se relaciona con la actividad de las células ganglionares de la retina (CGR) (94). Estas pruebas son incruentas, muy sensibles aunque poco específicas, y al igual que la perimetría, necesitan de la colaboración del paciente. Diversos estudios han evidenciado alteraciones en los PEV (incrementos de latencia y disminuciones en la amplitud de la P100) y en el ERG en patrón (especialmente del componente N95) no solo en pacientes con antecedente de NOA, sino también en aquellos sin historia previa de NOA (95-98).

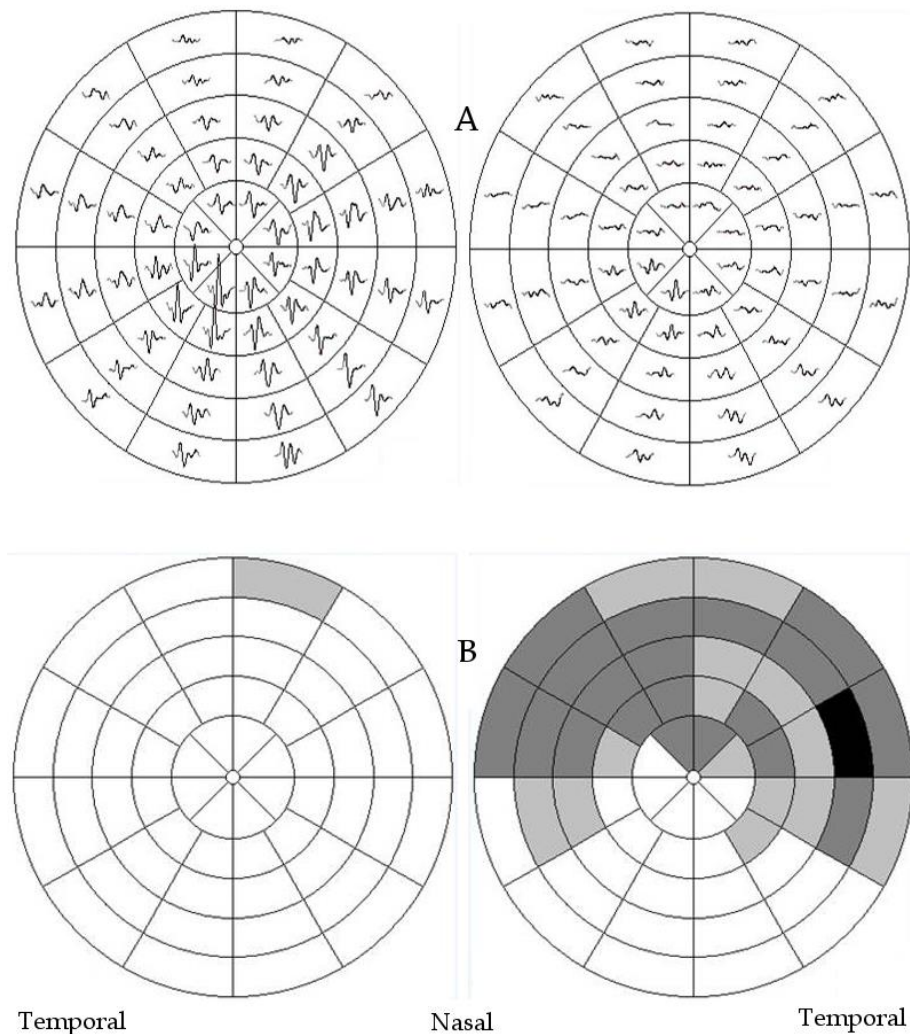


Ilustración 8. PEVm en NOA

- A. Diagrama de ondas de las respuestas evocadas en cada uno de los sectores del CV. Se observa la alteración en la imagen de la derecha (afecta de NOA)
- B. Representación en escala de grises de las diferencias de cada ojo respecto a la población normal. La intensidad del gris indica la significación del defecto, negro indica $p < 0.01$.

Pruebas de imagen: OCT, retinografía de campo amplio y RM

La OCT es una prueba no invasiva, que ofrece imágenes de la retina y del disco óptico con una definición casi histológica, y permite realizar mediciones con una resolución de micras (35,99). La medida del grosor de la CFNRp permite detectar pérdida axonal en la vía visual anterior, y seguir su evolución, tanto después de un episodio de NOA (100–102), como en pacientes sin este antecedente (54,62,103–105).

La medida del grosor de la CFNRp se correlaciona con el grado de atrofia cerebral en pacientes con EM (106,107). El grado de atrofia cerebral es el marcador subrogado más aceptado de neuro-degeneración en EM, y un predictor del deterioro cognitivo secundario, que suele aparecer en la mayoría de los pacientes (108). La correlación moderada encontrada entre el grosor de la CFNRp y la función cognitiva (109) refuerzan el papel del estudio de la vía visual como fuente de biomarcadores en la EM. Además, el estudio del grosor del complejo células ganglionares y capa plexiforme interna (CCG + CPI), generalmente medido conjuntamente debido a las limitaciones técnicas para su segmentación, permite monitorizar neuro-degeneración ya que muestra correlación con el volumen de sustancia gris y del núcleo caudado en pacientes con EM sin antecedentes de NOA (110). Este complejo también se ha descrito relacionado con las alteraciones de la función visual y de la calidad de vida en pacientes con EM sin antecedente de NOA (69).

Las mejoras en los algoritmos de segmentación del OCT permitirán medir por separado cada una de las capas de la retina, detectando que grupo o grupos de células o fibras están afectados en cada caso.

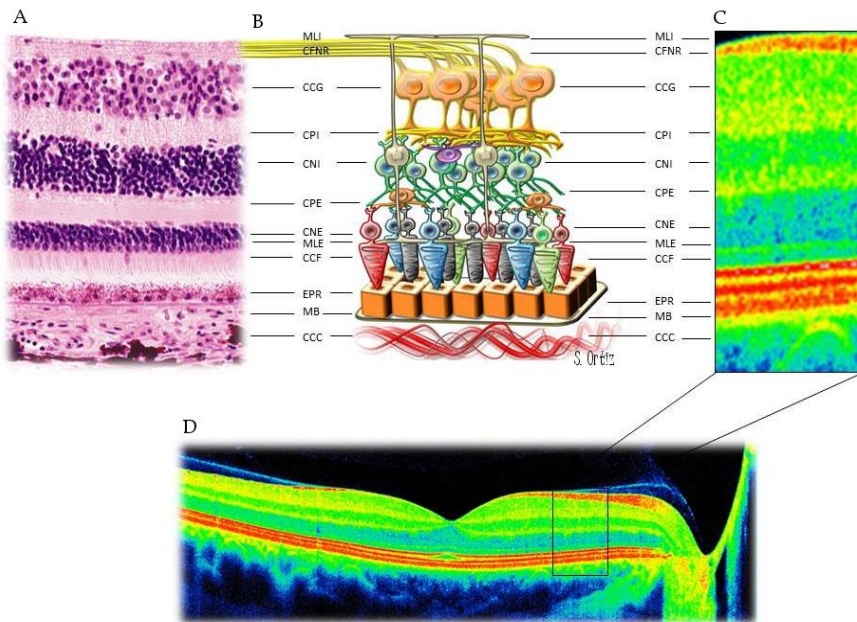


Ilustración 9. La retina mediante OCT

- A. Imagen histológica de la retina.
- B. Esquema representativo con las diferentes capas y tipos celulares.
- C. Detalle de imagen de OCT.
- D. Imagen de la retina a nivel de la mácula y el nervio óptico obtenida mediante Cirrus™ HD-OCT. Obsérvese la definición cuasi celular que ofrece el OCT de alta definición.

MLI: membrana limitante interna. *CFNR*: capa de fibras nerviosas retinianas. *CCG*: capa de células ganglionares. *CPI*: capa plexiforme interna. *CNI*: capa nuclear interna. *CPE*: capa plexiforme externa. *CNE*: capa nuclear externa. *MLE*: membrana limitante externa. *CCF*: capa de células fotorreceptoras. *EPR*: epitelio pigmentario de la retina. *MB*: membrana de Bruch. *CC*: capa coriocalilar.

La retinografía de campo amplio es un sistema óptico que consiste en un oftalmoscopio láser que permite explorar hasta 200° del fondo de ojo sin midriasis. Mediante el sistema Optomap® se obtienen imágenes del 80% de la retina con una sola toma. La sensibilidad de este dispositivo es buena para la detección de lesiones en la retina posterior al ecuador, y menor en la exploración de la retina anterior al mismo (111).

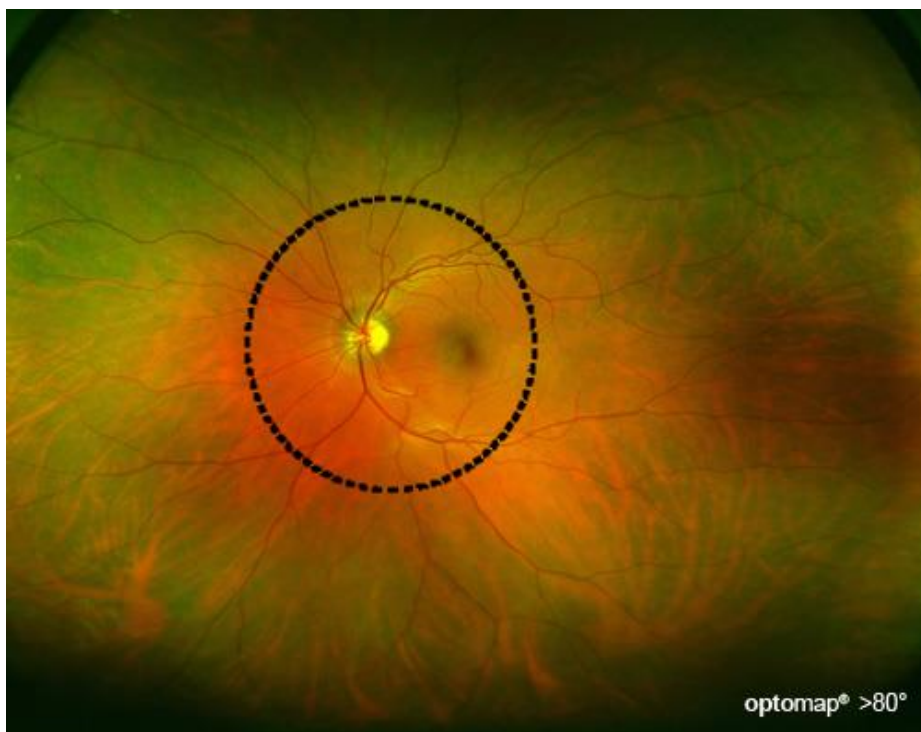


Ilustración 10. Imagen de fondo de ojo con Optomap®

Los sistemas de campo amplio como Optomap® permiten una visualización de >80° del fondo de ojo en una sola toma, mientras que los sistemas de retinografía convencional tan solo incluyen alrededor de 15° en una toma (línea de puntos). *Imagen tomada de <http://www.optomap.com>*

La RM ha demostrado su sensibilidad para detectar las alteraciones patológicas relacionadas con la EM, es una técnica reproducible y consistente. La RM ha sido validada para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de desarrollar EM tras un primer episodio de desmielinización (26,27), y es la técnica de elección para el diagnóstico diferencial de la EM (31). Además, algunos datos obtenidos por RM como el volumen de lesiones, o el grado de atrofia cerebral, son usados como biomarcadores subrogados en los ensayos clínicos con DMT, y se usa en la práctica clínica para la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes. La utilización de técnicas de RM no convencional permite detectar de forma más específica el daño tisular irreversible y aumentar la especificidad de la RM en la caracterización del sustrato de las lesiones, no sólo de las placas de EM visibles en las secuencias convencionales, sino también en el llamado tejido cerebral de apariencia normal. Entre estas técnicas, que pueden aplicarse tanto al estudio del parénquima cerebral como al de la médula, se incluyen la espectroscopia de protón único, la transferencia de magnetización, la difusión por RM y la RM funcional. Las técnicas del tensor de difusión (*DTI – Diffusion Tensor Imaging*) centradas en el nervio óptico han demostrado recientemente una buena correlación con el daño axonal en NOA, incluso en fases tempranas de este cuadro (112-114).

Todo esto, junto al desarrollo de equipos de alto campo magnético, que ofrecen mayor resolución, y de diversas técnicas de análisis cuantitativo de las imágenes (35,65,66,115) la han convertido en una herramienta muy importante en el ámbito de la EM.

HIPÓTESIS

La vía visual es un excelente modelo para el estudio de los mecanismos patológicos de la EM (inflamación, desmielinización y neurodegeneración), que pueden ser evaluados y monitorizados en el tiempo.

Existe correlación entre las pruebas de función visual, y las técnicas de imagen de la vía visual, con el grado de discapacidad en pacientes con EM.

La caracterización y cuantificación de dichas alteraciones puede usarse como factor pronóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento en la EM.

OBJETIVOS

(I) Objetivos generales

Describir las alteraciones en la vía visual aferente que se observan en pacientes con EM, tanto desde un punto de vista clínico como en base a diferentes exploraciones complementarias.

Evaluar la utilidad de varios test de función visual o hallazgos en la exploración oftalmológica como marcadores pronósticos de la EM.

(II) Objetivos específicos

1. Evaluar la presencia de lesiones inflamatorias retinianas (PR y EMM) en pacientes con EM y estudiar su utilidad como marcadores de actividad y severidad de la EM.
2. Estudiar si la afectación de la visión cromática no relacionada con la NOA en pacientes con EM se asocia a una mayor actividad y severidad de su enfermedad.
3. Analizar las alteraciones del CV no relacionadas con la NOA en pacientes con EM y establecer su posible relación con la afectación en los marcadores clínicos y de neuro-imagen de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

(I) Cohorte MSVisualPath

Los materiales y métodos de trabajo de la cohorte de pacientes de la vía visual han sido recientemente publicados por nuestro grupo (90). El presente estudio se lleva a cabo con la cohorte de pacientes del Laboratorio de la Vía Visual del Hospital Clínico de Barcelona. Esta cohorte, con un reclutamiento permanentemente abierto, incluye pacientes con EM que son seguidos en el Centro de Neuro-inmunología de dicho hospital. El Hospital Clínico ofrece atención sanitaria de tercer nivel a un área poblacional de unos 300.000 habitantes del centro de Barcelona.

El Centro de Neuro-inmunología está compuesto por profesionales del Instituto Clínico de Neurociencias (ICN), el Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi y Sunyer (IDIBAPS) y el Instituto Clínico de Oftalmología (ICOF). Incluye especialistas médicos neurólogos y oftalmólogos, optometristas, técnicos de imagen, técnicos de laboratorio, y personal auxiliar. Así mismo, trabaja en estrecha colaboración con los servicios de Radiología y de Electrofisiología del citado Hospital.

La cohorte está compuesta por hombres y mujeres (18 - 55 años), con diagnóstico de EM según los criterios de Mc Donald (26,33), que cumplen los siguientes criterios de fiabilidad en la realización del OCT y la perimetría.

1) Criterios de fiabilidad en la exploración con OCT:

- Centrado correcto en disco óptico y fovea.
- Buena definición de la CFNR y el EPR.
- Ausencia de artefactos.
- Correcta iluminación del fondo de ojo.
- Fuerza de señal de >20 .
- Ausencia de errores en los algoritmos de segmentación automática de la CFNRp y la mácula.

Los citados anteriormente han sido descritos en la literatura como los criterios de fiabilidad OSCAR-IB [(O) = *obvious problems including violation of the protocol*; (S) *poor signal strength defined as <15 dB*; (C) *wrong centration of scan*; (A) *algorithm failure*; (R) *retinal pathology other than MS related*; (I) *illumination*; and (B) *beam placement*] en adquisiciones con OCT (116).

2) Criterios de fiabilidad en la exploración perimétrica:

- Proporción de falsos negativos menor a 33%.
- Proporción de falsos positivos menor a 33%.
- Proporción de pérdidas de fijación menor a 20%.

Los criterios de exclusión de la cohorte son los siguientes:

- Enfermedad neurológica (diferente de EM).
- Cualquier condición médica o enfermedad psiquiátrica que pueda interferir en la cooperación y capacidad del paciente para la realización de las pruebas convenidas en el estudio.
- Cualquier cuadro oftalmológico que pueda afectar a la CFNR o a la mácula (diferente de la EM), o a la capacidad de evaluación de las mismas, incluyendo miopía de $>-6,0$ D, hipermetropía de >5 D, astigmatismo de >3 D, drusas del

disco óptico, cataratas, glaucoma, retinopatía diabética, otras maculopatías o neuropatías menos frecuentes.

- Tratamientos actuales o pasados con fármacos relacionados con neuropatía óptica, como Etambutol, Isoniacida, Linezolid, Gentamicina, Cloranfenicol, Vincristina, Penicilamina.
- Pacientes que hayan sufrido una NOA en los últimos 6 meses. Los pacientes con antecedente de NOA se incorporan a la Cohorte 6 meses después del episodio agudo.
- Diagnóstico de Diabetes Mellitus o intolerancia a la glucosa (≥ 126 mg/dL o ≥ 200 mg/dL tras sobrecarga oral de glucosa).
- Contraindicación para la realización de RM: aclaramiento renal reducido - GFR<45 ml/min - historia de hipersensibilidad al Gadolinio-DTPA, claustrofobia o marcapasos o Desfibrilador Automático Implantable (DAI).
- Abuso de sustancias en los últimos 5 años, incluyendo alcoholismo (>40g/día para mujeres y 60g/día para hombres) y tabaquismo severo (>20 cigarros/día).
- Los pacientes que sufran una recaída o estén en tratamiento con corticosteroides por esta razón pueden ser incluidos 2 meses después del episodio agudo.

La selección de pacientes comienza con la búsqueda de candidatos en las bases de datos electrónicas del Hospital para posteriormente verificar el cumplimiento de los criterios descritos anteriormente. Durante las visitas de seguimiento, se pregunta a estos candidatos sobre su deseo de participar en la cohorte y en caso afirmativo se planifica una entrevista con alguno de los investigadores. En estas entrevistas el investigador explica al paciente el propósito del estudio así como las visitas y exploraciones complementarias incluidas. Si el paciente accede a participar, firma el consentimiento informado y se programa la primera

visita, donde se realiza la evaluación oftalmológica que determina si el paciente cumple el resto de criterios del estudio (refracción, OCT y perimetría).

El Comité de Ética del Hospital aprobó el protocolo del estudio en Abril de 2009. Todos los datos se tratan siguiendo la Ley de Protección de Datos del Estado Español 15/1999 para respetar la confidencialidad de los pacientes.

En la siguiente tabla se muestra el protocolo de exámenes de los pacientes de la cohorte tanto en la visita basal como en las sucesivas.

	Basal	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
EDSS	X	X	X	X	X	X
MSFC	X	X	X	X		X
Calidad de vida	X			X		X
Ansiedad-depresión	X			X		X
BRB-N	X		X			X
AVAC / AVBC	X	X	X	X	X	X
HRR	X	X	X	X	X	X
CV	X	X				X
Fondo de ojo	X	X	X	X	X	X
PEVm	X	X	X	X	X	X
OCT	X	X	X	X	X	X
RM	X	X	X	X	X	X

Tabla 1. Protocolo de exámenes en los pacientes de la cohorte de la vía visual

(II) Exploración neurológica

Realizada por 2 neurólogos especialistas en EM. En el momento basal se recogen las variables demográficas y clínicas de interés: fecha de nacimiento, sexo, nivel educativo, fecha de inicio de la EM, tipo de EM, número de recurrencias en los últimos 2 años, antecedentes de NOA y DMT en el momento de la inclusión.

El grado de discapacidad es valorado usando el *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) y el *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) en el momento basal y cada año durante el seguimiento. EDSS puntúa el grado de afectación de 8 sistemas funcionales neurológicos (piramidal, cerebeloso, troncoencefálico, sensorial, intestinal y vesical, visual, cerebral y otros) desde 0 (normal) hasta 10 (muerte debida a la EM) (117). MSFC se centra en evaluar las 3 principales dimensiones clínicas en la EM (destreza manual, marcha, función cognitiva) (118). Una de las medidas de progresión de la discapacidad es el MSFC-20, definido como un empeoramiento en al menos una de las 3 dimensiones del MSFC en un 20% desde el momento basal (119). El deterioro cognitivo se evalúa mediante el *Brief Repeatable Battery - Neuropsychology* (BRB - N), que incluye tareas cognitivas para evaluar la memoria verbal inmediata y diferida, la memoria visual inmediata y diferida, la función ejecutiva y la fluencia verbal (120,121).

(III) Exploración oftalmológica

Realizada por 2 oftalmólogos y un optometrista convenientemente entrenados.

La AV es evaluada en ambos ojos de forma separada por un optometrista, tras realizar una evaluación de errores refractivos y corregirlos si es preciso. La AVAC se mide usando los optotipos del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS - Precision Vision, LaSalle IL), la AVBC se evalúa mediante los optotipos de *Sloan* (LCSLC - Precision Vision, LaSalle, IL). Los optotipos ETDRS tienen letras negras sobre fondo blanco, las letras cambian de tamaño con cada línea, se recoge el número de letras que el paciente es capaz de leer (0 a 70). Los optotipos LCSLC tienen letras grises sobre fondo blanco, el tamaño de las letras es constante, y la intensidad del gris va disminuyendo conforme se avanza en el optotipo, se anota el número de letras que el paciente puede leer (0 a 70). Los niveles de contraste estudiados en los optotipos Sloan son de 2,5% y 1,25%, estos niveles han sido usados previamente para evaluar la función visual en pacientes con EM (122-124). Para pacientes sin antecedentes de NOA ambos ojos se tienen en cuenta para establecer la AV binocular como la media entre ambos ojos. Para establecer el valor de la AV como marcador pronóstico de la EM, en pacientes con antecedente de NOA ambos ojos se tienen en cuenta de forma separada, excluyéndose la AV del ojo con antecedente de NOA para los análisis posteriores.

La visión cromática se evalúa separadamente en ambos ojos usando las láminas pseudoisocromáticas de *Hardy-Rand-Rittler* (HRR). Existen 3 tipos de láminas: las primeras 4 son de demostración para explicar al paciente el funcionamiento del test y no contribuyen a la puntuación final del mismo; de la 5 a la 10 se consideran las láminas de cribado (láminas 5 y 6 con 4 símbolos para el eje azul-amarillo, y láminas 7 a 10 con 6 símbolos para el eje rojo-verde) y sirven para clasificar los ojos cualitativamente en normales o discromatópicos. Los ojos con menos de 2 errores en las láminas de cribado son considerados normales, usamos este punto de corte para asegurar una sensibilidad de 1,0 (125); en los ojos con visión cromática alterada se continúa el test con las láminas 11 a 24, que son las láminas de puntuación, y sirven junto con las de cribaje para determinar la severidad del defecto.

Existen otros métodos para evaluar la visión cromática. Los test HRR e Ishihara incluyen láminas pseudoisocromáticas, y aunque HRR es menos popular que Ishihara, ofrece ciertas ventajas. Mientras el test de Ishihara se usa frecuentemente para detectar defectos en el eje rojo/verde de carácter congénito, las láminas de HRR pueden también detectar defectos en el eje azul/amarillo, y son más efectivas detectando defectos adquiridos (126-128). Además, el uso del HRR frente a los métodos que usan fichas de colores, como Farnsworth-Munsell, resulta más rápido y accesible, y no está influido por la destreza motora del paciente, que puede estar afectada en pacientes con EM.

El CV es evaluado mediante perimetría automatizada estándar (Humphrey Field Analyzer 750 – Carl Zeiss Meditec, Inc.) usando el algoritmo SITA 24-2, con fijación central, estímulo blanco de tamaño III de Goldman (0,43 grados), e iluminación de fondo blanco de 31,5 Apostilbios. Los criterios de fiabilidad del CV se establecen según las recomendaciones de Humphrey Instrument, Inc (San Leandro CA) en <20% de pérdidas de fijación, <33% de falsos positivos y <33% de falsos negativos (129). Si tras 2 pruebas no se consiguen dichos índices se excluye el CV de ese ojo.

Los estudios con CV ofrecen ciertas limitaciones, fundamentalmente ligadas a que al ser un test subjetivo está sujeto a cierta variabilidad. Existen multitud de clasificaciones en la literatura sobre los defectos de los CV, o incluso como definir un ojo como normal o patológico según el CV. Dado que nuestro principal objetivo ha sido evaluar la utilidad del CV como posible marcador pronóstico de la EM, usamos una clasificación simplificada de las descritas en el *ONTT* (56) y en el *Ocular Hypertension Treatment Study - OHTS* (130), ya que pensamos que son las mejor validadas y obtenidas de cohortes con mayor número de pacientes y mayor seguimiento. En estas clasificaciones no solo se usan los criterios numéricos de desviación media (DM) y desviación del modelo (DSM), sino también criterios de agrupación e intensidad de los defectos en los distintos cuadrantes. Dado que uno de los puntos principales del estudio es intentar establecer el valor pronóstico de las alteraciones del CV, como reflejo de la neuro-degeneración global del SNC, los ojos con antecedente de NOA fueron excluidos del análisis final de CV, usándose solo los valores del ojo sin NOA para las variables oftalmológicas. En casos en los que el CV era normal en ambos ojos se usaron las medias de los valores de ambos ojos.

Clasificación de los defectos del CV (según ONTT / OHTS):

1) CV normal

- a) Prueba del hemicampo de glaucoma (PHG) indica normalidad y
- b) DM y DSM no muestran valores con $p < 5\%$ y
- c) No se cumplen criterios de anormalidad de CV según agrupación e intensidad de los defectos

2) CV anormal

- a) PHG indica anormalidad y/o
- b) DM y/o DSM muestran valores con $p < 5\%$ y/o
- c) Un solo punto muestra anormalidad con $p < 0,5\%$ en el gráfico de desviación total y desviación del modelo y/o
- d) Dos puntos agrupados muestran anormalidad con $p < 5\%$ en los gráficos de desviación total o del modelo, y al menos 1 punto muestra anormalidad con $p < 1\%$ en las citadas gráficas y/o
- e) Tres o más puntos agrupados muestran anormalidad con $p < 5\%$ en los gráficos citados

3) Tipos de defectos

a) Defecto campimétrico difuso

- i) PHG muestra una reducción general de la sensibilidad o DM muestra un defecto con $p < 5\%$ y
- ii) DSM no muestra un defecto con $p < 5\%$ y
- iii) La mayoría de puntos anormales en el gráfico de desviación total del CV aparecen como normales (o con defectos de menos intensidad) en los gráficos de desviación del modelo

b) Defecto campimétrico no difuso (incluye cualquier tipo de defecto diferente a la pérdida difusa)

- i) PHG muestra anormalidad (diferente a disminución general de sensibilidad) o DM muestra un defecto con $p < 5\%$ y
- ii) DSM muestra un valor con $p < 5\%$ y/o
- iii) La mayoría de puntos anormales en el gráfico de desviación total del CV son patológicos en los gráficos de desviación del modelo

c) Defecto mixto

- i) CV anormal que solapa criterios de a) y de b)
- ii) Pérdida total: defecto difuso severo con $DM > -20\text{dB}$

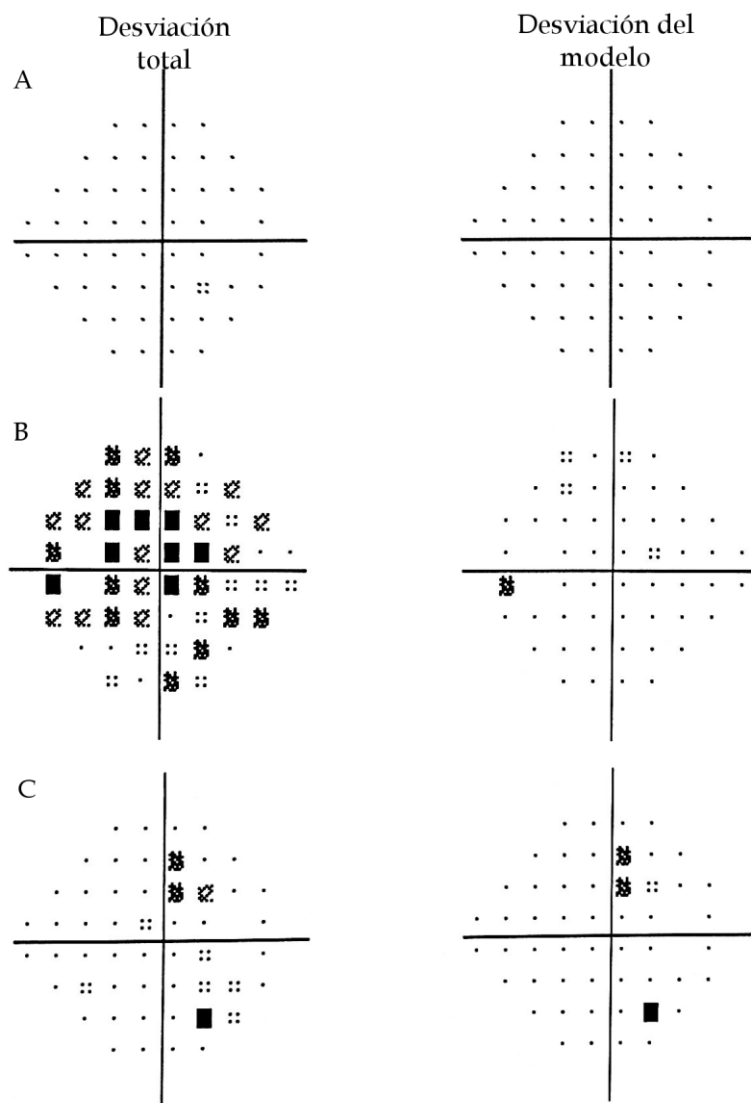


Ilustración 11. Clasificación del CV en la cohorte

- A.** CV normal
- B.** Defecto difuso
- C.** Defecto no difuso o escotomatoso

La exploración oftalmológica se completa con un examen en lámpara de hendidura, presión intraocular, motilidad ocular extrínseca e intrínseca y examen de fondo de ojo.

El examen de fondo de ojo lo realiza un oftalmólogo entrenado mediante oftalmoscopia indirecta. En las visitas de seguimiento realizamos un examen de campo amplio mediante el sistema Optomap200 (Optos®).

El estudio electrofisiológico mediante Potenciales Evocados Visuales Multifocales (PEVm) se realiza usando el sistema de perimetría monocular Vision Search 1 (VisionSearch, Sydney, Australia). Los estímulos se muestran en una pantalla LCD de alta resolución que se sitúa a 35 cm del paciente. Este estudio evalúa las amplitudes y las latencias de las respuestas corticales evocadas ante diferentes estímulos situados en el campo de visión del paciente, comparando los resultados con una base de datos de población sana.

La OCT la realizan 2 oftalmólogos y un optometrista entrenados. Se usa una OCT de dominio espectral (Spectral Domain OCT - Spectralis®, Heidelberg Engineering) que obtiene imágenes de ambos ojos por separado en el momento basal y cada año durante el seguimiento. Los protocolos usados son el peripapilar y el macular. El protocolo peripapilar consiste en un análisis circular, de 3,5 mm de diámetro alrededor de la papila óptica y se usa para medir el grosor de la CFNRp en micras (μm). El protocolo macular consiste en un cubo centrado en la fóvea (20 x 20 x 25 secciones de 240 μm) y se usa para medir el volumen macular. La segmentación de las capas retinianas se realiza de forma automática mediante el software integrado (Heidelberg Eye Explorer versión 1.7.0.0). Para el análisis estadístico, usamos la media de los valores obtenidos entre ambos ojos. En casos con antecedente de NOA, para establecer el valor del

OCT como marcador pronóstico, ambos ojos se tienen en cuenta de forma separada, excluyéndose las medidas del ojo con antecedente de NOA para los análisis posteriores. Los criterios de fiabilidad en la obtención de estas imágenes cumplen los criterios OSCAR-IB descritos anteriormente.

(IV) Resonancia Magnética

Durante la visita basal, se realiza una RM usando un equipo de 3 Tesla (Trimtrio®, Siemens). Se obtienen las siguientes secuencias como hemos descrito previamente (65):

- a) Secuencia 3D ponderada en T1 (MPRAGE - *Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*).
- b) Secuencia 3D estructural FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*).
- c) Secuencia 2D axial ponderada en T1 tras administración de Gadolinio.
- d) Espectroscopia protónica con vóxel único (H1MRS). El volumen de interés de la RM-H1MRS se posiciona en la corteza visual y la cantidad total de N-acetil Aspartato en la misma se calcula usando el software LCD Model 7.
- e) Secuencia de tensor de difusión (DTI).
- f) Secuencia coronal T2 con saturación grasa eco spin para cada nervio óptico, y secuencia T1 coronal para cada nervio óptico, antes y después de la administración de Gadolinio.

Mediante el software ITK-SNAP (coeficiente de correlación inter-observador de 0,98), 2 neurólogos expertos crearon manualmente las máscaras de las lesiones a partir de las imágenes de alta resolución T1 – MPAGE y FLAIR. La segmentación cerebral posterior y normalización se lleva a cabo mediante SIENAX, que es una herramienta de FSL (FMRIB Software Library) (131) completamente automatizada una vez que las máscaras de las lesiones en T1 se han usado para evitar errores en la clasificación de los píxeles. Los siguientes parámetros obtenidos derivan de la segmentación: volumen de parénquima cerebral normalizado, volumen de sustancia blanca normalizada, volumen de sustancia gris normalizada, volumen total de lesiones en T1-MPAGE.

Durante el seguimiento de la cohorte se han realizado algunas modificaciones a este protocolo inicial. Se han eliminado las secuencias de los nervios ópticos, se han sustituido las secuencias DTI por HARDI (*High-Angular Resolution Diffusion Imaging*), y se han añadido secuencias de RM funcional (RS-fMRI: *Resting State functional MRI*).

Aunque lo descrito anteriormente es el protocolo de RM completo de la cohorte; tan solo las secuencias 3D-T1-MPAGE, FLAIR y T1 post Gadolinio se han usado para el sub-estudio que se desarrolla en esta tesis.

(V) Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó la estadística descriptiva para caracterizar la muestra usando números absolutos y proporciones para variables cualitativas, y medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas. Posteriormente, se realizaron análisis bivariantes mediante el test X² o el test de Fisher (en caso de muestras pequeñas) para variables cualitativas, y el t-test para 2 muestras independientes o el test U de Mann-Whitney para variables cuantitativas según si cumplían o no criterios de normalidad, respectivamente. Finalmente, realizamos análisis multivariantes para descartar confusión, inherente a los estudios de cohortes, utilizando modelos de regresión lineal múltiple para variables cuantitativas.

Los valores de $p < 0,05$ para 2 colas se consideran estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) en su versión 20.0.

RESULTADOS

(I) La presencia de PR se asocia con la severidad de la EM

El artículo publicado (44) correspondiente a este primer estudio se encuentra en el anexo 1 para su consulta. En el primer trabajo analizamos 100 pacientes de la cohorte, y evaluamos la presencia de inflamación retiniana en forma de PR o EMM. Cinco pacientes presentaban PR y 2 EMM, la retina era normal en los restantes 93. Cuatro de los pacientes con PR tenían antecedente de NOA (2 en el ojo afecto por la PR y 2 en el contralateral). Los dos pacientes con EMM tenían antecedente de NOA (uno en el mismo ojo del edema y el otro en ambos). Ningún paciente había tenido uveítis en el pasado. Las características descriptivas de ambos grupos están resumidas en la siguiente tabla.

	Pacientes con inflamación retiniana (7)	Pacientes sin inflamación retiniana (93)
Sexo (% mujeres)	71,4%	68,8%
Edad (media en años)	41,80 +/- 5,86	41,32 +/- 9,78
Duración EM (media en años)	15,94 +/- 11,5	8,51 +/- 7,37
Tratamiento (% DMT)	85,7%	76,3%

Tabla 2. Descriptiva pacientes con/sin inflamación retiniana

Las diferencias entre los pacientes con y sin inflamación retiniana primaria resultaron atribuibles fundamentalmente al grupo de las PR. Como tan solo fueron identificados 2 casos de pacientes con EMM, la potencia del estudio resultaba insuficiente para evaluar la presencia de EMM como biomarcador de la severidad de la EM así que realizamos el análisis multivariante comparando los pacientes con PR con aquellos sin inflamación retiniana. En la siguiente tabla se encuentran resumidas las comparaciones de las medias ajustadas de los marcadores de severidad clínicos y de imagen entre pacientes con PR y sin inflamación retiniana.

	Pacientes con PR (5)			Pacientes sin inflamación retiniana (93)	
	<i>Media</i>	<i>IC al 95%</i>	<i>p</i>	<i>Media</i>	<i>IC al 95%</i>
EDSS	2,38	1,44–3,32	0,285	1,87	1,61–2,12
*Cambio EDSS	0,34	-0,08 a -0,75	0,439	0,17	0,05–0,29
Vol. lesional T1 cm³	19,0	9,3–28,8	0,038	8,6	6,0–11,3
Vol. Parénquima cerebral T1 cm³	1481	1410–1552	0,059	1550	1530–1569
Vol. sustancia gris T1 cm³	772	733–811	0,085	806	796–817
Espesor CFNR μm	79,2	68,2–90,2	0,018	92,6	89,6–95,5
Vol. macular mm³	8,43	8,07–8,80	0,563	8,55	8,45–8,64

Tabla 3. Comparativa de marcadores de severidad entre pacientes con y sin periflebitis retiniana

* El cambio en el EDSS se estudió a 1 año incluyéndose 80 pacientes de la cohorte

Como se observa en los datos de la tabla anterior, los pacientes con EM y PR presentaban una tendencia a una mayor discapacidad (EDSS más alto) en el momento basal, y una mayor progresión de la discapacidad después de 12 meses, aunque estos resultados no resultaron significativos. Los pacientes con PR tenían un mayor volumen de carga lesional ($p=0,038$) que los pacientes sin inflamación retiniana primaria. Con asociaciones marginalmente significativas, los pacientes con PR presentaron un menor volumen de parénquima cerebral total ($p=0,059$) y menor volumen de sustancia gris ($p=0,085$); este último parámetro es el que mejor se correlaciona con el grado de discapacidad (respecto a otros volúmenes cerebrales) en pacientes con EM. Por último, los pacientes con PR tenían un espesor de la CFNRp significativamente menor así como un volumen macular menor (no significativo), ambos medidos por OCT, que los pacientes sin inflamación retiniana primaria.

(II) La afectación de la visión cromática se asocia con la severidad de la EM

El artículo completo publicado (125) correspondiente al segundo estudio se encuentra en el anexo 2 para su consulta. En este segundo trabajo analizamos 108 pacientes de la cohorte.

En primer lugar se analizó la afectación de la visión cromática en pacientes sin y con antecedentes de NOA. De los 108 pacientes, 34 mostraban alteración de la visión cromática. Dos hombres habían sido diagnosticados de discromatopsia congénita por lo que no se incluyeron en el análisis. De los 32 pacientes resultantes para el análisis, 16 habían sufrido NOA, uno de ellos bilateral (17 ojos). De los 16 pacientes sin antecedente de NOA y con afectación de la visión cromática, 10 (10 ojos) tenían discromatopsia unilateral, y 6 (12 ojos) tenían discromatopsia bilateral. Cinco pacientes (5 ojos) con antecedente de NOA tenían además discromatopsia en el ojo contralateral. El siguiente diagrama resume estos hallazgos descriptivos para una mejor comprensión.

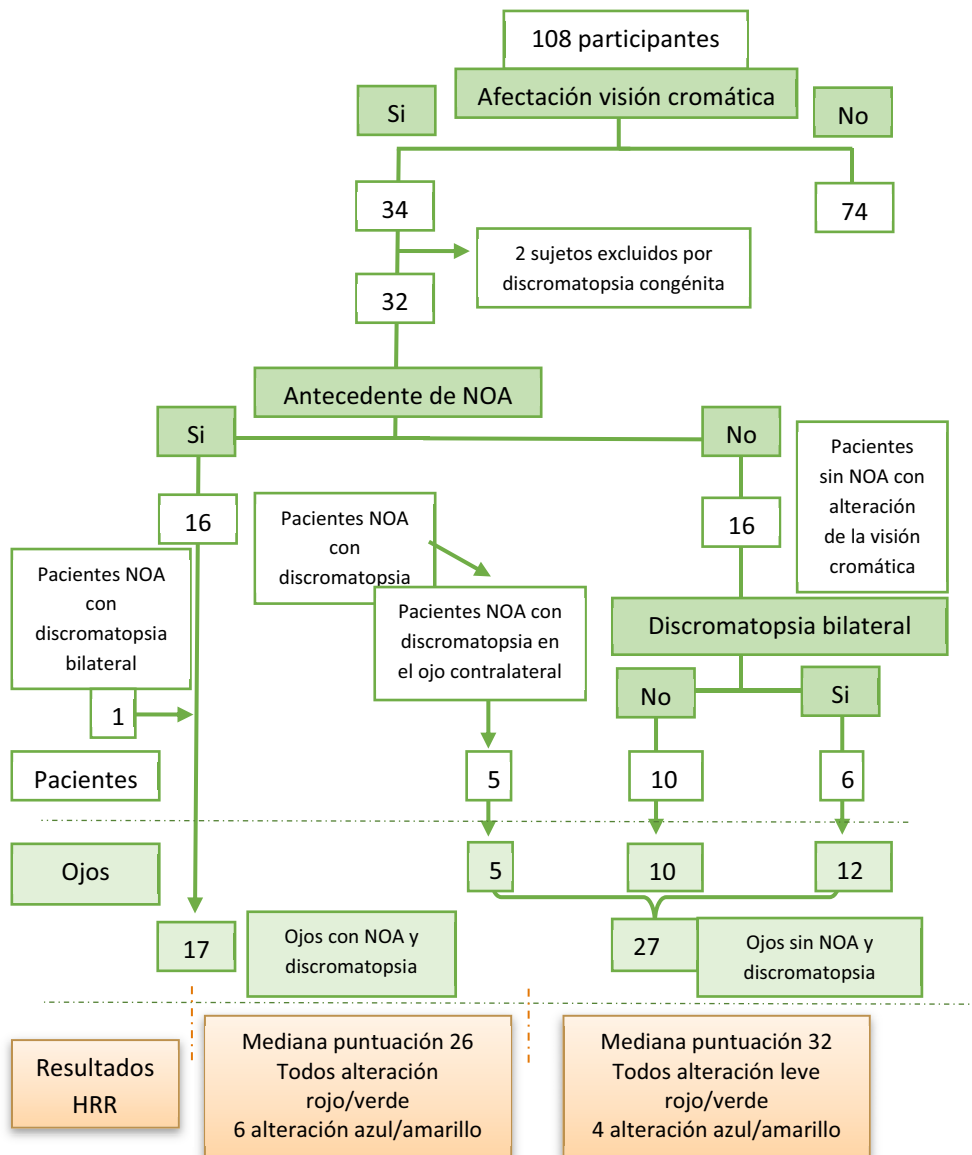


Ilustración 12. Diagrama de distribución de ojos con/sin NOA respecto a las alteraciones de la visión cromática

Asociación entre severidad de la enfermedad y discromatopsia basal en pacientes sin NOA

Se evaluó la alteración de la visión cromática, la discapacidad clínica, y los marcadores de daño neuro-axonal en RM y en OCT.

Dividimos a los pacientes en dos grupos, según la visión del color fuera normal o alterada. Se consideró que un paciente tenía discromatopsia si cometía al menos 2 errores en las cartas de cribado en cualquier ojo, excepto en pacientes con antecedentes de NOA, en los que solo se consideró el ojo sin dicho antecedente. Según este criterio, 21 pacientes tenían discromatopsia y 84 tenían visión cromática normal. La siguiente tabla resume las características basales de este grupo de pacientes, así como la significación estadística encontrada al comparar las medias ajustadas.

	Discromatopsia (n=21)	Visión cromática normal (n=84)	Valor p
Mujeres n (%)	15 (71,4)	60 (71,4)	1,000
Edad (años)	46,25 +/- 8,17	40,65 +/- 9,53	0,015
EM RR n (%)	18 (86)	76 (90)	0,277
Duración EM (años)	12,7 +/- 9,5	8,2 +/- 7,0	0,015
Tratamiento	18 (86)	65 (77)	0,376
TAB	0,41 +/- 0,41	0,33 +/- 0,41	0,428
*Vol. les Gad+ mm ³	65,47 +/- 300,02	114,37 +/- 411,53	0,120
ETDRS (0 – 70)	54 +/- 4	55 +/- 10	0,670
Sloan 2,5% (0 – 70)	20 +/- 12	24 +/- 10	0,167
Sloan 1,25% (0 – 70)	10 +/- 10	13 +/- 10	0,110

Tabla 4. Descriptiva basal de pacientes con / sin afectación de la visión cromática

*Volumen de lesiones realizadas con contraste Gadolinio

Como se observa en estos resultados, los pacientes con discromatopsia eran mayores y con una duración de la enfermedad más larga que los pacientes con visión cromática normal. La AVBC 2,5% y 1,25% estaba más afectada en los pacientes con discromatopsia que en aquellos con visión cromática normal, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Se usaron modelos lineales generales ajustados por edad, sexo, duración de la enfermedad y tratamiento con DMT (variables que podrían afectar o explicar la discapacidad), para comparar con las medias ajustadas de las variables de discapacidad clínica (EDSS, MSFC, BRB-N) y con los

marcadores subrogados de daño axonal de RM cerebral y OCT, entre ambos grupos. Los resultados de este análisis están resumidos en la siguiente tabla, junto con la significación obtenida al comparar las diferencias ajustadas.

	Discromatopsia (21)			Visión color normal (84)	
	Media	IC al 95%	p	Media	IC al 95%
EDSS	2,14	1,58 – 2,69	0,379	1,88	1,59 – 2,18
MSFC	0,01	-0,22 a 0,24	0,035	0,26	0,13 – 0,38
BRB-N (global)	-0,14	-0,51 a 0,22	0,282	0,06	-0,14 a 0,25
BRB-N (función ejecutiva)	-0,34	-0,80 a -0,08	0,016	0,19	-0,04 a 0,42
Vol. parénquima cerebral cm ³	1502,72	1463,80 – 1541,63	0,009	1555,64	1535,24 – 1576,04
Vol. sustancia gris cm ³	783,58	761,55 – 805,61	0,029	808,57	797,02 – 820,12
Vol. sustancia blanca cm ³	723,62	699,44 – 747,79	0,069	746,54	734,07 – 759,02
Vol. lesional cm ³	9,83	4,44 – 15,22	0,310	8,27	5,44 – 11,10
Grosor CFNRp μm	85,73	80,12 – 91,34	0,003	94,46	91,47 – 97,45
Vol. macular mm ³	8,39	8,20 – 8,57	0,025	8,60	8,50 – 8,69

Tabla 5. Comparativa basal de marcadores de severidad entre pacientes con / sin alteraciones de la visión cromática ajustados por edad, sexo, duración de la EM y tratamientos

Como se observa, los pacientes con discromatopsia en ojos sin antecedente de NOA sufrían una mayor discapacidad que aquellos con visión cromática normal; esto fue reflejado en unas puntuaciones significativamente menores en el MSFC, y en el componente de la función ejecutiva del BRB-N. Estos sujetos también mostraban unos valores significativamente menores en los volúmenes normalizados del parénquima cerebral, sustancia gris y sustancia blanca. También resultó significativamente menor el grosor de la CFNRp, y el volumen macular en estos sujetos.

Asociación de la severidad de la enfermedad con discromatopsia incidente tras 1 año de seguimiento

De los 84 pacientes con visión cromática normal en el momento basal, 77 fueron incluidos en el análisis de seguimiento a 1 año. De éstos, 10 desarrollaron discromatopsia tras el primer año, en ausencia de clínica de NOA. Las diferencias entre estos 2 grupos de pacientes en relación a la variación de los marcadores clínicos, de neuro-imagen y de OCT están resumidas en la siguiente tabla.

	Discromatopsia incidente (10)			Visión color normal (67)	
	Media	IC al 95%	p	Media	IC al 95%
Aumento en EDSS	0,70	0,40 – 1,00	0,001	0,18	0,05 – 0,31
Descenso en MSFC	0,01	-0,18 a 0,20	0,278	-0,10	-0,18 a - 0,1
Descenso en vol. parénquima cerebral cm³	18,13	4,16 – 31,10	0,843	11,57	5,77 – 17,36
Descenso en vol. de sustancia gris cm³	22,47	9,73 – 35,22	0,060	10,57	5,29 – 15,86
Descenso en vol. de sustancia blanca cm³	-4,34	-17,73 a 9,03	0,608	0,90	-4,55 a 6,54
Aumento en vol. lesional cm³	1,07	-0,94 a 2,23	0,962	1,05	0,56 – 1,53
Descenso en grosor CFNR μm	0,40	-0,63 a 1,41	0,880	0,47	0,03 – 0,92
Descenso en vol. macular mm³	0,04	-0,07 a 0,15	0,340	-0,01	-0,05 a 0,33

Tabla 6. Comparativa de la variación de variables clínicas, de imagen y OCT entre pacientes con / sin discromatopsia incidente

El grupo de pacientes con discromatopsia incidente experimentaron un incremento significativamente mayor en el EDSS comparando con los pacientes que permanecían con visión cromática normal. No se encontraron diferencias en el valor del MSFC como variable continua después de 1 año de seguimiento entre los dos grupos. Sin embargo, los pacientes con discromatopsia incidente mostraron un mayor riesgo de progresión de la discapacidad medida por MSFC-20 (odds ratio – OR= 5,4 IC 95%: 1,20 – 24,09; p= 0,028). Los pacientes con discromatopsia incidente mostraron también un decremento mayor en los volúmenes cerebrales, aunque estas diferencias no resultaron significativas; las diferencias en

este sentido que estuvieron más cerca de la significación determinada por $p < 0,05$ fueron las de la sustancia gris.

La frecuencia de brotes durante el seguimiento en ambos grupos resultó similar (20% en el grupo de discromatopsia incidente y 18% en el grupo de visión cromática normal).

Valor predictivo de la evaluación de la visión cromática para la severidad de la EM y la progresión del daño axonal tras un año de seguimiento

Finalmente, comparamos el peso relativo de la presencia de discromatopsia incidente con el peso de los cambios en los marcadores de imagen de pérdida axonal tras un año de seguimiento, en la predicción de progresión en la severidad de la EM (cambio del EDSS), usando los coeficientes Beta estandarizados del modelo de regresión multivariante. Los coeficientes β son directamente comparables entre sí, indican la cantidad de cambio que se producirá en la variable dependiente (en nuestro caso el EDSS), por cada unidad de cambio en la variable independiente a estudio (manteniendo constantes el resto de variables independientes). Estos coeficientes ofrecen una información muy útil sobre el peso o importancia relativa de cada variable independiente. Una variable tiene tanto más peso cuanto mayor sea su coeficiente de correlación estandarizado. Los coeficientes β estandarizados para la predicción de la progresión del EDSS fueron $\beta = 0,331$ y $\beta = 0,360$ para la presencia de discromatopsia incidente, comparados con los del cambio en el volumen de parénquima cerebral y de sustancia gris normalizados, de $B = 0,121$ y $B = 0,169$, respectivamente. Los coeficientes β estandarizados

para la predicción de la progresión medida por EDSS fueron $\beta = 0,265$ para el cambio del volumen de lesiones y $\beta = 0,343$ para la discromatopsia incidente. Los cambios en el volumen de sustancia blanca normalizada, CFNRp y volumen macular fueron claramente menos predictivos del valor de EDSS tras un año que la presencia de discromatopsia incidente. De acuerdo con estos hallazgos, los cambios en el test HRR durante el primer año en pacientes con EM y los datos obtenidos mediante RM, pueden aportar una información similar sobre la progresión del EDSS tras un año.

Además, evaluamos si el análisis del HRR podía aportar información adicional para predecir el daño axonal, más allá de la obtenida en la práctica clínica. Para ello, realizamos otro modelo de análisis multivariante para evaluar si la discromatopsia permanecía estadísticamente significativa asociada con los marcadores de RM de pérdida axonal (volumen de parénquima cerebral y de sustancia gris normalizados) después de incluir la puntuación del MSFC como co-variable. La discromatopsia basal se asoció con el volumen del parénquima cerebral ($p = 0,031$) y mostró una tendencia a la asociación con el valor del volumen de sustancia gris ($p = 0,070$). La atrofia de la sustancia gris fue estadísticamente superior en pacientes con discromatopsia incidente comparando con aquellos que mantuvieron una visión cromática normal tras ajustar por el MSFC-20.

(III) Afectación del Campo Visual en EM

El artículo de los defectos del CV en los pacientes de la cohorte está en fase de redacción. Incluimos 107 pacientes de la cohorte, de los que disponíamos de datos del CV de AO y del antecedente de NOA. En el siguiente diagrama se representa la distribución de pacientes en función del CV y del antecedente de NOA. De los 107 pacientes con EM, 79 (73,8%) tenían alteración de los CV y 28 (26,2%) mostraban un CV normal.

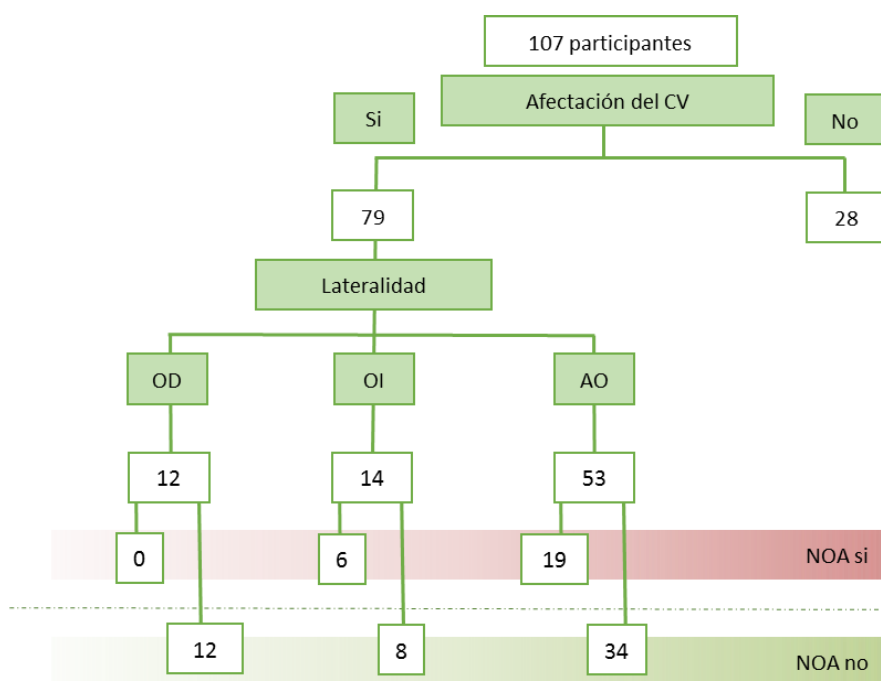


Ilustración 13. Diagrama de distribución de pacientes según CV y antecedente de NOA

En primer lugar, realizamos la estadística descriptiva de las visitas basales, especialmente para identificar aquellos casos con antecedente de NOA, y excluirlos en los análisis posteriores, dado que uno de los objetivos es establecer el valor pronóstico de las alteraciones del CV en la EM, excluyendo el factor que la NOA ejerce sobre cualquier variable oftalmológica. El ONTT ha descrito de forma extensa el efecto de la NOA en los CV y nuestro objetivo era evaluar los CV en la afectación crónica de la vía visual de la EM. De los 107 pacientes, uno tenía historia de NOA bilateral, por lo que fue excluido del análisis. El resto de los cálculos se realizaron con los restantes 106 pacientes. En las siguientes tablas y diagramas se muestra un resumen de las características de estos pacientes en relación a las características del CV y a los antecedentes del NOA.

	CV normal	CV patológico*
	(n=28)	(n=79)
No-NOA n (%)	15 (53,6)	54 (68,3)
NOA en OD n (%)	10 (35,7)	8 (10,1)
NOA en OI n (%)	3 (10,7)	16 (20,2)
NOA bilateral n (%)	0	1 (1,3)

Tabla 7. Descriptiva basal de pacientes según CV y antecedente de NOA

* Se incluyen pacientes con CV alterado en uno o ambos ojos

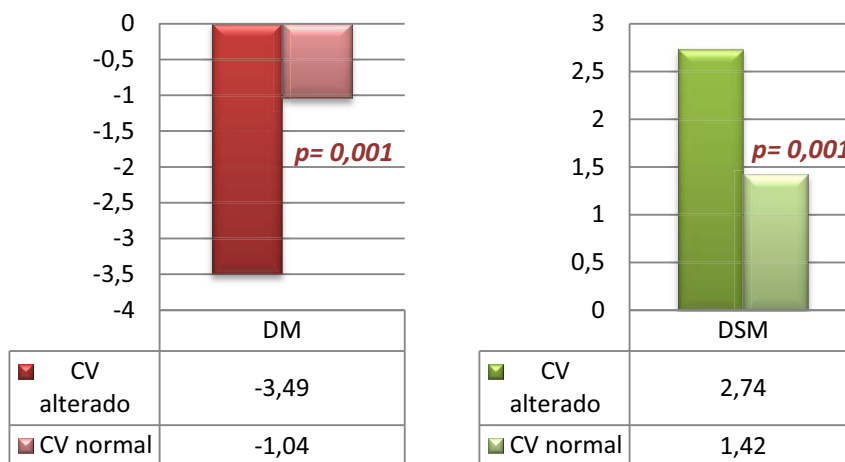


Ilustración 14. Representación comparativa del DM y la DSM (medias) entre pacientes con y sin alteración del CV a nivel basal

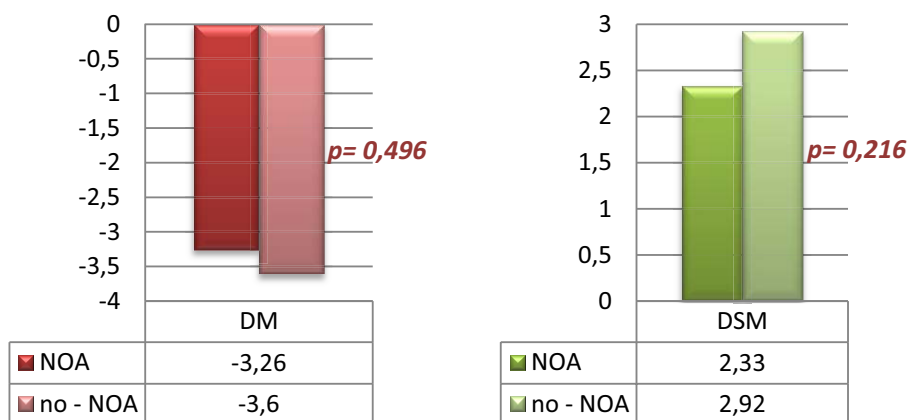


Ilustración 15. Representación comparativa del DM y la DSM (medias) entre pacientes con y sin antecedente de NOA.

Asociación entre severidad de la enfermedad y alteración del CV basal excluyendo el factor NOA

Se evaluó la alteración del CV, la discapacidad clínica, y los marcadores de daño neuro-axonal en RM y en OCT.

Dividimos a los pacientes en dos grupos, según el CV fuera normal o patológico. La clasificación de CV normal y patológico se encuentra detallada en la sección de métodos. Según estos criterios, y como se observa en la tabla anterior, 28 pacientes tenían el CV normal en ambos ojos, y 79 tenían al menos un ojo con CV alterado (aunque uno de estos pacientes fue excluido de este análisis por haber padecido NOA bilateral en el pasado, quedando la cifra final en 78). Los ojos con antecedente de NOA fueron excluidos de los análisis posteriores como se ha comentado anteriormente. En los 88 CV alterados (de 54 pacientes) sin antecedente de NOA, la distribución de los tipos de defectos fue como sigue:

	Afectación OD (12 pacientes)	Afectación OI (8 pacientes)	Afectación AO (34 pacientes)		Total
			OD	OI	
CV difuso	5	2	15	11	33 (37,5%)
CV no difuso	5	6	12	12	35 (39,8%)
CV mixto	2	0	7	11	20 (22,7%)
Total	12	8	34	34	88 (100%)

Tabla 8. Distribución de CV según el tipo de defecto.

La siguiente tabla resume las características basales de los pacientes, según sexo, edad, tipo de EM, duración de la enfermedad, tratamiento con DMT, tasa de brotes de los últimos 2 años, volumen de lesiones en SNC, AVAC, AVBC, y visión cromática, así como la significación estadística encontrada.

	CV patológico (n=78)	CV normal (n=28)	Valor p
Mujeres n (%)	57 (73,1)	17 (60,7)	0,238
Edad (años)	41,47 +/- 9,37	42,49 +/- 9,10	0,621
EM RR n (%)	60 (76,92)	21 (75)	0,802
Duración EM (años)	9,55 +/- 7,73	6,55 +/- 5,03	0,059
Tratamiento	62 (79,49)	20 (71,43)	0,433
TAB	0,36 +/- 0,42	0,30 +/- 0,37	0,519
*Vol. les Gad+ mm ³	108,55 +/- 427,47	90,55 +/- 278,29	0,839
ETDRS (0 – 70)	56 +/- 4	57 +/- 4	0,482
Sloan 2.5% (0 – 70)	24 +/- 10	29 +/- 8	0,030
Sloan 1.25% (0 – 70)	12 +/- 10	18 +/- 8	0,003
HRR	35 +/- 2	35 +/- 3	0,945

Tabla 9. Descriptiva basal pacientes con / sin afectación del CV

* Volumen de lesiones realizadas con contraste Gadolinio

Como se deduce de los datos anteriores, existe asociación entre la afectación del CV y la visión del contraste, esta asociación es estadísticamente significativa tanto para los optotipos de Sloan de 2,5% como para los de 1,25%. A pesar de no encontrarse otras asociaciones estadísticamente significativas, también se observa una clara tendencia a una mayor duración de la enfermedad en pacientes con CV alterado, comparado con los que tenían CV normal ($p=0,059$).

Para comparar la afectación del CV con la discapacidad clínica (EDSS, MSFC, BRB-N) y con los marcadores subrogados de daño axonal de RM cerebral, OCT y función visual (HRR) se usaron modelos lineales generales ajustados por edad, sexo, duración de la enfermedad y tratamiento (variables que podrían afectar a la discapacidad). Los resultados de este análisis están resumidos en la siguiente tabla, junto con la significación obtenida al comparar las diferencias ajustadas.

	CV patológico (n=78)			CV normal (n=28)	
	Media	IC al 95%	p	Media	IC al 95%
EDSS	1,98	1,66 – 2,30	0,103	1,63	1,18 – 2,07
MSFC	0,17	0,03 – 0,32	0,107	0,36	0,17 – 0,55
BRB-N (global)	-0,22	-0,41 a -0,02	0,147	0,03	-0,24 a 0,30
BRB-N (ejecución)	-0,09	-0,31 a 0,12	0,027	0,28	-0,02 a 0,58
Vol. parénquima cerebral cm ³	1532,33	1509,17 – 1555,49	0,023	1579,34	1548,45 – 1610,24
Vol. sustancia gris cm ³	796,79	783,54 – 810,04	0,051	819,19	801,52 – 836,86
Vol. sustancia blanca cm ³	736,32	722,26 – 750,38	0,002	759,56	740,81 – 778,31
Vol. lesional cm ³	9,36	-1,90 a 20,63	0,838	4,49	-11,55 a 20,52
Vol. lesional RO	1551,21	1032,46 – 2069,97	0,012	590,98	-100,95 a 1282,9
Grosor CFNR μm	65,48	62,19 – 68,76	0,039	69,86	65,35 – 74,38
Vol. macular mm ³	8,57	8,46 – 8,68	0,879	8,53	8,37 – 8,68
HRR	34,85	34,16 – 35,54	0,963	34,84	33,9 – 35,78

Tabla 10. Comparativa basal de marcadores de severidad entre pacientes con / sin alteraciones del CV ajustados por edad, sexo, duración de la EM y tratamientos

Los resultados anteriores muestran que los pacientes con CV alterado tienen una mayor alteración en los diferentes marcadores de severidad de la enfermedad tanto clínicos (EDSS, MSFC y BRB-N), como de imagen (RM y OCT). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el caso de la función ejecutiva del BRB-N ($p=0,027$), el volumen de parénquima cerebral normalizado ($p=0,023$), el volumen de lesiones en las

radiaciones ópticas ($p=0,012$), el volumen de sustancia blanca ($p=0,002$) y el grosor de la CFNRp (0,039).

Para profundizar en el estudio de las alteraciones del CV con respecto a los cambios en la OCT, se relacionaron los datos del CV con los de los distintos sectores de la CFNRp. Igualmente, ya que recientemente se ha relacionado el adelgazamiento del complejo CCG - CPI con la neurodegeneración a nivel central, estudiamos si la afectación del CV se relacionaba concretamente con el grosor de estas capas. Para estos análisis y de forma análoga a los anteriores, se usaron modelos de regresión lineal. En la siguiente tabla se muestran los resultados de estos sub-análisis:

	CV alterado (n=78)			CV normal (n=28)	
	Media	IC al 95%	p	Media	IC al 95%
CFNRp global	92,73	89,3 – 96,17	0,108	96,16	91,44 – 100,89
CFNRp nasal	71,26	66,72 – 75,81	0,388	73,16	66,9 – 79,42
CFNRp superior	113,17	108,72 – 117,63	0,566	114,67	108,54 – 120,8
CFNRp inferior	120,61	115,01 – 126,24	0,138	126,16	118,43 – 133,89
CFNRp temporal	65,48	62,2 – 68,76	0,039	69,86	65,35 – 74,38
CFNRp HPM	51,63	48,87 – 54,4	0,106	54,27	50,46 – 58,08
CCG	1,03	1 – 1,06	0,079	1,07	1,02 – 1,11
CPI	0,85	0,83 – 0,88	0,074	0,88	0,84 – 0,91

Tabla 11. Comparativa basal de sectores de la CFNRp, y segmentación del OCT (CCG y CPI) entre pacientes con / sin alteraciones del CV ajustados por edad, sexo, duración de la EM y tratamientos

Estos datos indican que los pacientes con alteraciones del CV, tienen un grosor de la CFNRp menor que los pacientes con CV normal, siendo esta asociación estadísticamente significativa en el cuadrante temporal de dicha capa, que es la región más afectada en la EM (67,99,132,133). Así mismo, existe una clara asociación, cercana a la significación estadística, entre los grosores de las capas segmentadas de células ganglionares ($p=0,079$) y la plexiforme interna ($p=0,074$), y la afectación del CV.

También analizamos la relación entre el grosor de estas capas segmentadas (CCG y CPI) en función del tipo de defecto del CV. En este sentido, encontramos una tendencia, que no resultó significativa ($p=0,099$) entre el grosor de la CCG y los tipos de defecto en ojos derechos, correspondiendo los grosores más bajos a los CV con defecto no difuso, seguido del tipo mixto, el difuso, y por último los CV normales. Respecto al grosor de la CPI en ojos derechos no encontramos relación ($p=0,160$). En ojos izquierdos, la relación entre el grosor de la CCG y la CPI y los tipos de defecto si resultó significativa ($p=0,001$ para ambos casos), los defectos de tipo mixto tenían los grosores más bajos, seguidos de los difusos, los no difusos, y los CV normales.

Análisis longitudinal de los datos del CV

Analizamos si existía cambio en los resultados del CV de la visita basal a la de un año de seguimiento (año 1). Los ojos que sufrieron episodios de NOA durante este primer año de seguimiento ($n=2$) fueron excluidos de los análisis posteriores dado que el objetivo era estudiar el daño progresivo de la vía visual.

En primer lugar comparamos los valores numéricos del DM y la DSM para establecer diferencias significativas. Evaluamos 103 pacientes con datos del CV en la visita basal y la de un año de seguimiento. Se usaron las medias de las medidas de ambos ojos. El DM disminuyó (empeoró) con el tiempo aunque las diferencias no fueron significativas (media= -0,10; IC 95%: -0,43 a 0,24; $p=0,564$). La evolución de la DSM también fue una disminución no significativa (media= -0,10; IC 95%: -0,27 a 0,07; $p=0,233$).

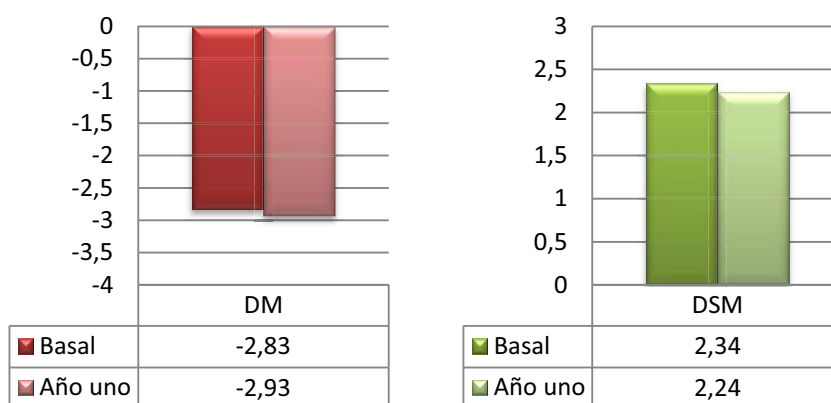


Ilustración 16. Representación del cambio del DM y la DSM (medias) en ojos sin NOA en el primer año de seguimiento.

En segundo lugar definimos la evolución de los CV entre ambas visitas desde un punto de vista cualitativo (normal – patológico). Este punto tiene como utilidad, además de estudiar la evolución del CV en estos pacientes, la validación de nuestra clasificación de CV, ya que como se ha comentado anteriormente este es un tema de frecuente controversia. La siguiente tabla muestra un resumen de estos datos:

	CV basal normal n (%)	CV basal patológico n (%)
CV año 1 normal n (%)	13 (52)	6 (8)
CV año 1 patológico n (%)	12 (48)	66 (92)

Tabla 12. Evolución cualitativa de los CV en un año

Se observa como el 48% de los pacientes que no tenían alteraciones del CV en la visita basal, al año de seguimiento tenían al menos un ojo alterado. Así mismo, un 8% de los pacientes definidos basalmente como patológicos, al año de seguimiento resultaron normales. No encontramos diferencias en cuanto a cambios del tipo de defecto durante el primer año de seguimiento.

Por último analizamos la posible relación entre los cambios cualitativos del CV, con el resto de variables clínicas (EDSS, Δ EDSS, MSFC, BRB), de RM y de OCT al año 1 mediante un análisis ANOVA para datos emparejados. Con este análisis se buscaba una posible relación entre la aparición de alteraciones campimétricas incidentes y la evolución en alguno de los demás parámetros tanto clínicos, como de RM y de OCT. Los resultados no resultaron significativos para ninguna variable clínica ni de OCT, pero sí se encontraron diferencias en algunos de los datos de RM como se muestra en la siguiente tabla:

	Cambio en el CV (n)	Diferencia de medias +/- ds	IC al 95%	p
Vol. sustancia blanca cm³	normal a normal (13)	-2311,31 +/- 16674,96	-12387,89 a 7765,27	0,02
	normal a patológico (12)	107,65 +/- 10420,28	-6513,08 a 6728,39	
	patológico a normal (5)	21483,20 +/- 26242,65	-11101,35 a 54067,74	
	patológico a patológico (59)	-4800,09 +/- 17795,53	-9437,63 a - 162,55	
	total (89)	-2298,25 +/- 18128,26	-6117,01 a 1520,51	
Vol. parénquima cerebral cm³	normal a normal (13)	-12355,96 +/- 20102,11	-24503,54 a - 208,38	0,064
	normal a patológico (12)	-7616,80 +/- 17954,70	-19024,68 a 3791,07	
	patológico a normal (5)	-7782,77 +/- 11691,36	-22299,51 a 6733,98	
	patológico a patológico (60)	-10625,71 +/- 18804,89	-15483,53 a - 5767,89	
	total (90)	-10316,51 +/- 18355	-14160,92 a - 6472,09	

Tabla 13. Asociación entre alteración incidente del CV en un año y volúmenes cerebrales en RM

Como puede observarse en estos resultados, los pacientes en los que no hubo cambio en el CV (normal - normal o patológico - patológico) sufrieron una disminución en el volumen de sustancia blanca, más marcado en los que tenían el CV patológico desde el comienzo. Los pacientes que tuvieron cambio en el CV experimentaron un aumento en el volumen de sustancia blanca, más discreto en los que pasaron de normal a patológico ($107,65 \pm 10420,28$) y muy acusado en aquellos que pasaron de patológico a normal ($21483,20 \pm 26242,65$). Respecto a los volúmenes de parénquima cerebral normalizado, a pesar de que no se alcanzó significación estadística, se observa una clara tendencia en todos los grupos, que experimentaron una disminución del mismo. Este cambio resultó más acusado en aquellos en los que el CV permaneció estable, independientemente de su estado (normal o patológico) que en los grupos de cambio en el CV.

DISCUSIÓN

(I) La presencia de PR se asocia con la severidad de la EM

La PR se había asociado previamente con la actividad de la EM (23). Estudios previos han mostrado que los pacientes con mayor actividad de su enfermedad desarrollaban mayor discapacidad y atrofia cerebral (134). Los resultados obtenidos en nuestro trabajo apoyan el concepto de que la inflamación retiniana primaria en los pacientes con EM, ocurre de forma paralela al resto de procesos inflamatorios del SNC, que contribuyen en última instancia al daño cerebral y a la discapacidad. Basándonos en este estudio, podemos considerar la inflamación retiniana primaria (PR) como parte de la actividad inflamatoria global del SNC.

Desde el punto de vista clínico, la presencia de PR observadas en el fondo de ojo puede ser un biomarcador de la actividad de la enfermedad medible de forma objetiva. En la valoración de DMT, la presencia de PR podría indicar la necesidad de cambiar a un fármaco con mayor efectividad, incluso asumiendo un mayor número de efectos adversos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, las PR son un buen modelo para mejorar nuestros conocimientos sobre los mecanismos subyacentes a los procesos inflamatorios inmuno-mediados ligados a la EM, ya que existen muchas similitudes entre las PR y las lesiones inflamatorias halladas en el SNC de estos pacientes, incluso siendo consideradas por algunos autores a lesiones equivalentes a nivel retiniano a las encontradas a nivel perivenular en el SNC de los pacientes con EM (21).

Respecto al EMM, y a pesar de no haber sido usado en el análisis multivariante con el resto de marcadores, cabe destacar que se observó en 2 pacientes que habían tenido antecedente de NOA. A pesar de que el escaso número de pacientes impide obtener resultados, este hecho está en concordancia con lo descrito recientemente respecto al EMM, el cual podría ser secundario a la degeneración retiniana tras un episodio de NOA (52,53).

Este primer estudio presenta varias limitaciones que merecen ser comentadas. Para empezar, la prevalencia de PR y EMM en nuestra cohorte es menor que lo publicado anteriormente (23,48). Esto podría deberse a que la mayoría de nuestros pacientes estaba tratado con DMT, lo que podría influir de manera favorable limitando la aparición de estas lesiones inflamatorias retinianas. Este hecho ha podido influir en la potencia estadística para detectar ciertas asociaciones. El seguimiento se limitó a 87 pacientes durante un año. Finalmente, en nuestra cohorte no usamos la exploración mediante angiografía con fluoresceína para detectar las PR, aunque ya se había descrito previamente que esta técnica no influye en la capacidad para detectar dichas lesiones (23).

(II) La afectación de la visión cromática se asocia con la severidad de la EM

El principal hallazgo de este estudio fue que la afectación de la visión cromática en ojos de pacientes con EM que no habían sufrido NOA, se asocia con un aumento en la discapacidad, y con los marcadores de imagen y OCT de daño axonal. Además, detectamos un mayor aumento en la discapacidad en aquellos pacientes que sufrieron discromatopsia incidente tras un año de seguimiento, en ausencia de NOA, como muestran los cambios en el EDSS y el MSFC-20, y una tendencia hacia una mayor atrofia de la sustancia gris. Todas las diferencias encontradas fueron independientes de otros factores potencialmente confusores como la edad, el sexo, la duración de la enfermedad o el uso de *DMT*. Además, la actividad inflamatoria de la enfermedad (brotes y lesiones realizadas con gadolinio) no difirió entre el grupo de discromatopsia incidente y el de visión cromática normal tras un año. Así pues, estos resultados del análisis longitudinal sugieren que la afectación de la visión cromática se debe al componente neurodegenerativo de la enfermedad y no tanto al proceso inflamatorio. Por lo tanto, la exploración de la visión cromática mediante HRR puede aportar información importante en la predicción de la progresión de discapacidad (EDSS) a corto plazo, incluso más aún que la información aportada por los estudios de RM. Además, los test HRR son más fáciles y rápidos de realizar, y los resultados no requieren un procesamiento posterior. Por estos motivos, el HRR puede ser una herramienta útil en la práctica clínica

habitual para predecir discapacidad. Basándonos en estos resultados, nuestro grupo propone que el estudio de la visión cromática mediante HRR se incluya como un marcador de severidad de la enfermedad en estudios prospectivos y ensayos clínicos, así como en la exploración clínica de estos pacientes, con el fin de ayudar en la toma de decisiones referentes al uso de terapias inmuno-moduladoras.

Las bases fisiopatológicas de la afectación de la visión cromática continúan siendo desconocidas. Nuestros resultados en este estudio, y observaciones previas realizadas por nuestro grupo (82), sugieren que las causas subyacentes a la alteración de la visión cromática podrían encontrarse en la retina, dada la asociación de estas alteraciones con las encontradas en el OCT (CFNR y volumen macular). Sin embargo, esta afectación retiniana también podría deberse a degeneración retrógrada por episodios de NOA subclínica, o incluso a la degeneración retrógrada por afectación de la vía visual posterior que se observa en estos pacientes. La afectación de la visión cromática en otras degeneraciones primarias de la retina ha sido bien documentada, tanto en retinopatías congénitas (135) como adquiridas (136). Además, la correlación entre la puntuación en el HRR y los valores de los sectores maculares del OCT (externos e internos) encontrados en nuestra cohorte, resultó mayor que la previamente descrita para el sector foveal (82), lo que sugiere una implicación de las CGR centrales en el desarrollo de discromatopsia.

Nuestros resultados indican también que la alteración de la visión cromática se asocia al daño neuro-axonal difuso en la EM, dada su asociación con los marcadores de daño difuso cerebral y retiniano. Un estudio anterior publicó un cambio anual muy bajo en la visión cromática, medida durante 3 años usando el test de Ishihara (137). Esta tasa de cambio tan baja es sugestiva de un proceso degenerativo, que contrasta

con el daño producido por la inflamación en la vía visual anterior, el cual se desarrolla después de 6 meses (100,138). Además, el hecho de que la discromatopsia incidente ocurra en ausencia de NOA apoya el concepto de discromatopsia debida al daño axonal continuo, incluso en fases tempranas de la enfermedad.

No encontramos cambios significativos en las variables clínicas de inflamación, como la tasa de brotes en los dos años previos a la inclusión en el estudio, o el volumen de lesiones realizadas con gadolinio en el momento basal. Y más importante aún, no encontramos diferencias en la actividad inflamatoria tras un año de seguimiento. Esto sugiere que es poco probable que el proceso inflamatorio influya directamente en las diferencias longitudinales de la cohorte respecto a las alteraciones de la visión cromática. Por tanto, nuestros resultados apoyan el concepto de la presencia de daño retiniano crónico que ocurre de forma paralela al daño crónico cerebral en la EM.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño, especialmente el número de sujetos con discromatopsia, y el periodo de seguimiento es de solo un año. Esto podría influir en la potencia para detectar diferencias estadísticas, especialmente en el análisis longitudinal. Además, no hay que olvidar que el test HRR está diseñado como un test de cribado, un análisis adecuado de la severidad de estos defectos requeriría del uso de los test D-15, Farnsworth-Munsell -100 o el anomaloscopio (126). Por esta razón, nosotros usamos el test HRR como prueba cualitativa para clasificar los pacientes en normales o patológicos, y usamos la puntuación obtenida en el HRR con fines descriptivos. Además, nosotros postulamos que los mecanismos subyacentes a la discromatopsia se basan en neuro-

degeneración, pero no podemos excluir completamente la posibilidad de inflamación o desmielinización subclínica del nervio óptico.

Los puntos fuertes de este estudio incluyen el uso del EDSS y las medidas de volumen de sustancia gris, unos de los mejores marcadores de daño axonal (134,139), y que realizamos un modelo multivariante que incluye las variables de confusión.

La identificación de marcadores de neuro-degeneración es esencial para el desarrollo de terapias neuro-protectoras. En este trabajo, mostramos que el test HRR es una herramienta útil para evaluar el riesgo de progresión de la discapacidad en EM, y que puede ser evaluado de forma rápida y sencilla en cualquier consulta de neurología. HRR y RM pueden informar igualmente sobre la predicción de la progresión en el EDSS, al menos a corto plazo.

Estos resultados sugieren que la evaluación de la visión cromática es un marcador de discapacidad prometedor en pacientes con EM.

(III) Afectación del Campo visual en EM

Los datos obtenidos del análisis de CV de nuestra cohorte, muestran que los CV están alterados en ojos de pacientes con EM, independientemente del antecedente de NOA, indicando que identifican el daño crónico de la EM en la vía visual. Además, observamos que los CV patológicos se asocian con una mayor duración de la enfermedad, como reflejo de la progresión del daño axonal de la EM. Se ha descrito mediante estudios de RM y clínicos que una mayor duración de la enfermedad supone una mayor carga de lesiones y daño crónico del SNC, por lo que los CV alterados estarían revelando este daño crónico, incluso en pacientes con formas RR de la enfermedad. Estos pacientes también muestran un mayor deterioro cognitivo, y una mayor alteración en los marcadores de daño axonal en RM y en OCT (menor grosor de la CFNRp). Estos datos, junto con la asociación del CV con el volumen de lesiones en las radiaciones ópticas, sugieren que la afectación del CV es secundaria a la neuro-degeneración difusa de la vía visual, y no solo al daño inflamatorio focal secundario a los episodios de NOA.

Al estudiar en detalle la asociación con las medidas de grosor retiniano, encontramos una asociación más significativa con el adelgazamiento del cuadrante temporal de la CFNRp. El cuadrante temporal incluye el haz papilo-macular, que incluye los axones de pequeño calibre y que son más susceptibles al daño de la EM. Además, como demostraron Horton y Hoyt hace más de 20 años, más del 50% del cortex visual está dedicado a los 10° centrales del CV (140), esta representación se mantiene en las radiaciones ópticas, y a nivel retiniano, ya que las fibras temporales son las que se

encargan de esa zona central del CV (132). Estos datos explican la asociación encontrada por otros autores entre las lesiones en RO, el grosor de la CFNR en el cuadrante temporal, y el grosor de la CCG (67,132). Nuestros resultados apoyan esta asociación, ya que encontramos relación del volumen de lesiones en RO, del grosor de la CFNRt y de la CCG con la afectación del CV. En nuestro estudio no encontramos asociación entre la afectación del CV y el volumen macular, lo cual puede ser debido a que es una medida muy grosera y al incluir capas con neuronas poco o nada afectadas en la EM como las bipolares o fotorreceptores, el daño de las neuronas ganglionares afectadas por la EM queda diluido. Sin embargo, al analizar el grosor del complejo CCG - CPI (GCIP) que contiene las neuronas ganglionares, encontramos una asociación *cuasi* significativa con los CV. El grosor de la GCIP ha sido recientemente propuesto como marcador de neuro-degeneración, ya que se ha relacionado con otros marcadores como el volumen de sustancia gris o del núcleo caudado en pacientes con EM sin NOA (110), o con las alteraciones de la función visual y de la calidad de vida en estos pacientes (69). Además, las alteraciones de este complejo también se han asociado recientemente a las alteraciones del CV en pacientes con glaucoma (141,142). El hecho de encontrar asociación entre el adelgazamiento del GCIP en ausencia de un menor volumen macular en pacientes con CV alterado, podría indicar también la presencia de mecanismos compensatorios de la retina, en los que el aumento de unas capas compensara la pérdida de otras. Por ejemplo, se ha propuesto que las células de Müller actúan como columnas que mantienen la estructura de la retina y compensan estos cambios (Prof. A. Klistoner, Universidad de Sidney, comunicación personal). También puede ser debido a la activación de la microglía o astrogliosis compensatoria. Todas las diferencias encontradas fueron independientes

de otros factores potencialmente confusores como la edad, el sexo, la duración de la enfermedad o el uso de fármacos.

En el estudio longitudinal, no encontramos diferencias significativas de los cambios del DM y la DSM en un año. Una posible explicación a este hecho podría ser el tiempo de seguimiento, ya que si la alteración del CV se debe al daño difuso causado por la EM y no a un daño agudo secundario a un evento inflamatorio (NOA), es previsible que los cambios sean lentos, como también lo son en el resto de variables que indican progresión tanto clínica como de neuro-imagen (143). Respecto a la clasificación cualitativa de los CV, si bien es cierto que la mayoría (52%) de los considerados normales en el momento basal, permanecieron normales al año uno, hubo un porcentaje muy elevado de pacientes (48%) que pasaron a clasificarse como patológicos. La clasificación cualitativa de los CV incluye tanto los valores del DM y del DSM como otros criterios de intensidad y agrupación de los defectos, por lo que es más fácil que detecte cambios que los simples valores del DM y el DSM. Hubo 6 pacientes (8%) que pasaron de tener un CV patológico a normal en un año. Este cambio podría deberse a varios factores. Por una parte, a oscilaciones del estado clínico de la enfermedad, que puedan coincidir con la realización del CV y determinar el resultado en casos concretos. En segundo lugar, al conocido efecto aprendizaje del CV, que junto con el grado de variabilidad intrínseca de la prueba, puede hacer que casos límite sean clasificados erróneamente como patológicos cuando en realidad son normales. Por último, a una asociación de varios de estos factores. En nuestro caso, 3 de los 6 pacientes que experimentaron este cambio, tuvieron índices de fiabilidad del CV cercanos a los límites permitidos, por lo que este hecho pudo influir negativamente en su clasificación. El análisis de esta cohorte de pacientes a más largo plazo

permitirá explicar algunas de estas cuestiones en el futuro, ya que el análisis evolutivo de 3 o más CV ofrecerá más validez a los resultados.

Por último, no encontramos asociaciones entre la evolución del CV en un año y el resto de variables clínicas y de OCT. Encontramos asociación entre el volumen de parénquima cerebral normalizado y el volumen de sustancia blanca con los cambios en el CV a un año. Esto podría ser debido a que las alteraciones observadas en los CV son debidas a nuevas lesiones subclínicas en la vía óptica posterior, especialmente en las radiaciones ópticas. No obstante, estos últimos resultados hay que considerarlos preliminares debido al bajo número de pacientes en algunos de los subgrupos (tabla 12). De nuevo, este tipo de asociaciones de carácter evolutivo, en un test como el CV, requerirá de un mayor número de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento para validar estos resultados.

CONCLUSIONES

La presencia de PR en pacientes con EM se asocia con la severidad de la enfermedad. La evidencia de estas lesiones en la retina de un paciente afecto de EM podría ser equivalente a la presencia de lesiones inflamatorias del cerebro y médula espinal. Proponemos que la presencia de PR es un marcador de la actividad inflamatoria de la EM.

La afectación de la visión cromática no relacionada con episodios de NOA en pacientes con EM se asocia con la severidad de la enfermedad. Además, la aparición de discromatopsia incidente se asocia con una peor evolución de la EM al año de seguimiento. Por tanto, las alteraciones de la visión del color en pacientes con EM son marcador de la neuro-degeneración difusa a corto plazo en la EM.

La afectación del CV no relacionado con episodios de NOA en pacientes con EM se asocia con la severidad de la enfermedad. El grado de afectación campimétrica en estos pacientes podría ser otro marcador de la neuro-degeneración asociada a la enfermedad.

La vía visual es un excelente modelo para estudiar los mecanismos patogénicos subyacentes a la inflamación y neuro-degeneración presentes en el SNC de pacientes con EM. El estudio de la vía visual debe formar parte de la evaluación de los pacientes con EM, tanto en la actividad clínica diaria, como en los ensayos clínicos para evaluar nuevas terapias de neuro-protección y neuro-regeneración.

REFERENCIAS

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007;17(2):210–8.
2. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand.* 1979;60(3):189–92.
3. Murray TJ. Robert Carswell: the first illustrator of MS. *Int MS J.* 2009;16(3):98–101.
4. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciél DR, Callegaro D. Historical aspects of multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2002;34(4):379–83.
5. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciél DR CD. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2002;34(4):379–83.
6. No Title [Internet]. Available from: <http://www.iqb.es/neurologia/atlas/em/em23.htm>
7. Federation MSI. Atlas of MS 2013 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
8. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow S a, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013;13:128.
9. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):700–22.
10. Michael Trisolini, Amanda Honeycutt, Joshua Wiener SL. Global Economic Impact of Multiple Sclerosis. 2010 [Internet]. Available from: http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Global_economic_impact_of_MS.pdf
11. Niedziela N, Adamczyk-Sowa M, Pierzchała K. Epidemiology and clinical record of multiple sclerosis in selected countries: a systematic review. *Int J Neurosci.* 2014;124(5):322–30.

12. Muñoz-Culla M, Irizar H, Otaegui D. The genetics of multiple sclerosis: review of current and emerging candidates. *Appl Clin Genet*. 2013;6:63–73.
13. Farinotti M, Vacchi L, Simi S, Di Pietrantonj C, Brait L, Filippini G. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;12:CD004192.
14. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(6):726–32.
15. Bäärnhielm M, Hedström AK, Kockum I, Sundqvist E, Gustafsson SA, Hillert J, et al. Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15. *Eur J Neurol*. 2012;19(7):955–62.
16. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol*. 2014; [epub ahead of print].
17. Toepfner N, Cepok S, Grummel V, Hemmer B. The role of the Epstein-Barr virus receptor CD21 in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2012;242(1-2):47–51.
18. Koch MW, Metz LM, Kovalchuk O. Epigenetic changes in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(1):35–43.
19. Fernandez O, Alvarez-Cermeno JC, Arnal-Garcia C, Arroyo-Gonzalez R, Brieva L, Calles-Hernandez MC, et al. Review of the novelties presented at the 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (I). *Rev Neurol*. 2014;59(6):269–80.
20. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942–55.

21. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen I V, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1591–601.
22. Garcia-Martin E, Pueyo V, Almarcegui C, Martin J, Ara JR, Sancho E, et al. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(11):1577–82.
23. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*. 2007;68(18):1488–94.
24. Tortorella P, Laganà MM, Saresella M, Tavazzi E, Preti MG, Ricci C, et al. Determinants of disability in multiple sclerosis: an immunological and MRI study. *Biomed Res Int*. 2014;875768.
25. Losy J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? *J Neural Transm*. 2013;120(10):1459–62.
26. 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.
27. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67(6):968–72.
28. The Optic Neuritis Study Group. Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis. *Arch Neurol*. 2008;65(6):727–32.
29. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology*. 1997;49(5):1404–13.
30. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–17.

31. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(4 Multiple Sclerosis):922–43.
32. Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. A review of multiple sclerosis (2). Diagnosis and treatment. *Semergen*. 2014;(14):325–6.
33. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H, Kappos L, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol*. 2005;58(6):840–6.
34. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D’Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*. 2008;15(2):123–7.
35. Miller DH, Altmann DR, Chard DT. Advances in imaging to support the development of novel therapies for multiple sclerosis. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):621–34.
36. Keyhanian K, Davoudi V, Etemadifar M, Amin M. Better prognosis of multiple sclerosis in patients who experienced a full-term pregnancy. *Eur Neurol*. 2012;68(3):150–5.
37. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):61–6.
38. Burton JM, O’Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;12:CD006921.
39. Cohen BA. Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (ICAP): an approach to symptom and disability management in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(24 Suppl 3):S14–20.
40. Samkoff LM, Goodman AD. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011;29(2):449–63.

41. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16(5):315–20.
42. Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, Galetta SL, Balcer LJ. Vision in Multiple Sclerosis (MS): The Story, Structure-Function Correlations, and Models for Neuroprotection. *J neuro-ophthalmology*. 2012;31(4):362–73.
43. Rucker W. Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. *J Am Med Assoc*. 1945;127(15):970.
44. Ortiz-Pérez S, Martínez-Lapiscina EH, Gabilondo I, Fraga-Pumar E, Martínez-Heras E, Saiz A, et al. Retinal periphlebitis is associated with multiple sclerosis severity. *Neurology*. 2013;81(10):877–81.
45. Turner SJ, Dharmasena A, Deane J. Bilateral rubeosis iridis and rubeotic glaucoma due to peripheral occlusive vasculitis associated with multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(5):373–5.
46. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402–15.
47. Salvadori M, Budde K, Charpentier B, Klempnauer J, Nashan B, Pallardo LM, et al. FTY720 versus MMF with cyclosporine in de novo renal transplantation: a 1-year, randomized controlled trial in Europe and Australasia. *Am J Transplant*. 2006;6(12):2912–21.
48. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain*. 2012;135(Pt 6):1786–93.
49. Turaka K, Bryan JS. Does fingolimod in multiple sclerosis patients cause macular edema? *J Neurol*. 2012;259(2):386–368.
50. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema. *Neurology*. 2012;78(9):672–80.

51. Burggraaff MC, Trieu J, de Vries-Knoppert WAEJ, Balk L, Petzold A. The clinical spectrum of microcystic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(2):952-61.
52. Barboni P, Carelli V, Savini G, Carbonelli M, La Morgia C, Sadun AA. Microcystic macular degeneration from optic neuropathy: not inflammatory, not trans-synaptic degeneration. *Brain*. 2013;136(Pt 7):e239.
53. Abegg M, Dysli M, Wolf S, Kowal J, Dufour P, Zinkernagel M. Microcystic macular edema: retrograde maculopathy caused by optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2014;121(1):142-9.
54. Reis A, Mateus C, Macário MC, de Abreu JRF, Castelo-Branco M. Independent patterns of damage to retinocortical pathways in multiple sclerosis without a previous episode of optic neuritis. *J Neurol*. 2011;258(9):1695-704.
55. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(2):111-21.
56. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Dontchev M. Visual Field Profile of Optic Neuritis (A Final Follow-up Report From the Optic Neuritis Treatment Trial From Baseline Through 15 Years). *Arch Ophthalmol*. 2014;128(3):330-7.
57. Beck R W, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(9):581-8.
58. The Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*. 1991 Dec;109(12):1673-8.
59. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(7):994-5.

60. The Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1079–82.
61. Gabilondo I, Sepúlveda M, Ortiz-Perez S, Fraga-Pumar E, Martínez-Lapiscina EH, Llufríu S, et al. Retrograde retinal damage after acute optic tract lesion in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7):824–6.
62. Castro SMC, Damasceno A, Damasceno BP, Vasconcellos JP De, Reis F, Iyeyasu JN, et al. Visual pathway abnormalities were found in most multiple sclerosis patients despite history of previous optic neuritis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(7):437–41.
63. Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I, Zimmermann H, Pfueller CF, Harms L, et al. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning - an ultrahigh-field MR pilot study. *Eur Radiol*. 2015;25(1):122–31.
64. Sanchez-Dalmau B, Goñi FJ, Guarro M, Roig C, Duch-Bordas F. Bilateral homonymous visual field defects as initial manifestation of multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(3):185–7.
65. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, Fraga-Pumar E, Llufríu S, Ortiz S, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75(1):98–107.
66. Balk LJ, Steenwijk MD, Tewarie P, Daams M, Killestein J, Wattjes MP, et al. Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; [epub ahead of print].
67. Klistorner A, Sriram P, Vootakuru N, Wang C, Barnett MH, Garrick R, et al. Axonal loss of retinal neurons in multiple sclerosis associated with optic radiation lesions. *Neurology*. 2014;82(24):2165–72.
68. Reich DS, Ph D, Smith SA, Gordon-lipkin EM, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with Retinal Injury and Visual Disability. *Arch Neurol*. 2009;66(8):998–1006.

69. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1250-7.
70. Balk LJ, Twisk JWR, Steenwijk MD, Daams M, Tewarie P, Killestein J, et al. A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(7):782-9.
71. Jasse L, Vukusic S, Durand-Dubief F, Vartin C, Piras C, Bernard M, et al. Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability. *Mult Scler*. 2013;19(12):1618-26.
72. Mowry EM, Loguidice MJ, Daniels AB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, et al. Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(7):767-72.
73. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler*. 2008;14(7):988-91.
74. Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, Cohen J a. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(Pt 1):11-27.
75. Raphael BA, Galetta KM, Jacobs DA, Markowitz CE, Liu GT, Nano-Schiavi ML, et al. Validation and test characteristics of a 10-item neuro-ophthalmic supplement to the NEI-VFQ-25. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):1026-35.
76. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Herrero R, Almarcegui C, Dolz I, Martin J, et al. Neuro-ophthalmologic evaluation, quality of life, and functional disability in patients with MS. *Neurology*. 2013;81(1):76-83.
77. Owidzka M, Wilczynski M, Omulecki W. Evaluation of contrast sensitivity measurements after retrobulbar optic neuritis in Multiple Sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(4):673-7.
78. Rubin GS, Bandeen-Roche K, Huang GH, Muñoz B, Schein OD, Fried LP, et al. The association of multiple visual impairments with self-

- reported visual disability: SEE project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(1):64-72.
79. Lord SR. Visual risk factors for falls in older people. *Age Ageing*. 2006;35 Suppl 2:ii42-5.
80. Richman J, Lorenzana LL, Lankaranian D, Dugar J, Mayer J, Wizov SS, et al. Importance of visual acuity and contrast sensitivity in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(12):1576-82.
81. Leat SJ, Legge GE, Bullimore MA. What is low vision? A re-evaluation of definitions. *Optom Vis Sci*. 1999;76(4):198-211.
82. Villoslada P, Cuneo A, Gelfand J, Hauser SL, Green A. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(7):991-9.
83. 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.
84. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The Relationship between Visual Field and Retinal Nerve Fiber Layer Measurements in Patients with Multiple Sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(12):5798-805.
85. Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy N V, Smith EL. The relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(2):763-73.
86. Patterson VH, Heron JR. Visual field abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43(3):205-9.
87. Nevalainen J, Krapp E, Paetzold J, Mildenerger I, Besch D, Vonthein R, et al. Visual field defects in acute optic neuritis--distribution of different types of defect pattern, assessed with threshold-related supraliminal perimetry, ensuring high spatial resolution. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(4):599-607.

88. Gerling J, Meyer JH, Kommerell G. Visual field defects in optic neuritis and anterior ischemic optic neuropathy: distinctive features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236(3):188-92.
89. Laron M, Cheng H, Zhang B, Schiffman JS, Tang RA, Laura J. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2011;16(4):412-26.
90. Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Gabilondo I, Martínez-Heras E, Torres-Torres R, Ortiz-Pérez S, et al. The multiple sclerosis visual pathway cohort: understanding neurodegeneration in MS. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):910.
91. Bjerre A, Grigg JR, Parry NRA, Henson DB. Test-retest variability of multifocal visual evoked potential and SITA standard perimetry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(11):4035-40.
92. Grover LK, Hood DC, Ghadiali Q, Grippo TM, Wenick AS, Greenstein VC, et al. A comparison of multifocal and conventional visual evoked potential techniques in patients with optic neuritis/multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol*. 2008;117(2):121-8.
93. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, et al. Fellow eye changes in optic neuritis correlate with the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(8):928-32.
94. Heckenlively JR, GB A. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. 2nd ed. Cambridge: The Mit Press; 2006.
95. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, Garcia E, Fernandez FJ, Martin J, et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin*. 2010;40(3):129-35.
96. Corallo G, Cicinelli S, Papadia M, Bandini F, Uccelli A, Calabria G. Conventional perimetry, short-wavelength automated perimetry, frequency-doubling technology, and visual evoked potentials in the

- assessment of patients with multiple sclerosis. *European journal of ophthalmology*. p. 730–8.
97. Rodríguez-Mena D, Almarcegui C, Dolz I, Herrero R, Bambo MP, Fernandez J, et al. Electropysiologic evaluation of the visual pathway in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(4):376–81.
 98. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(11):2520–7.
 99. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):921–32.
 100. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006;59(6):963–9.
 101. Costello F. Evaluating the use of optical coherence tomography in optic neuritis. *Mult Scler Int*. 2011;2011:148394.
 102. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain*. 2012;135(Pt 2):521–33.
 103. Martínez-Lapiscina E, Sanchez-Dalmau B, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Tercero-Uribe A, Torres-Torres R, et al. The visual pathway as a model to understand brain damage in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(13):1678–85.
 104. Fjeldstad C, Bembem M, Pardo G. Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *J Clin Neurosci*. 2011;18(11):1469–72.

105. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(2):324–32.
106. Villoslada P, Sepulcre J, Toledo J, Bejarano. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(21):1747.
107. Siger M, Dziegielewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*. 2008;255(10):1555–60.
108. Summers M, Fisniku L, Anderson V, Miller D, Cipelotti L, Ron M. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler*. 2008;14(2):197–204.
109. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(7):906–12.
110. Saidha S, Sotirchos ES, Oh JJ, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, et al. Relationships Between Retinal Axonal and Neuronal Measures and Global Central Nervous System Pathology in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013;70(1):34–43.
111. Mackenzie PJ, Russell M, Ma PE, Isbister CM, Maberley DAL. Sensitivity and specificity of the optos optomap for detecting peripheral retinal lesions. *Retina*. 2007;27(8):1119–24.
112. Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, Snyder A, Benzinger T, Shimony J, et al. Disability in optic neuritis correlates with diffusion tensor-derived directional diffusivities. *Neurology*. 2009;72(7):589–94.
113. Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, Lancia S, Trinkaus K, Song S-K, et al. Diffusion tensor imaging in acute optic neuropathies: predictor of clinical outcomes. *Arch Neurol*. 2012;69(1):65–71.

114. Van der Walt A, Kolbe SC, Wang YE, Klistorner A, Shuey N, Ahmadi G, et al. Optic nerve diffusion tensor imaging after acute optic neuritis predicts axonal and visual outcomes. *PLoS One*. 2013;8(12):e83825.
115. Llufriu S, Kornak J, Ratiney H, Oh J, Brenneman D, Cree BA, et al. Magnetic resonance spectroscopy markers of disease progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):840-7.
116. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS One*. 2012;7(4):e34823.
117. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
118. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol*. 1997;42(3):379-82.
119. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler*. 2009 Aug;15(8):984-97.
120. Bever CT, Grattan L, Panitch HS, Johnson KP. The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis: a preliminary serial study. *Mult Scler*. 1995;1(3):165-9.
121. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler*. 2006;12(2):187-95.
122. Balcer LJ, Baier ML, Pelak VS, Fox RJ, Shuwairi S, Galetta SL, et al. New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2000;6(3):163-71.
123. Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual

- dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(6):992-5.
124. Balcer LJ, Galetta SL, Polman CH, Eggenberger E, Calabresi PA, Zhang A, et al. Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS. *J Neurol Sci*. 2012;318(1-2):119-24.
125. Martínez-Lapiscina EH, Ortiz-Pérez S, Fraga-Pumar E, Martínez-Heras E, Gabilondo I, Llufríu S, et al. Colour vision impairment is associated with disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(9):1207-16.
126. Cole BL, Lian K-Y, Lakkis C. The new Richmond HRR pseudoisochromatic test for colour vision is better than the Ishihara test. *Clin Exp Optom*. 2006;89(2):73-80.
127. Yates JT, Heikens M. Chapter 4 Colour Vision Testing - Methodologies: Update and Review. *The Basis of Colour Vision Testing - Hereditary Defects*. p. 21-42.
128. Melamud A, Hagstrom S, Traboulsi E. Color vision testing. *Ophthalmic Genet*. 2004;25(3):159-87.
129. Birt CM, Shin DH, Samudrala V, Hughes BA, Kim C, Lee D. Analysis of Reliability Indices from Humphrey Visual Field Tests in an Urban Glaucoma Population. *Ophthalmology*. 1997;104(7):1126-30.
130. Keltner JL, Johnson C a, Cello KE, Edwards M a, Bandermann SE, Kass M a, et al. Classification of visual field abnormalities in the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(5):643-50.
131. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:208-19.
132. Sriram P, Wang C, Yiannikas C, Garrick R, Barnett M, Parratt J, et al. Relationship between optical coherence tomography and

- electrophysiology of the visual pathway in non-optic neuritis eyes of multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2014;9(8):e102546.
133. Saxena R, Bandyopadhyay G, Singh D, Singh S, Sharma P, Menon V. Evaluation of changes in retinal nerve fiber layer thickness and visual functions in cases of optic neuritis and multiple sclerosis. *Indian journal of ophthalmology*. 2013. p. 562–6.
 134. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(5):256–66.
 135. Sokal I, Dupps WJ, Grassi MA, Brown J, Affatigato LM, Roychowdhury N, et al. A novel GCAP1 missense mutation (L151F) in a large family with autosomal dominant cone-rod dystrophy (adCORD). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1124–32.
 136. Ayed S, Jeddi A, Kallal Z. Diabetes and color vision disorder detected by the Farnsworth 100 Hue test. *Diabetic dyschromatopsia*. *J Fr Ophtalmol*. 1990;13(10):506–10.
 137. Herrero R, Garcia-Martin E, Almarcegui C, Ara JR, Rodriguez-Mena D, Martin J, et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8344–9.
 138. Qureshi SS, Beh SC, Frohman TC, Frohman EM. An update on neuro-ophthalmology of multiple sclerosis: the visual system as a model to study multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):300–8.
 139. Tallantyre EC, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe JS, et al. Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(4):406–11.
 140. Horton JC, Hoyt WF. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(6):816–24.

141. Na JH, Kook MS, Lee Y, Baek S. Structure-function relationship of the macular visual field sensitivity and the ganglion cell complex thickness in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):5044-51.
142. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(9):4646-51.
143. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJM, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*. 2002;125(Pt 8):1676-95.

ANEXO (I)

Retinal periphlebitis is associated with
multiple sclerosis severity

ANEXO (II)

Colour vision impairment is associated with
disease severity in multiple sclerosis

