

Universidad de Alcalá

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**Evaluación Funcional del Nervio Óptico en pacientes con
Esclerosis Múltiple mediante los Potenciales Evocados
Visuales Multifocales**

Tesis Doctoral

Inmaculada Puertas Muñoz

Madrid 2011

Universidad de Alcalá

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

**Evaluación Funcional del Nervio Óptico en pacientes con
Esclerosis Múltiple mediante los Potenciales Evocados
Visuales Multifocales**

Tesis Doctoral

Inmaculada Puertas Muñoz

Directores:

Dr. Román Blanco Velasco. Profesor Titular de Oftalmología.

Dr. Esteban García-Albea Ristol. Profesor Titular de Neurología.

Universidad de Alcalá.

D. Esteban García-Albea Ristol, Profesor titular de Neurología del Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá

y

D. Román Blanco Velasco, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "EVALUACIÓN FUNCIONAL DEL NERVIÓ ÓPTICO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIANTE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALÉS", realizado por **Dña Inmaculada Puertas Muñoz** reúne los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a catorce de enero de dos mil once.

*Mil rutas se apartan del fin elegido, pero hay una
que llega a él.
(Michel E. de Montaigne).*

*A mis padres y hermanos,
a Mario,
a nuestra futura hija.*

Agradecimientos:

Al Dr. Esteban García-Albea, ejemplo de sabiduría, experiencia y dedicación a la neurología. Por la confianza depositada en mí durante estos años de iniciación a la neurología y por el apoyo incansable e incondicional para finalizar este trabajo.

Al Dr. Román Blanco Velasco; ejemplo de trabajo, sabiduría y rigurosidad científica. Por confiar en mí y darme la oportunidad de realizar este proyecto bajo su dirección.

A la Dra. Consuelo Pérez Rico; ejemplo de organización, tenacidad y capacidad de trabajo. Su ayuda ha sido imprescindible para la realización de esta tesis.

Al Dr. Juan Arévalo, porque sin su amplio y riguroso conocimiento del método estadístico no hubiera sido posible este estudio.

A Maribel, por su siempre amable e incondicional ayuda.

A mis padres, ejemplo de bondad, generosidad, esfuerzo y espíritu de sacrificio. Por haber creído en mí y por su comprensión incansable.

A Mario, por su incondicional apoyo, su ayuda, su paciencia, por todo el tiempo robado y por darme siempre otra oportunidad.

A mis hermanos, por su cariño, su ayuda, su comprensión y su alegre e incansable confianza en mí.

A mis compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Príncipe de Asturias, en especial a la Dra. Ayuso, por colaborar en la selección de los pacientes.

A mis amigos, por estar siempre ahí.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	13
ABREVIATURAS	17
INTRODUCCIÓN.....	23
1 La Esclerosis Múltiple.	25
1.1 ETIOLOGÍA	26
1.1.1 Factores genéticos	26
1.1.2 Factores ambientales	27
1.1.3 Infecciones	27
1.2 PATOGENIA DE LA EM	28
1.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LAS LESIONES.....	30
1.4 CLÍNICA.....	32
1.5 DIAGNÓSTICO.....	35
1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EM	41
1.7 TRATAMIENTO	42
1.7.1 Tratamiento del brote.....	42
1.7.2 Agentes modificadores de la enfermedad.....	42
1.7.3 Nuevas terapias en la Esclerosis Múltiple.....	45
2 La Neuritis Óptica.	46
2.1 TRATAMIENTO	47
2.1.1 Tratamiento de un brote de NO.....	47
2.1.2 Terapia opcional de la NO como forma de presentación de la EM.	47
3 La Neuritis Óptica como modelo de estudio de la Esclerosis Múltiple.	48
4 Los Potenciales Evocados Visuales convencionales (PEVc).....	49
5 Neuritis Óptica y Potenciales Evocados Visuales convencionales (PEVc).....	52
6 Los Potenciales Evocados Visuales multifocales (PEVmf)	55
6.1 TÉCNICA.....	56
6.1.1 Obtención de la respuesta local de la seña única.....	58
6.1.2 Valores de normalidad y reproducibilidad.....	59
6.2 APLICACIONES CLÍNICAS.....	60
6.3 LIMITACIONES DE LA TÉCNICA	61
7 Comparación entre los PEVmultifocales y los PEVconvencionales.....	61
8 Neuritis óptica y Potenciales Evocados Visuales multifocales (PEVmf).....	62
9 La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)	65

10	La Neuritis Óptica y la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	69
11	Potenciales Evocados Visuales Multifocales (PEVmf) y Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Estado actual del tema.	73
	HIPÓTESIS	75
	OBJETIVOS	79
1	Objetivo Principal	81
2	Objetivos Secundarios	81
	PACIENTES Y MÉTODOS.....	83
1	Pacientes del Estudio.....	85
1.1	POBLACIÓN MUESTRAL.	85
1.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	85
1.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	86
1.4	PROTOCOLO.....	86
2	Diseño del Estudio	88
3	Recogida de datos y análisis estadístico.....	88
4	Metodología del estudio.	89
4.1	POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES (PEVMF).....	89
4.2	TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	99
4.2.1	Protocolo Fast RNFL Thickness 3.4 scan.	99
4.2.2	Protocolo Fast Macular Thickness Map.	102
4.3	PERIMETRÍA ESTÁTICA AUTOMATIZADA (SAP)	103
	RESULTADOS	107
1	Variables clínicas y epidemiológicas.....	109
2	Agudeza Visual.....	114
3	Campo Visual	114
3.1	ESTUDIO BASAL (0 MESES).	114
3.2	ESTUDIO A LOS 6 MESES.....	121
4	Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	124
4.1	ESTUDIO BASAL (0 MESES).	124
4.2	ESTUDIO A LOS 6 MESES.....	140
5	Potenciales Evocados Visuales multifocales (PEVmf).....	144
5.1	ESTUDIO BASAL (0 MESES).	144
5.1.1	Amplitudes	144
5.1.2	Latencias.....	149
5.2	ESTUDIO A LOS 6 MESES.....	159

5.2.1 Amplitudes.....	159
5.2.2 Latencias.....	159
6 Comparación entre las Variables Clínicas.....	163
7 Comparación del Campo Visual con Variables Clínicas.....	165
8 Comparación de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) con Variables Clínicas.....	168
9 Comparación de los Potenciales Evocados Visuales multifocales (PEVmf) con variables clínicas.....	173
10 Comparación entre la Campimetría Visual (CV) y la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	179
11 Comparación entre la Campimetría Visual (CV) y los Potenciales Evocados Visuales multifocales (PEVmf).....	184
12 Comparación entre la tomografía de coherencia óptica (OCT) y los Potenciales Evocados Visuales multifocales (PEVmf).....	187
DISCUSIÓN	191
1 Variables clínico-epidemiológicas.....	194
2 Campimetría Visual.....	196
2.1 COMPARACIÓN DE LA CAMPIMETRÍA VISUAL CON LAS VARIABLES CLÍNICAS.....	197
3 Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	197
3.1 COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA CON VARIABLES CLÍNICAS.....	202
3.2 COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA CON LA CAMPIMETRÍA VISUAL.....	203
4 Potenciales Evocados Visuales Multifocales (PEVmf).	205
CONCLUSIONES	217
ANEXO I PATOGÉNESIS DE LAS LESIONES EN EM.....	223
SUMMARY	229
1 INTRODUCTION	231
2 PATIENTS AND METHODS.....	232
2.1 MULTIFOCAL VISUAL-EVOKED POTENTIAL RECORDINGS AND ANALYSIS.....	233
2.2 STATISTICAL ANALYSIS.....	235
3 CONCLUSIONS	235
BIBLIOGRAFÍA	237

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Distribución Mundial de la EM.
- Figura 2. Región HLA en el cromosoma 6.
- Figura 3. Visión macroscópica de placas de desmielinización cerebral.
- Figura 4. Fotomicrografías de una lesión desmielinizante activa de EM.
- Figura 5. Fotomicrografías de una placa crónica de EM.
- Figura 6. Remielinización en una lesión de EM.
- Figura 7. Formas evolutivas de la EM.
- Figura 8. Resonancia Magnética que muestra múltiples lesiones típicas de EM.
- Figura 9. Estudio de bandas oligoclonales en LCR.
- Figura 10. Potencial Evocado Visual (P 100)
- Figura 11. Criterios diagnósticos de Poser (1983).
- Figura 12. Criterios radiológicos de Barkhof.
- Figura 13. Criterios diagnósticos de McDonald
- Figura 14. Esquema de la realización de los Potenciales Evocados Visuales (PEV).
- Figura 15. Colocación de los electrodos sobre el cuero cabelludo en la región occipital.
- Figura 16. Representación de los electrodos sobre el córtex cerebral.
- Figura 17. División en 60 sectores del campo visual.
- Figura 18. B. Método de estimulación alternante de los distintos sectores.
C. La extracción de la respuesta y obtención del potencial.
- Figura 19. Análisis de las capas de la retina por cuadrantes mediante OCT en un sujeto sano.
- Figura 20. Imagen del fondo de ojo para verificar la localización del scanner.
- Figura 21. Imagen de OCT de un sujeto sano.
- Figura 22. Representación esquemática del estímulo de PEVmf.
- Figura 23. (A) Localización de los electrodos. (B) Los 3 canales registrados (flechas negras) y los 3 canales adicionales derivados con el software.
- Figura 24. Medida de la impedancia de los electrodos.
- Figura 25. Ventanas de señal y ruido usadas para el análisis.
- Figura 26. Respuestas PEVmf en un sujeto control, (A) en los 3 canales registrados y (B) en los 3 canales derivados.
- Figura 27. Ejemplo de amplitudes y latencias normales en ambos ojos en el PEVmf de un paciente control.

- Figura 28. Ejemplo de las latencias monoculares e interoculares en formato de potencial y su posterior transformación a puntos en paciente con Neuritis Óptica en ojo izquierdo.
- Figura 29. Ejemplo de las amplitudes monoculares e interoculares en formato de potencial y su posterior transformación a puntos en el mismo paciente anterior, con Neuritis Óptica en ojo izquierdo .
- Figura 30. OCT Stratus modelo 3000 (Carl ZeiSS Meditec).
- Figura 31. Protocolo de análisis de espesor de CFNR en OCT: “RNFL Thickness average both eyes”.
- Figura 32. Protocolo de análisis de espesor y volumen macular en OCT: “Macular Thickness/Volume Tabular”
- Figura 33. Analizador de Campos Humphrey, modelo 740i.
- Figura 34. Gráfico de la distribución por edad.
- Figura 35. Esquema de la proporción de NO unilateral y bilateral.
- Figura 36. Esquema del número de NO por paciente.
- Figura 37. Tipos de EM.
- Figura 38. Valores de la escala EDSS.
- Figura 39. Distribución del número de Brotes de EM por paciente.
- Figura 40. Distribución de Bandas Oligoclonales.
- Figura 41. Gráfico indicador de la cantidad de IgG.
- Figura 42. Tipo de tratamiento que tienen los pacientes de la muestra.
- Figura 43. Comparación de la DM del CV entre ojos afectados y controles.
- Figura 44. Comparación de la DM del CV entre ojos afectados-ojos no afectados y entre ojos no afectados – controles respectivamente.
- Figura 45. Comparación de la DSM del CV entre ojos afectados-ojos controles y entre ojos no afectados – controles .
- Figura 46. Comparación de la DSM del CV entre ojos afectados-ojos no afectados.
- Figura 47. Comparación del GTH del CV entre ojos no afectados y afectados.
- Figura 48. Comparación de la DM basal y a los 6 meses (2) en los ojos afectados .
- Figura 49. Comparación de la DM a los 6 meses entre ojos afectados- ojos no afectados.
- Figura 50. Comparación del Avg RNFL Thick de la OCT entre ojos afectados- controles, ojos no afectados – controles
- Figura 51. Comparación del Tavg RNFL Thick de la OCT entre ojos afectados- controles y entre ojos no afectados- controles.
- Figura 52. Comparacion del Avg RNFL Thick de la OCT entre ojos afectados – ojos no afectados .
- Figura 53. Comparación del Savg RNFL Thick de la OCT entre ojos afectados- controles y ojos no afectados- controles.

- Figura 54. Comparación del Tavg RNFL Thick de la OCT entre ojos afectados- ojos no afectados.
- Figura 55. Comparación del Navg RNFL Thick de la OCT entre los ojos afectados-controles y entre los ojos no afectados –controles.
- Figura 56. Comparación del Savg RNFL Thick entre ojos afectados- ojos no afectados.
- Figura 57. Comparación del lavg RNFL Thick de la OCT entre los ojos afectados-controles y entre los ojos no afectados –controles.
- Figura 58. Comparación del Navg RNFL Thick de la OCT entre los ojos afectados – no afectados .
- Figura 59. Comparación del lavg RNFL Thick de la OCT entre los ojos afectados – ojos no afectados.
- Figura 60. Comparación del Espesor Foveal de la OCT entre los ojos afectados – ojos controles.
- Figura 61. Comparación del Espesor Foveal de la OCT entre los ojos afectados - controles.
- Figura 62. Comparación del Espesor Foveal de la OCT entre los no ojos afectados - controles y entre ojos afectados-no afectados.
- Figura 63. Comparación del Volumen Macular de la OCT entre los ojos afectados – controles.
- Figura 64. Comparación del Volumen Macular de la OCT entre los ojos no afectados – controles y entre ojos afectados – no afectados.
- Figura 65. Comparación entre el TavgThick de ojos no afectados-afectos a los 6 meses
- Figura 66. Comparación de la Amplitud MO de los PEVmf entre ojos afectados-controles y entre ojos no afectados-controles (0 meses).
- Figura 67. Comparación de la Amplitud MO de los PEVmf entre ojos no afectados y ojos afectados.
- Figura 68. Comparación de la Amplitud IO de los PEVmf entre ojos afectados-controles y entre ojos no afectados-controles.
- Figura 69. Comparación de la Amplitud IO de los PEVmf entre ojos no afectados -ojos afectados.
- Figura 70. Comparación de la Amplitud IO+MO de los PEVmf entre ojos afectados-controles y entre ojos no afectados-controles.
- Figura 71. Comparación de la Amplitud IO+MO de los PEVmf entre ojos no afectados -ojos afectados.
- Figura72. Comparación de la Latencia Media MO de los PEVmf entre ojos no afectados – afecto, ojos controles- ojos no afectados y entre ojos afectados- no afectados.
- Figura 73. Porcentaje de afectación de la Latencia MO de los PEVmf de los ojos no afectados y los ojos afectados.
- Figura 74. Comparación de la Latencia IO de los PEVmf entre ojos afectados-controles.
- Figura 75. Comparación de la Latencia IO de los PEVmf entre ojos afectados – ojos no afectados y entre ojos no afectados -controles.
- Figura 76. Porcentaje de afectación de la Latencia IO de los PEVmf entre ojos no afectados y ojos afectados.

- Figura 77. Porcentajes de afectación del Análisis Global de los PEVmf entre ojos no afectados y ojos afectados.
- Figura 78. Correlación entre el Tiempo desde el Primer Brote de EM y la EDSS.
- Figura 79. Correlación entre el número de Neuritis Ópticas y la EDSS.
- Figura 80. Correlación entre la Agudeza Visual y el número de Neuritis Ópticas.
- Figura 81. Correlación entre la DM del Campo Visual y la EDSS.
- Figura 82. Correlación entre la DM del Campo Visual y la Agudeza visual.
- Figura 83. Correlación entre la DSM del Campo Visual y el Tiempo desde el primer BEM.
- Figura 84. Correlación entre la DSM del Campo Visual y la EDSS.
- Figura 85. Correlación entre el GHT del Campo Visual y la EDSS.
- Figura 86. Correlación entre el Espesor medio de la CFNR de la OCT y el Tiempo desde el 1º BEM.
- Figura 87. Correlación entre el Espesor Medio de la CFNR de la OCT y la EDSS.
- Figura 88. Correlación entre el Espesor Temporal de la CFNR en la OCT y la EDSS.
- Figura 89. Correlación entre el Espesor Superior de la CFNR en la OCT y el Tiempo desde el primer BEM.
- Figura 90. Correlación entre el Espesor Nasal de la CFNR de la OCT y el tiempo desde el primer BEM.
- Figura 91. Correlación entre el Espesor Inferior de la CFNR de la OCT y el Tiempo desde el primer BEM.
- Figura 92. Correlación entre el Volumen Macular de la OCT y la Agudeza Visual.
- Figura 93. Correlación entre el Espesor medio foveal de la OCT y la EDSS.
- Figura 94. Correlación entre la Amplitud Monocular de los PEVmf y el Tiempo desde el 1º BEM.
- Figura 95. Correlación entre la Amplitud Monocular en el PEVmf y la EDSS.
- Figura 96. Correlación entre la Amplitud Interocular en el PEVmf y la EDSS.
- Figura 97. Correlación entre la Amplitud Interocular +Monocular en el PEVmf y la EDSS.
- Figura 98. Correlación entre las Amplitudes (RMS) Monocular, Interocular y Global del PEVmf y la Agudeza Visual
- Figura 99. Correlación entre la Latencia Monocular en los PEVmf y el Número de Neuritis Ópticas.
- Figura 100. Correlación entre la Latencia Interocular de los PEVmf y el Número de Neuritis Ópticas.
- Figura 101. Correlación entre el Análisis global de los PEVmf y la Agudeza Visual.
- Figura 102. Correlación entre la DM del Campo Visual y el Espesor medio de la CFNR en la OCT.

- Figura 103. Correlación entre la DSM del Campo Visual con el Espesor medio de la CFNR de la OCT.
- Figura 104. Correlación entre el GHT del Campo Visual y el Espesor medio de la CFNR de la OCT.
- Figura 105. Correlación entre el Espesor Temporal de la CFNR de la OCT y la DSM del Campo Visual.
- Figura 106. Correlación entre el Espesor Temporal de la CFNR de la OCT y la DM del Campo Visual.
- Figura 107. Correlación entre el Espesor Temporal de la CFNR de la OCT y el GHT del Campo Visual.
- Figura 108. Correlación entre el Espesor Medio de la Fovea en la OCT y la DM del Campo Visual.
- Figura 109. Correlación entre el Espesor Medio de la Fovea en la OCT y la DSM del Campo Visual.
- Figura 110. Correlación entre el Volumen Macular de la OCT y la DM del Campo Visual.
- Figura 111. Correlación entre el Volumen Macular de la OCT y el GHT del CV.
- Figura 112. Correlación entre la Amplitud Interocular + Monocular de los PEVmf y la DM del CV.
- Figura 113. Correlación entre la Amplitud Interocular + Monocular de los PEVmf y la DSM del CV.
- Figura 114. Correlación entre la Amplitud Interocular + Monocular de los PEVmf y el GHT del CV.
- Figura 115. Correlación entre la Amplitud Interocular + Monocular y el Espesor medio de la CFNR.
- Figura 116. Correlación entre la Amplitud Interocular + Monocular y el Espesor Temporal de la CFNR.
- Figura 117. Correlación entre el Espesor Temporal de la CFNR y la Latencia Media Monocular.
- Figura 118. Ejemplo de paciente con NO Bilateral, CV normal y adelgazamiento de la CFNR en ambos cuadrantes temporales.
- Figura 119. Ejemplo de paciente con NO Derecha, con alteración en el CV, en la OCT y en los PEVmf.
- Figura 120. Paciente con NO Bilateral y afectación de CV, OCT y PEVmf en ambos ojos.
- Figura 121. Ejemplo de paciente con NO en OI resuelta, con AV, CV y OCT normales. En el PEVmf Se objetiva defecto axonal central en OI detectado en el estudio monocular e interocular.
- Figura 122. Ejemplo de paciente con NO Izda, con afectación del CV, OCT y PEVmf en ojo izdo. El PEVmf detecta además daño subclínico desmielinizante y axonal en ojo derecho (ojo no afecto).

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS.

- Tabla 1. Escala EDSS.
- Tabla 2. Comparación de ojos afectados – controles mediante el CV (24-2 DT HVF). (0 meses).
- Tabla 3. Comparación de ojos afectados -ojos no afectados mediante el CV. (0 meses).
- Tabla 4. Comparación de ojos afectados- controles mediante el CV. (0 meses).
- Tabla 5. Comparación de ojos afectados - ojos no afectados mediante el CV. (6 meses).
- Tabla 6. Comparación de ojos afectados con el CV. (0 – 6 meses).
- Tabla 7. Comparación de ojos no afectados mediante el CV. (0 – 6 meses)
- Tabla 8. Comparación de ojos afectados –controles mediante la OCT. (0 meses).
- Tabla 9. Comparación de ojos afectados - ojos no afectados mediante la OCT. (0 meses).
- Tabla 10. Comparación de ojos no afectados – controles mediante la OCT. (0 meses).
- Tabla 11. Comparación de ojos afectados - no afectados mediante la OCT. (6 meses).
- Tabla 12. Comparación de ojos afectados mediante la OCT. (0 – 6 meses).
- Tabla 13. Comparación de ojos no afectados mediante la OCT. (0 – 6 meses)
- Tabla 14. Comparación de ojos afectados – controles mediante los PEVmf. (0 meses).
- Tabla 15. Comparación de ojos afectados –ojos no afectados mediante los PEVmf. (0 meses).
- Tabla 16. Comparación de ojos no afectados - controles mediante los PEVmf. (0 meses).
- Tabla 17. Comparación de ojos afectados – ojos no afectados mediante los PEVmf. (6 meses).
- Tabla 18. Comparación de ojos afectados mediante los PEVmf. (0 – 6 meses).
- Tabla 19. Comparación de ojos no afectados mediante los PEVmf. (0 – 6 meses)
- Tabla 20. Comparación de ojos afectados (0-6 meses) mediante el CV, OCT y PEVmf.
- Tabla 21. Comparación entre las variables de la OCT con las variables clínicas.
- Tabla 22. Comparación entre los distintos cuadrantes de la OCT y las variables clínicas.
- Tabla 23. Comparación entre las variables de los PEVmf y las variables clínicas.
- Tabla 24. Comparación entre las variables de la OCT y del CV.
- Tabla 25. Comparación entre las variables del CV y de los PEVmf.
- Tabla 26. Comparación entre las variables de los PEVmf y de la OCT

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AV	Agudeza Visual.
Avg RNFL Thick	Espesor medio total de la CFNR en 360º.
BEM	Brote de Esclerosis Múltiple.
BOC	Bandas oligoclonales.
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina.
CGR	Células Ganglionares de la retina.
CHAMPS	Controlled High-risk subjects Avonex Multiple Sclerosis.
CON	Cabeza del nervio óptico.
CV	Campo Visual.
DE / DM	Desviación estándar.
DSM	Desviación estándar del modelo.
EDSS	Expanded Disability Status Scale.
EM	Esclerosis Múltiple.
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva.
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva.
EPR	Epitelio Pigmentario de la retina.
ERGmf	Electrorretinograma multifocal.
ETOMS	Early Treatment of Multiple Sclerosis Study.

GHT	Test de Hemicampo para glaucoma.
HLA	Antígeno de Histocompatibilidad Humano.
Iavg RNFL Thick	Espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior.
IC	Intervalo de confianza.
IFN	Interferón
IFN-β	Interferón beta.
Ig G	Inmunoglobulina G.
IO	Interocular.
LCR	Líquido Cefalorraquídeo.
MAVC	Mejor Agudeza Visual corregida.
MO	Monocular.
Navg RNFL Thick	Espesor medio de la CFNR en el cuadrante nasal.
NO	Neuritis Óptica.
NORB	Neuritis Óptica Retrobulbar.
OD	Ojo Derecho.
OI	Ojo Izquierdo.
ONMRG	Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Research Group.
ONTT	Optic Neuritis Treatment Trial.
OS	Ojo Izquierdo.
PE	Potenciales Evocados.
PEA	Perimetría estática automatizada.
PEV	Potenciales Evocados Visuales.

PEVc	Potenciales Evocados Visuales convencionales.
PEVmf	Potenciales Evocados Visuales multifocales.
RMS	Media de la raíz cuadrada (root-mean-square).
RM/RMN	Resonancia magnética.
SAP /SAPP	Perimetría Estándar automatizada.
Savg RNFL Thick	Espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior.
SCI	Síndrome clínico aislado.
SNC	Sistema Nervioso Central.
SIR	Ratio de intensidad de señal.
SNR	Ratio señal/ruido (signal-to-noise ratio).
Tavg RNFL Thick	Espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior.
Tasa de IG g	Tasa de inmunoglobulina Ig G.
VHF	Campimetría Visual de Humphrey.

INTRODUCCIÓN

1 LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, adquirida, crónica, que afecta de forma específica al sistema nervioso central (SNC).

Se suele presentar en la edad media de la vida y es la causa más común de discapacidad en los adultos jóvenes en los países desarrollados, después de los accidentes de tráfico.

La EM afecta a 3 de cada 100000 individuos sanos entre 20 y 30 años. La edad de aparición típica está entre los 20 y los 50 años con un pico máximo en la década de los treinta.¹

Los estudios de prevalencia han demostrado una distribución mundial irregular de dicha patología; existe mayor prevalencia entre los 40 y 60 grados de latitud norte, apreciándose un fenómeno muy similar en el hemisferio sur.² La EM es más frecuente en regiones frías y parece tener un gradiente de prevalencia de norte a sur.

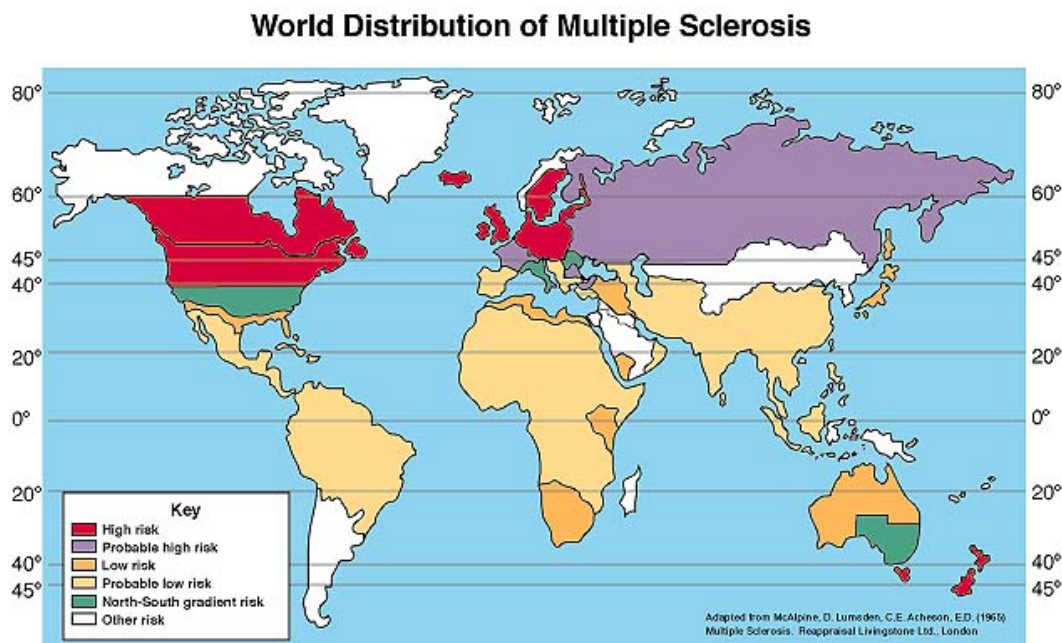


Fig. 1. Distribución Mundial de la EM.

En España se demuestra que estamos en una zona de riesgo medio-alto con una prevalencia entre 42-79 casos/1000000 habitantes.³ La enfermedad se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, con razones comprendidas entre 1,4:1 y 2,2:1.⁴

1.1 Etiología

La etiología de la EM se desconoce en la actualidad, aunque se han implicado factores genéticos, ambientales, infecciosos, así como la exposición a diferentes patógenos.⁵

1.1.1 Factores genéticos

La EM no se considera una enfermedad hereditaria, aunque se ha demostrado susceptibilidad genética a padecer la enfermedad. El riesgo de adquirir la enfermedad es mayor en familiares de primer grado de los pacientes con EM que en la población general. La enfermedad tiene una recurrencia familiar del 20%. Estudios con gemelos monocigotos, han demostrado únicamente concordancia en el 35% de los casos. Esto indica que la susceptibilidad podría estar relacionada con una transmisión poligénica. Es más frecuente en algunos grupos étnicos.⁵

Se han asociado la EM con el complejo de los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Este complejo es un conjunto de genes en el cromosoma 6 que sirve como complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH - II) en humanos. Se ha asociado la EM con algunos determinantes antigénicos como el Dw2 y HLA-DR2, particularmente con los haplotipos DRw15, DQw6 y Dw2. Otros haplotipos parecen proporcionar efecto protector como el HLA-C554, HLA-DRB1.⁶

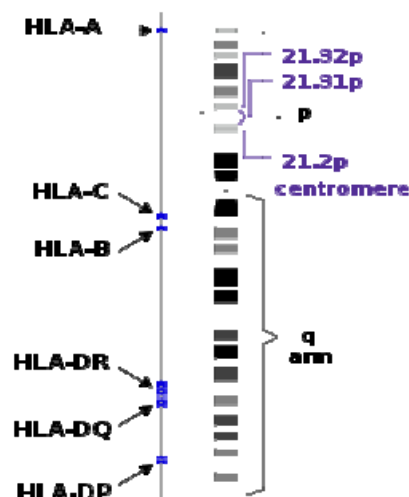


Fig. 2 Región HLA en el cromosoma 6 humano. Complejo MHC. Cambios en esta área incrementan la posibilidad de padecer EM.

1.1.2 Factores ambientales

- Se han estudiado diferentes factores ambientales como el estrés, el tabaco, exposición a tóxicos ambientales como disolventes, etc, sin que se haya llegado a ninguna conclusión.
- La EM es más común en poblaciones lejanas al ecuador. Se ha planteado que la falta de exposición al sol podría incrementar el riesgo, debido a la falta de producción de la Vitamina D.
- Se han estudiado las vacunas como posible factor de riesgo, sin que se haya demostrado asociación. Tampoco se ha demostrado asociación con la dieta, hormonal, etc.
- Se ha demostrado que los pacientes con EM tienen menor incidencia de gota y unos niveles menores de ácido úrico, por lo que se postula que éste podría jugar un papel protector en esta enfermedad.⁷

1.1.3 Infecciones

Múltiples agentes infecciosos se han propuesto como potenciales desencadenantes de la inflamación que se produce en la EM, sin que se haya demostrado asociación clara con ninguno de ellos.

Se han propuesto varias infecciones víricas como posibles desencadenantes de la enfermedad debido a la presencia de bandas oligoclonales en el LCR de los pacientes con EM y a que los virus pueden desencadenar encefalomielitis desmielinizantes. También se ha inducido desmielinización en animales de experimentación con virus. Algunos de los virus estudiados han sido el Virus Herpes Humano, Virus Epstein-Barr, Varicela Zoster, Rubeola, sarampión, etc.

La susceptibilidad genética puede explicar las variaciones geográficas y epidemiológicas en la incidencia de la EM, sin embargo, los estudios de migraciones han mostrado que los factores que determinan la susceptibilidad para la enfermedad se adquieren antes de los 15 años de edad.

Este fenómeno se ha explicado por la hipótesis de que existen infecciones endémicas en determinadas zonas que la exposición a temprana edad protege contra el desarrollo de la enfermedad.⁸

1.2 Patogenia de la EM

Se acepta que la EM posiblemente se inicia cuando un agente infeccioso o ambiental induce una respuesta inmune mediada por células T en un individuo genéticamente susceptible.

Los linfocitos T periféricos activados expresan moléculas de adhesión en su superficie que les permiten atravesar la barrera al inducir la aparición de moléculas complementarias en el endotelio vascular. Una vez dentro del SNC, estas células T CD4 específicas frente a antígenos de la mielina son las responsables de desencadenar la cascada inmunológica, liberando citoquinas y activando los macrófagos. Estudios recientes también incluyen a los linfocitos CD8 en este proceso.³

Se desconoce el estímulo primario que desencadena la rotura de la barrera hematoencefálica. Los estudios epidemiológicos y de laboratorio sugieren que es una enfermedad disimmune, principalmente por varios motivos:

- Las lesiones se caracterizan por un infiltrado celular perivascular. Las lesiones activas son prácticamente indistinguibles de las áreas de inflamación presentes en enfermedades de patogenia autoinmune demostrada, como por ejemplo las que se observan en el modelo animal de EM, la encefalomiелitis autoinmune experimental.
- Los genes que se encuentran más asociados con la enfermedad tienen una función primordial en las respuestas autoinmunes, como son los genes del CMH de clase II.⁹
- El tratamiento con fármacos que suprimen o modulan la respuesta inmune, como por ejemplo el interferón-beta, tienen una eficacia demostrada en la EM.

- Los patogenia de los brotes iniciales se ha relacionado con una reacción inflamatoria en respuesta a una invasión autoinmune de células T en el sistema nervioso. La EM se ha considerado clásicamente una enfermedad inflamatoria- desmielinizante, sin embargo, en los últimos años se ha demostrado daño axonal en las lesiones desmielinizantes tanto en fase aguda como en fase crónica e incluso en sustancia blanca sana. El daño axonal se considera hoy en día un marcador de la gravedad y discapacidad de la enfermedad.⁹

Actualmente, muchos autores ya la definen como una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa, en la que confluyen procesos de inflamación, desmielinización, gliosis y daño axonal desde estadíos iniciales^{10, 11}. No obstante, la patogénesis exacta del proceso y su relación causal y temporal son aún desconocidas.

La pérdida axonal no está siempre directamente vinculada con la desmielinización y puede ocurrir al comienzo de la enfermedad sin estar relacionada con el número de placas, encontrándose también en la sustancia blanca aparentemente normal.^{11,12, 13}

Se forman numerosas placas desmielinizantes en la sustancia blanca del sistema nervioso central, con predominio en regiones periventriculares, cerebelo, troncoencéfalo, ganglios basales, médula espinal y nervio óptico. El sistema nervioso periférico no está alterado. La función de la sustancia blanca consiste en transmitir la información entre las distintas zonas de sustancia gris, donde están los cuerpos neuronales y se procesa la información. Esta sustancia blanca está formada por oligodendrocitos, que son células mielinizadas que transmiten los impulsos nerviosos a través de sus axones mielinizados. La pérdida de mielina implica una mala conducción de los impulsos nerviosos.

Existe un proceso de reparación que es la remielinización; se ha demostrado que ocurre desde fases iniciales de la enfermedad, aunque ésta nunca llega a reestablecer una conducción nerviosa eficaz como la inicial. (Anexo I).

1.3 Anatomía Patológica de las lesiones.

Patológicamente, la EM se caracteriza por la presencia de lesiones del SNC, llamadas placas, que consisten en áreas de desmielinización de localización perivascular, que se localizan especialmente en la región periventricular, cuerpo calloso, nervios ópticos, tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal. Los constituyentes principales de las lesiones activas son linfocitos T activados y macrófagos, un hallazgo que sugiere que está en marcha un proceso inmunológico activo. Las lesiones antiguas contienen menos células inflamatorias y presentan gliosis.

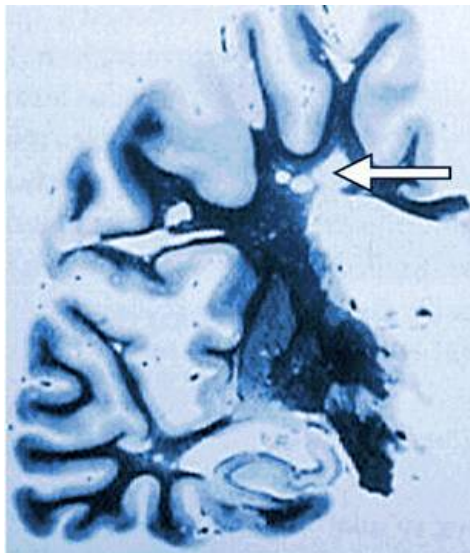


Fig 3. Visión macroscópica de placas de desmielinización cerebral en la región periventricular (flecha).

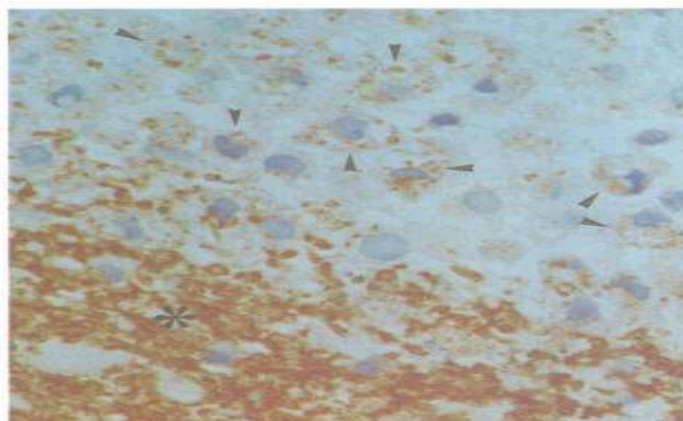


Fig 4. Fotomicrografías de una lesión desmielinizante activa de EM.

Tinción inmunohistoquímica de glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (marrón) y el núcleo con tinción de Hematoxilina (azul). Borde de una lesión activa de EM (asterisco). Los productos de degradación de la mielina están presentes en numerosos macrófagos (cabeza de flecha).

El desarrollo de la tinción para la proteína precursora del amiloide (APP) y su aplicación como marcador de daño axonal agudo, ha permitido demostrar daño axonal en las lesiones agudas, lo que demuestra que la lesión axonal se produce en el desarrollo temprano de las lesiones de EM, asociado con la inflamación.¹⁴

Estudios posteriores confirman este hallazgo y demuestran que la sección axonal es ubicua y extensa en las lesiones desmielinizantes; de forma importante en las lesiones inflamatorias agudas pero también en menor importancia en lesiones crónicas inactivas.^{11, 15, 16, 17} El daño axonal se ha objetivado desde fases iniciales de la enfermedad.¹⁵

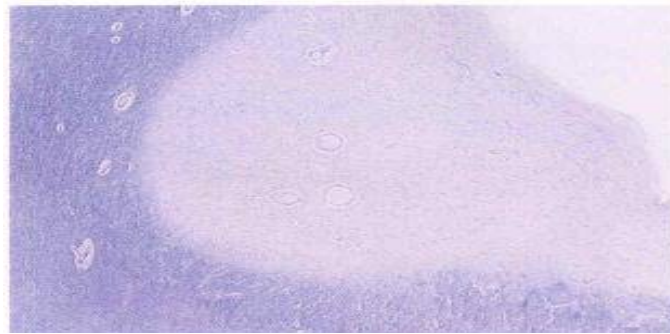


Fig 5. Fotomicrografía de una placa crónica de EM: región hipocelular bien delimitada de pérdida de mielina en la sustancia blanca periventricular (luxol y ácido periódico de Schiff).

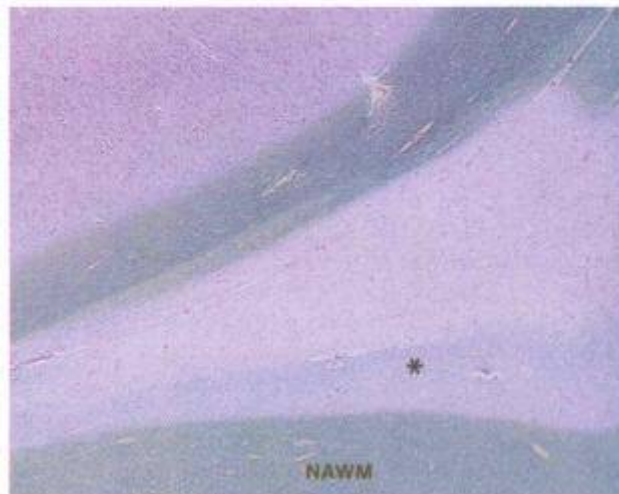


Fig 6. Remielinización en una lesión de EM. El área teñida de azul pálido (asterisco) representa una región de remielinización parcial en el borde de una lesión crónica de EM. (luxol y ácido periódico de Schiff para tinción de mielina). MAWM representa la sustancia blanca normal.

Estudios histológicos y experimentales, han demostrado que la restauración de la mielina puede empezar inicialmente desde el episodio de desmielinización.^{18, 19}

La extensión de la remielinización es variable, pudiendo ser desde nula a completa.¹⁹

La remielinización de las lesiones de la Esclerosis Múltiple, tiene distintas funciones, como la reparación, la protección de los axones y la restauración de la velocidad de conducción.²⁰

Estudios recientes sugieren que la mielina juega un papel importante aportando tropismo a los axones y los protege de los mediadores de la inflamación^{21,22}

1.4 Clínica.

Las manifestaciones clínicas de la EM son variables y derivan de la topografía de las lesiones y del momento evolutivo de la enfermedad. El curso clínico es muy variable e imposible de predecir en casos individuales. Los signos y síntomas más comunes al comienzo de la EM son debilidad de una o más extremidades, pérdida visual, parestesias, diplopia, vértigo y trastornos del equilibrio. El comienzo puede ser tanto monosintomático como polisintomático.³

Brotos: se definen como un empeoramiento subjetivo de síntomas antiguos o la aparición de nuevos síntomas atribuibles a la EM y acompañados por una anomalía neurológica objetiva coherente, que dure al menos de 24 a 48 horas en pacientes que estaban estables o en mejoría en los 30 días previos.

No ha sido establecida una relación sólida entre la tasa de recaídas o brotes y el pronóstico de la enfermedad, pero algunos expertos creen que la duración mantenida de una primera remisión es un signo pronóstico altamente favorable.

Manifestaciones Motoras: con el curso de la enfermedad, los pacientes muestran un patrón característico de disfunción motora como resultado de una lesión de la motoneurona superior, siendo la espasticidad el principal componente. Las principales manifestaciones son dificultad para caminar, pérdida de destreza, clonus, espasmos, paraparesia o hemiparesia. El origen de la espasticidad es generalmente espinal y afecta predominantemente a las extremidades inferiores y al tronco.

Manifestaciones Visuales: la neuritis óptica es una manifestación frecuente y temprana de la EM; afecta al menos al 20% de los pacientes. Sus primeros síntomas son normalmente dolor ocular o supraorbitario (a veces acompañado de cefalea) que con frecuencia empeora con el movimiento ocular. La agudeza visual se recupera generalmente en varias semanas tras el ataque inicial. Tras un ejercicio intenso, problemas emocionales, fumar, ingerir una comida caliente, aumento de la temperatura del ambiente, o durante la menstruación, algunos pacientes padecen una recurrencia transitoria de la visión borrosa, manifestación conocida como fenómeno de Uhthoff.

Manifestaciones Sensitivas: los síntomas puramente sensitivos son frecuentes al comienzo de la enfermedad o en las recaídas iniciales. En la enfermedad más avanzada, los pacientes pueden sufrir una sensación de constricción en torno a alguna parte de una extremidad inferior o pérdida de la sensibilidad térmica.

Signo de Lhermitte: rasgo clínico frecuente de la EM; se trata de una sensación eléctrica que recorre la espalda en sentido caudal hasta las piernas, cuando el cuello es flexionado. Dicha sensación se da en el 30% o más de los pacientes. Incluso en ausencia de otros signos o síntomas, el signo de Lhermitte es sugerente de EM en un adulto joven sin historia de trauma cervical.

Manifestaciones Cerebelosas: la ataxia y el temblor cerebelosos se encuentran entre los síntomas físicos más invalidantes de la EM

Manifestaciones Mentales: un deterioro intelectual leve acontece en aproximadamente el 40% de los pacientes con EM, principalmente en fases avanzadas, mientras que la discapacidad intelectual grave es mucho menos frecuente. Los trastornos afectivos son muy frecuentes en pacientes con EM. Se estima que la frecuencia de depresión se encuentra entre el 27% al 54%.³

Las definiciones utilizadas actualmente para el curso clínico de la enfermedad proceden de un consenso internacional de expertos ²³

Se consideran cuatro subtipos clínicos:

- **Remitente-recurrente:** episodios de déficit neurológico con recuperación clínica total o parcial (suele ocurrir en fases iniciales de la enfermedad y se relaciona con baja discapacidad).
- **Secundaria progresiva:** se manifiesta por un deterioro clínico irreversible. Es la fase de la discapacidad.
- **Primariamente progresiva:** la evolución es progresiva desde el inicio, no cursa con brotes y no existe recuperación.
- **Progresiva-recurrente:** desde el principio evoluciona pero existen brotes en los que la enfermedad avanza más rápido.

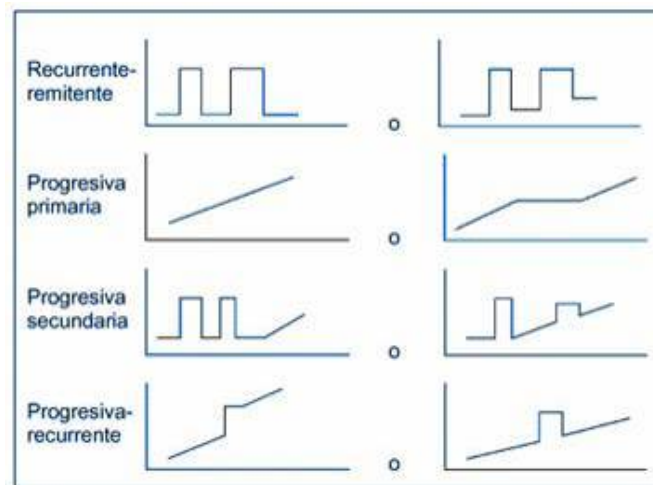


Fig. 7 Formas evolutivas de la EM (Lublin et al 1996).

1.5 Diagnóstico.

El diagnóstico de la EM es complejo y requiere de la integración de :

1.- Datos clínicos: existencia de brotes clínicos.

2.- Métodos de investigación paraclínicos:

- **Resonancia Magnética Nuclear:** es el método ideal para el estudio paraclínico de estos pacientes. Una placa de desmielinización en RM se muestra hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y densidad protónica (DP). La localización más frecuente de estas lesiones es en el sustancia blanca periventricular. Las lesiones inflamatorias agudas captan contraste (gadolinio).

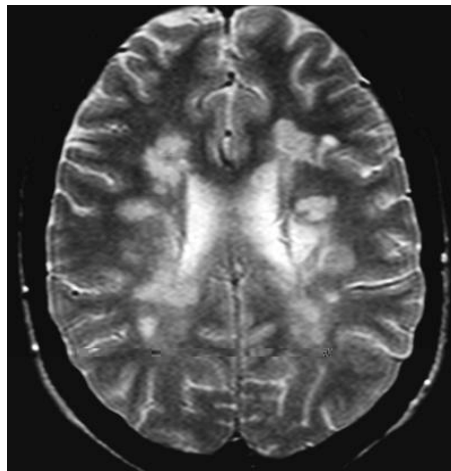


Fig. 8. Resonancia Magnética potenciada en T2 donde se muestran múltiples lesiones inflamatorias desmielinizantes, periventriculares, típicas de EM.

- **Estudio de la actividad inflamatoria en LCR:** aumento de síntesis intratecal de Ig G y presencia de Bandas Oligoclonales (BOC).

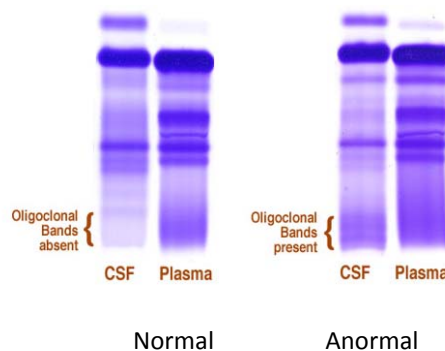
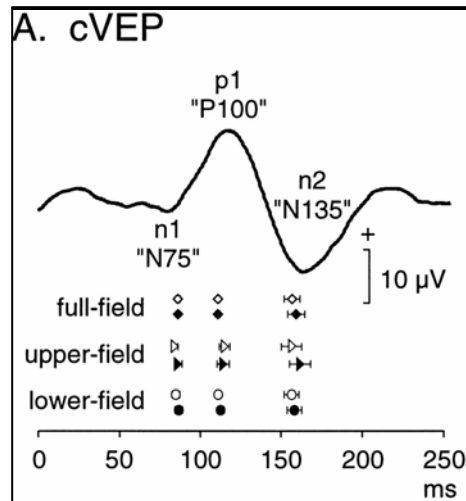


Fig. 9 . Estudio de bandas oligoclonales en LCR.

- Estudio de la conducción nerviosa mediante los Potenciales Evocados Visuales (estudio del potencial P100), auditivos y somatosensoriales.



En 1983 se introdujeron los **Criterios diagnosticos de Poser**²⁴ que establecían varias categorías de EM:

- EM clinicamenet definida: dos brotes separados en el tiempo y de distinta localización en el sistema nerviosos central.
- EM definida con ayuda del laboratorio: con el apoyo del líquido cefalorraquídeo [LCR], RM o potenciales evocados.
- EM clinicamente probable.

Cuando se elaboraron estos criterios se empezaba a utilizar la RM, por lo que no fue posible en ese momento concretar su utilidad para el diagnóstico de la EM.

Fig. 11. Criterios diagnósticos de Poser (1983).

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

En la actualidad se han propuesto unos nuevos criterios, basados fundamentalmente en la resonancia magnética, para adelantar el diagnóstico de la enfermedad e iniciar el tratamiento de forma precoz. Son los **Criterios de McDonald**.²⁵

Fig. 12. Criterios diagnósticos de Mc Donald

Presentación Clínica	Datos adicionales necesarios
2 o más ataques (recaídas)	Ninguno; la evidencia clínica es suficiente (la evidencia adicional es deseable pero puede ser consistente con EM)
2 o más lesiones clínicas objetivas	Diseminación en <u>espacio</u> , demostrada por: RNM <ul style="list-style-type: none"> o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RNM consistente con EM o un futuro ataque clínico que comprometa un sitio diferente
2 o más ataques	Diseminación en <u>tiempo</u> , demostrada por: RNM <ul style="list-style-type: none"> o un segundo ataque clínico
1 lesión clínica objetiva	Diseminación en <u>espacio</u> , demostrada por: RNM <ul style="list-style-type: none"> o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RNM compatibles con EM
1 ataque	Diseminación en <u>tiempo</u> , demostrada por: RNM <ul style="list-style-type: none"> o un segundo ataque clínico
2 o más lesiones clínicas objetivas	Diseminación en <u>espacio</u> , demostrada por: RNM <ul style="list-style-type: none"> o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RNM compatibles con EM
1 ataque	Diseminación en <u>tiempo</u> , demostrada por: RNM <ul style="list-style-type: none"> o un segundo ataque clínico
1 lesión clínica objetiva (presentación monosintomática)	LCR positivo <ul style="list-style-type: none"> y Diseminación en <u>espacio</u> demostrada por: Evidencia en la RNM de 9 o más lesiones cerebrales en T2 2 o más lesiones en médula espinal 4-8 lesiones cerebrales y 1 lesión de médula espinal PE positivos con 4-8 lesiones en la RNM PE positivos con <4 lesiones cerebrales más 1 lesión de la médula espinal
Insidiosa progresión neurológica sugestiva de EM (EM progresiva primaria)	LCR positivo <ul style="list-style-type: none"> y Diseminación en <u>tiempo</u> demostrada por: RNM <ul style="list-style-type: none"> o progresión continuada por 1 año

La diseminación en tiempo por RM se demuestra por:

- La aparición de una lesión que capta Gd demostrada en un estudio realizado por lo menos 3 meses después del comienzo del ataque clínico en un sitio diferente del ataque.
- En ausencia de lesiones que refuerzan con Gd en el estudio a los 3 meses, el estudio después de 3 meses adicionales muestra lesiones con Gd o nuevas lesiones en T2.

Los **Criterios de McDonald** ²⁶ para el diagnóstico de EM, requieren la presencia de lesiones en la sustancia blanca en la RM Craneal que cumplan los **Criterios radiológicos de Barkhof** ²⁷ para la diseminación espacial o la existencia de múltiples brotes para objetivar la diseminación temporal ²⁵

Criterios Radiológicos de Barkhof (Diseminación en espacio por la RM Craneal):	
1º	≥ 1 lesión cerebral o espinal captante de gadolinio
	o
	≥ 9 lesiones hiperintensas en T2 en el cerebro y/o médula espinal.
2º	≥ 1 lesión infratentorial o de la médula espinal.
3º	≥ 1 lesión yuxtacortical.
4º	≥ 3 lesiones periventriculares.

Fig. 13. Criterios radiológicos de Barkhof.

Los Potenciales Evocados (visuales, auditivos, somatosensoriales) estaban considerados criterio diagnóstico en los antiguos criterios diagnósticos de Poser ²⁴, pero no están incluidos dentro de los nuevos criterios diagnósticos de McDonald. ²⁸

Los PEVc se usan en la actualidad como confirmación de EM sólo en caso de progresión neurológica insidiosa. ²⁶

La nueva técnica de los Potenciales Evocados Visuales multifocales (PEVmf) puede detectar las señales individuales en el campo visual con una amplitud de 20-30 grados. ²⁹ Se ha demostrado con esta técnica que los cambios de la NO son más difusos de lo que se pensaba inicialmente en base a la información obtenida por la perimetría estandar (Campo Visual) y los Potenciales Evocados Visuales convencionales (PEVc). ^{30 31} Por lo tanto, los PEVmf aportan mucha más información que los PEVc y pueden constituir una prueba diagnóstica no invasiva con valor diagnóstico y pronóstico. ³²

Hay evidencia de que la discapacidad permanente en los pacientes con EM, se debe al daño axonal secundario a la enfermedad. En la actualidad no existen medios precisos para cuantificar el daño axonal a nivel cerebral. ³³ La discapacidad clínica se mide mediante la escala unificada de discapacidad de Kurtke o EDSS. ³⁴

Tabla 1. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

[Kurtke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452]³⁴

- 0** Exploración neurológica normal (nivel 0 en todos los sistema funcionales – SF-).
- 1.0** Ninguna discapacidad o signos mínimos en los SF.
- 1.5** Ninguna discapacidad, signos mínimos en más de un SF.
- 2.0** Discapacidad mínima en un SF.
- 2.5** Discapacidad mínima en dos SF.
- 3.0** Discapacidad moderada en un SF o leve en 3-4 SF, aunque se conserva toda la movilidad.
- 3.5** Se conserva toda la movilidad, pero existe una discapacidad moderada en un SF y se ha obtenido una puntuación de 2 en dos SF, una puntuación de 3 en dos SF o una puntuación de 2 en cinco SF (otras puntuaciones son 0 y 1).
- 4.0** Se conserva toda la movilidad sin ayuda, el paciente es autosuficiente y puede permanecer levantado durante unas 12 horas al día a pesar una discapacidad relativamente grave que afecta a un SF con una puntuación de 4. Se pueden recorrer 500 metros sin ninguna ayuda o descanso.
- 4.5** Se conserva toda la movilidad sin ayuda, aunque puede estar limitado para algunas actividades o necesitar asistencia mínima; discapacidad relativamente grave que suele afectar a un SF con una puntuación de 4 . Se pueden recorrer 300 metros sin ninguna ayuda o descanso.
- 5.0** La discapacidad es lo bastante grave como para impedir la realización de todas las actividades diarias; el paciente puede recorrer unos 200 metros sin ninguna ayuda o descanso.
- 5.5** Puede recorrer 100 metros sin ayuda o descanso y la discapacidad es lo bastante grave como para impedir la realización de algunas actividades .
- 6.0** Se requiere ayuda intermitente o unilateral constante para recorrer unos 100 metros con o sin descansos; se ven afectados los SF correspondientes, con combinaciones de más de dos SF con una puntuación a partir de 3.
- 6.5** Ayuda bilateral constante para recorrer 20 m. sin descansos; afectados los sistemas funcionales correspondientes, con combinaciones de más de dos sistemas funcionales con una puntuación a partir de 3.

Tabla 1. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

[Kurtke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452]³⁴

- | | |
|-------------|---|
| 7.0 | Incapacidad para recorrer más de 5 metros, incluso con ayuda; está limitado a una silla de ruedas estándar. |
| 7.5 | Solo puede dar unos cuantos pasos, limitado a una silla de ruedas, puede necesitar ayuda para desplazarse ,es posible que necesite usar una silla de ruedas motorizada; se ven afectados los SF correspondientes, con combinaciones de más de un SF con una puntuación a partir de 4. |
| 8.0 | El paciente debe permanecer en una cama o una silla. Es autosuficiente para muchas actividades y puede mover bien los brazos; se ven afectados los sistemas funcionales correspondientes, con combinaciones de varios sistemas con una puntuación a partir de 4. |
| 8.5 | El paciente debe permanecer en una cama o una silla la mayor parte del día, aunque es autosuficiente para muchas actividades y puede mover los brazos; afectados los SF correspondientes, con combinaciones de varios sistemas con una puntuación a partir de 4. |
| 9.0 | Discapacidad máxima y postración en cama, el paciente se puede comunicar y comer. |
| 9.5 | Discapacidad máxima y postración en cama, el paciente no puede comunicarse correctamente ni comer o tragar. |
| 10.0 | Muerte debida a EM por parálisis respiratoria, coma de origen indeterminado o crisis epilépticas repetidas. |

1.6 Diagnóstico Diferencial de EM

Enfermedades inflamatorias: lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Bechet, enfermedad de Sjogrën, sarcoidosis, enfermedad de Eales, enfermedad de Dèvic.

Enfermedades infecciosas: enfermedad de Lyme, neurosífilis, enfermedad de Wipple, paraparesia espástica tropical, infección por VIH, otras infecciones víricas.

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

Enfermedades degenerativas y genéticas: ataxia y paraplejas hereditarias.

Enfermedades metabólicas: déficit de vitamina B12, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, citopatía mitocondrial, defecto adquirido del cobre, enfermedad de Fabry.

Encefalomiелitis aguda diseminada.

Síndromes paraneoplásicos.

Otros: mielopatía cervical, Arnold-Chiari.

1.7 Tratamiento

1.7.1 Tratamiento del brote

- **Corticosteroides**: es el tratamiento más empleado en los brotes con síntomas discapacitantes. Los brotes sensitivos leves no suelen tratarse. La dosis establecida es de 500 a 1000 mg de metilprednisolona intravenosa durante 3-5 días con o sin pauta descendente.³⁵ También se han utilizado corticoides orales, aunque con resultados dispares.³⁶
- **Plasmaféresis**: se ha estudiado su uso en pacientes refractarios a los corticoides, observándose una mejoría moderada o importante en el 42% de los tratados comparados con el 6% observado en el grupo placebo.³⁷

1.7.2 Agentes modificadores de la enfermedad

Varios fármacos inmunomoduladores han demostrado efectos beneficiosos contrastados en pacientes con EM. Se ha demostrado que disminuyen la tasa de brotes, reducen la progresión de la discapacidad y el acúmulo de lesiones en la RM.

- **Interferones:**
 - IFN-β1b (Betaferon ®, laboratoriosBerlex, Richmond, CA): primer fármaco aprobado para el tratamiento de la EMRR.³⁸ Un ensayo clínico a 5 años demostró una reducción significativa de la tasa de brotes del 30%, así como una reducción de la progresión de la discapacidad comparado con el grupo placebo. Se observó además una reducción de la carga lesional en la RM.³⁹ Se administra de forma subcutánea cada 48horas.
 - IFN-β1a (Avonex ®, Biogen, Cambridge, MA): se demostró su eficacia en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. Se administra de forma intramuscular semanalmente.⁴⁰
 - IFN-β1a (Rebif ®, Serono Corp, Génova, Suiza):se administra de forma subcutánea cada 48 horas tres veces por semana. Su eficacia se demostró en un ensayo clínico con placebo⁴¹
- **Acetato de Glatirámero** (Copaxone®, Teva Marion Partners, Kansas City, MO): es un oligopéptido de cuatro aminoácidos, con una antigenicidad similar a la de la proteína mielínica básica. Se une al CMH, alterando la respuesta inmune e induciendo una respuesta Th2 supresora. Se administra diariamente por vía subcutánea. Sus efectos beneficiosos se demostraron en un ensayo aleatorizado y controlado.⁴²
- **Natalizumab** (Tisabry, Biogen®, Cambridge, MA): es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une a los linfocitos que atraviesan la barrera hemato-encefálica, bloqueando el paso de éstos a través de la BHE y evitando el proceso inflamatorio que se produce en el SNC en la EM. Los ensayos clínicos AFFIRM⁴³ y SENTINEL⁴⁴ demostraron una disminución de la tasa de brotes en la EMRR y de la probabilidad de progresión, comparado con placebo.

- **Mitoxantrona** (Novantrone®, Immunex Corp, Seattle, WA): se ha aprobado su uso para formas agresivas de EMRR o secundariamente progresiva en las que han fracasado otras terapias.⁴⁵

Para valorar la utilidad de la terapia inmunomoduladora desde las fases más precoces, dos estudios han evaluado la utilidad del interferon β 1b tras el primer brote desmielinizante incluyendo casos de NO con riesgo de desarrollo de EM según la RM. Tanto el estudio CHAMPS (Controlled High-risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study)^{46, 47} como el ETOMS (Early Treatment of Multiple Sclerosis Study)⁴⁸, obtuvieron resultados positivos. Se observó una reducción en la tasa de segundos brotes, una disminución en la tasa de conversión a EM clínicamente definida, un menor incremento en el volumen cerebral lesionado y en el número de lesiones nuevas en la RM.

En el estudio CHAMPS, se estudiaron 383 pacientes con NO y 2 ó más lesiones de sustancia blanca típicas en RM y se demostró que el tratamiento con interferon beta-1 a intramuscular redujo la probabilidad de desarrollar EM definitiva del 50 al 35%.^{46, 47}

En un análisis posterior del CHAMPS, se encontró que si se usan los criterios radiológicos de Barkhof²⁷ (9 ó más lesiones de sustancia blanca con al menos 1 de ellas captante de gadolinio), el tratamiento con interferon reduce hasta un 66% el riesgo de desarrollar EM definida a los 3 años.⁴⁹

Por lo tanto, los clínicos necesitarían ser capaces de distinguir aquellos pacientes con riesgo elevado de desarrollar MS entre todos los que han padecido NO y tienen lesiones en la RM para iniciar el tratamiento de la forma más precoz.

Fraser et al ⁵⁰, en un estudio con 68 pacientes con NO , sugieren que un retraso en la latencia sectorial de los PEVmf en pacientes con NO con alteraciones en la RM que todavía no cumplen criterios de McDonald , se correlaciona con un aumento de riesgo de progresión a EM en un año,comparado con aquellos pacientes en los que las latencias de los PEVmf son normales. Por lo tanto, esta prueba podría ser útil para identificar a aquellos pacientes con un primer episodio de NO y RM no diagnóstica con riesgo elevado de desarrollar EMDefinida y poder iniciar el tratamiento lo antes posible. Los PEVmf podían integrarse como una prueba de rutina, ya que es una exploración no invasiva y de bajo coste. ⁵⁰.

1.7.3 Nuevas terapias en la Esclerosis Múltiple

- **Daclizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado que se une a linfocitos activados implicados en el desarrollo del componente inflamatorio de la EM. Datos clínicos preliminares sugieren una buena tolerancia y una reducción de la actividad de la enfermedad. ⁵¹
- **Fingolimod:** análogo de la esfingosina que altera la migración linfocitaria provocando un secuestro de los linfocitos en los nódulos linfáticos. Se ha realizado un estudio en el que se obtienen resultados positivos pero se han descrito casos de leucoencefalopatía posterior reversible, por lo que se están realizando más estudios. ⁵² Se administra vía oral.
- **Laquinimod:** inmunomodulador sintético por vía oral. Un estudio preliminar muestra una reducción significativa de lesiones activas en la RM comparándolo con un placebo,aunque se está completando el estudio. ⁵³
- **Teriflunomida:** inmunomodulador oral que inhibe la síntesis de pirimidina y altera la unión entre el linfocito T y la célula presentadora de antígeno. Un estudio preliminar ha demostrado su eficacia, aunque se están llevando a cabo más estudios. ⁵⁴

2 LA NEURITIS ÓPTICA.

Se estima que la NO es la forma de debut de la enfermedad en un 20% de los pacientes con EM^{55, 56, 57}

La frecuencia de la NO durante el curso de la enfermedad se estima entre 40-70%,^{58, 59} aunque es difícil de precisar por las características de los estudios, la variabilidad de la clínica y porque en muchos casos, se presenta de forma subclínica, ya que tienen que desaparecer más del 40% de las células ganglionares para que su ausencia pueda ser detectada por las técnicas perimétricas utilizadas en la clínica actualmente.^{60, 61}

La proporción de pacientes que tras sufrir un brote de NO es diagnosticado a lo largo del tiempo de EM es alta, aunque varía según las series: 19% a los 4 años⁶², 54% a los 8 años⁶³, 40% a los 30 años⁶⁴. La mayoría son diagnosticados en los tres a cinco primeros años de seguimiento. Se ha estimado que el riesgo de padecer EM es del 26%, 34%, 40% a los 5, 10 y 15 años respectivamente⁶⁴

La NO es la causa más frecuente de pérdida visual en EM, con una incidencia anual estimada de 5:100000 y con una prevalencia de 115:100000⁶⁵.

La NO es típicamente unilateral, aunque en un 15% de los casos es bilateral. Desde hace tiempo se sabe que al menos en el 65% de los casos, existe afectación subclínica bilateral evidenciada por el análisis del campo visual.⁶⁶

Generalmente, la recuperación es muy buena. El curso natural de la neuritis óptica conduce a la recuperación visual casi completa en la mayoría de los casos.

La recuperación comienza entre las 2 primeras semanas y se completa a los 6 meses, sólo un 5% de los pacientes recuperan menos del 20/200.⁶⁷ La severidad de la pérdida de visión parece no influir en la recuperación posterior⁶⁸.

A pesar de que exista una buena recuperación visual, se ha observado que existe un daño axonal subclínico en muchos de los pacientes con antecedente de NO^{69, 70, 71}.

El estudio de 10 años, realizado por el Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) ha demostrado que el riesgo total de desarrollar EM tras haber padecido NO es del 38%, pero este riesgo se incrementa al 56% en aquellos en los que tienen más de una lesión típica de EM en RM.(EMPosible) ⁷²

Mediante estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RM), se ha demostrado que entre el 31 y 82% de pacientes con NO y lesiones en RM, progresarán a EM en 2 años comparado con el 13% que sólo desarrollarán EM en dos años en caso de que tengan RM normal en el momento del diagnóstico de la NO ⁷³

Por lo tanto, el interés actual radica en la capacidad de diagnosticar EM con un solo brote clínico con el apoyo de las pruebas de neuroimagen (RMCraneo-Cervical), para realizar el diagnóstico de la forma más precoz posible y poder iniciar el tratamiento para detener la evolución de la enfermedad ^{74, 75}.

2.1 Tratamiento

2.1.1 Tratamiento de un brote de NO.

A partir de los resultados que se obtuvieron en el ONTT ^{66, 76, 77}, en la actualidad se recomienda iniciar terapia con metilprednisolona intravenosa (1 gramo al día durante 3 días) tanto a aquellos pacientes que presenten lesiones desmielinizantes en la RM como los que tienen RM normal. ^{35, 36} El objetivo es acelerar la recuperación visual y proteger a corto plazo de la aparición de nuevos brotes desmielinizantes. ^{78, 79}

2.1.2 Terapia opcional de la NO como forma de presentación de la EM.

La terapia inmunomoduladora con los fármacos descritos anteriormente (interferon beta, acetato de glatirámico, mitoxantrona), es la opción a largo plazo indicada para la EM ⁴³⁻⁴⁹.

En pacientes ya diagnosticados de EM estos fármacos han demostrado capacidad para frenar la discapacidad neurológica, reducir la tasa de recaídas, disminuir el desarrollo de lesiones en la RM y de la atrofia cerebral ⁸⁰

El CHAMPS y el ETOMS, ⁴⁷⁻⁴⁹ dos estudios realizados en pacientes tras el primer brote desmielinizante (incluyendo casos de NO) para valorar la utilidad de la terapia inmunomoduladora desde las fases más precoces, han observado una reducción en la tasa de segundos brotes, una disminución en la tasa de conversión a EM clínicamente definida, un menor incremento en el volumen cerebral lesionado y en el número de lesiones nuevas en la RM.

Por lo tanto, en el momento actual, tras el primer brote de NO, si se cumplen los criterios de McDonald se puede iniciar tratamiento inmunomodulador ⁴⁷. En los casos de NO que no cumplan los criterios de McDonald, se deberá repetir un estudio con RM a los tres meses para demostrar la diseminación en tiempo y/o en espacio ^{74, 75}.

3 LA NEURITIS ÓPTICA COMO MODELO DE ESTUDIO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

La neuritis óptica es una forma frecuente de brote inflamatorio de la EM y se emplea como modelo de estudio de las recaídas in vivo ⁸¹. La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) está formada por axones de las células ganglionares que constituyen la primera neurona de la vía visual. Los axones constituyen aproximadamente el 82% del espesor de la CFNR y al menos el 18% restante está formado por glía. ⁸² Estos axones no se mielinizan hasta atravesar la lámina cribosa por lo que el ojo es el único lugar del sistema nervioso donde se puede estudiar el daño exclusivamente axonal producido por los brotes inflamatorios independientemente del estado de la mielina. ⁸³

Para evaluar la eficacia de las nuevas terapias, los ensayos clínicos deberían disponer de un arma que les permitiese demostrar el efecto del medicamento sobre el sustrato fisiopatológico de la enfermedad. La NO puede tratarse de la primera manifestación en un 20-50% de las EM, lo que incrementa su valor como modelo en los ensayos terapéuticos. ⁸⁴ Dado que la discapacidad neurológica está en estrecha relación con el daño axonal y no tanto con el grado de desmielinización ni con los marcadores inflamatorios, poder monitorizar in vivo la pérdida axonal con una técnica no invasiva resulta prometedor ^{85, 83, 86, 87}. La retina y el nervio óptico constituyen un modelo de afectación a corto y largo plazo sobre las que estudiar la viabilidad de las nuevas estrategias terapéuticas neuroprotectoras.

La valoración clínica del nervio óptico puede realizarse desde el punto de vista funcional o estructural, siendo ambos necesarios para un análisis completo.

La evaluación funcional se lleva a cabo mediante la exploración de la agudeza visual y visión de colores, técnicas campimétricas y pruebas electrofisiológicas. Los estudios electrofisiológicos empleados hasta ahora incluyen los potenciales evocados visuales de campo completo (PEVc) realizados según la técnica convencional ISCEV (estímulo de un damero, un canal de registro), aunque no se registra toda la amplitud del campo visual.⁸⁸ La evaluación estructural se puede realizar mediante el Campo visual y la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), aunque éstos sólo estudian el nervio óptico en la retina.

Sería necesaria una prueba capaz de examinar la correspondencia topográfica entre los daños estructurales del nervio óptico medidos mediante el grosor de la CFNR por OCT y los daños funcionales, medidos mediante los PEVmf en las áreas correspondientes del campo visual en pacientes con NO y EM.

4 LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES CONVENCIONALES (PEVc).

Los potenciales evocados visuales convencionales (PEVc) representan la respuesta eléctrica de la corteza occipital generada por la estimulación del campo visual central. Los PEVc exploran la integridad de la vía visual desde la mácula a la corteza occipital, valorando la función desde los fotorreceptores, pasando por las células bipolares y las células ganglionares, hasta el cortex occipital, proporcionando una medida objetiva y reproducible de la función de la vía óptica, pero sin capacidad para localizar las lesiones.^{89, 90}

La contribución del campo visual central a los PEVc se fundamenta en tres motivos:

- El mapa retinotópico en la corteza visual es tal, que la representación del CV central se localiza muy cerca de la superficie del polo occipital, mientras la representación del CV periférico se halla en la profundidad de la cisura calcarina.

- La proyección foveal está magnificada en el cortex,⁹¹ debido a la relación 1:1 entre fotorreceptor y célula ganglionar para la zona central de la retina, mientras que la periferia de la retina recurre a la sumación espacial, convergiendo el estímulo de muchos fotorreceptores en una sola célula ganglionar; de forma que más del 50% de las células de la corteza visual primaria tiene campos receptivos en los 10º centrales del CV⁹¹.
- Por último, pequeños estímulos en damero solo pueden ser percibidos por el CV central.

Clásicamente, se obtienen en la práctica clínica tres tipos de registros:

Los PEV estructurados reversibles o tipo pattern reversal en los que el estímulo es un damero que alterna de blanco a negro con luminancia constante.

Los PEV estructurados tipo onset/offset en los que el estímulo no alterna, sino que aparece y desaparece, manteniendo la luminancia constante.

Los PEV tipo flash en los que el estímulo es una fuente de luz de arco de xenón.

Recientemente, se han introducido nuevas formas de estimulación visual para el registro de los PEV como los potenciales evocados visuales multifocales (PEVmf).

Los parámetros de mayor utilidad diagnóstica en el registro de los PEV, dependen del tipo de estímulo utilizado para su generación y son fundamentalmente, la amplitud o fase y la latencia. La amplitud se expresa en microvoltios (μV) y se mide desde el pico de un componente al pico del que le precede. En los PEV tipo pattern reversal, los componentes comúnmente medidos son: N75, P100 y N135; en esta nomenclatura, P y N hacen referencia al voltaje positivo y negativo registrado en el electrodo occipital con respecto al voltaje del electrodo de referencia y la cifra, a la medida del pico de latencia referido al componente normal expresada en milisegundos (ms), considerando que el pico de latencia es el tiempo transcurrido entre el estímulo y el pico del voltaje de la respuesta. Los picos de respuesta obtenidos no son equivalentes, tienen diferentes orígenes y pueden afectarse de diferentes formas según el estado de la enfermedad.⁹²

El valor absoluto de la latencia es más fiable que el de la amplitud. Un sujeto normal muestra una variabilidad en la latencia del 2-5% intra e inter-sesiones de registro, mientras que la variabilidad de la amplitud alcanza el 25% intra e inter-individuos.⁹³

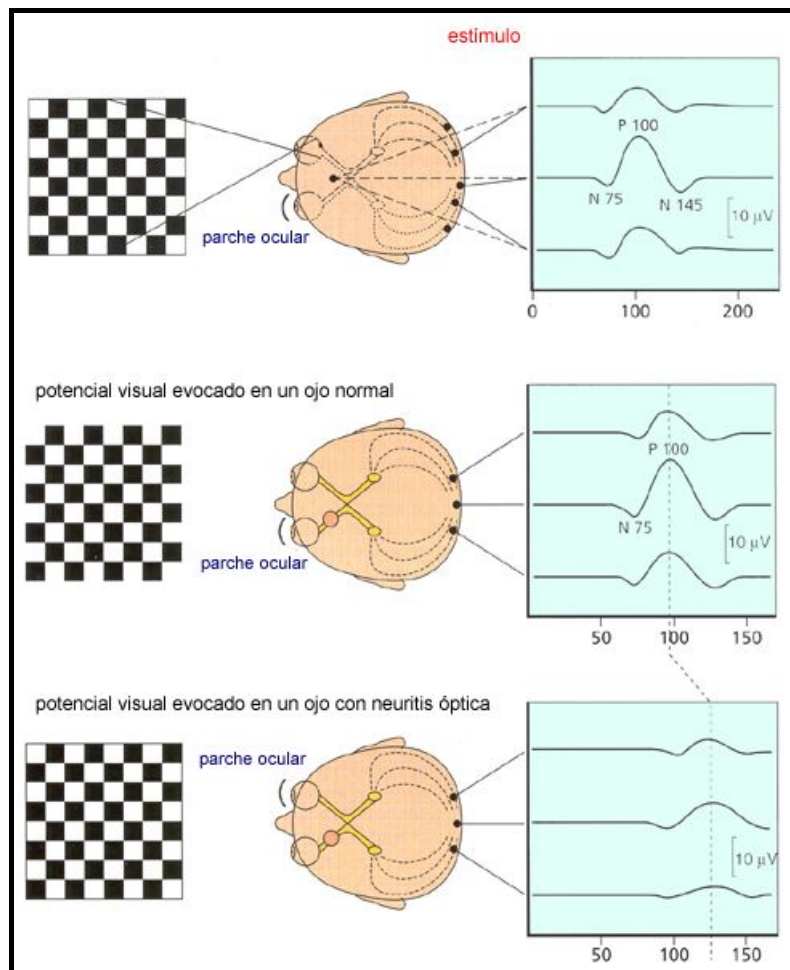


Fig 14. Esquema de la realización de los Potenciales Evocados Visuales Convencionales (PEVc).

Los factores más destacados que afectan a la latencia son la edad, el error refractivo y el diámetro pupilar.^{94, 95} Los PEV tipo pattern reversal son más reproducibles y precisos que los PEV tipo flash en la valoración del nervio óptico.⁹⁶

5 NEURITIS ÓPTICA Y POTENCIALES EVOCADOS VISUALES CONVENCIONALES (PEVc)

Los PEVc son el método diagnóstico usado comúnmente para el diagnóstico electrofisiológico de NO/EM. Es una técnica fácil de realizar, colocando electrodos sobre el córtex occipital. Hace tres décadas, Halliday et al., publicaron que los PEV estaban alterados (retrasados) en pacientes con ON/EM, comparado con sujetos sanos⁹⁷.

Los Potenciales Evocados son técnicas neurofisiológicas que se utilizan en la práctica clínica, proporcionando una medida fiable de la desmielinización o de la pérdida axonal, incluso en ausencia de síntomas deficitarios objetivos.

Los Potenciales Evocados Visuales (PEV), exploran la vía visual y son más sensibles que la Resonancia magnética craneal para la detección de lesiones desmielinizantes en los nervios ópticos, quiasma y vías ópticas.

Los PEVc permiten registrar la respuesta eléctrica provocada por los estímulos visuales en la corteza occipital. El Potencial Evocado Visual es un cambio de bajo voltaje en el potencial de electroencefalograma occipital que se produce en respuesta a la estimulación visual.

El origen del PEVc está en la línea media de la corteza occipital, en la que el 60% de la respuesta es generada por las células ganglionares de la retina. El potencial obtenido es la suma de todas las respuestas de todos los elementos neuronales estimulados y está dominado por la región macular debido a que tiene mayor representación cortical^{98, 99, 100}.

Se ha estimado que el 65% de todas las respuestas de los PEV representan el 2º central del campo visual^{99, 101}.

Halliday et al. en 1972,¹⁰² propusieron esta técnica para el estudio de la vía visual en pacientes con NO y EM. Posteriormente, otros autores realizaron estudios con PEVc y objetivaron un retraso en la conducción en un elevado porcentaje de pacientes con NO y EM, lo que refleja una desmielinización de las fibras del nervio óptico¹⁰³. La posterior recuperación de la latencia en algunos pacientes, se ha interpretado como una evidencia de remielinización¹⁰⁴.

Las alteraciones en los PEVc fundamentalmente se deben a lesiones postretinianas. Las lesiones del nervio óptico y de las células ganglionares producen cambios en los PEV. Se ha demostrado por múltiples estudios que una disminución de la amplitud indica la existencia de daño axonal, mientras que un retraso en la latencia indica lesión desmielinizante del nervio óptico.¹⁰⁵

En los pacientes con EM, se ha detectado prolongación en la latencia del potencial P100.^{106,107}

Se ha demostrado una fuerte correlación entre una disminución en la amplitud y el déficit visual en pacientes con EM.¹⁰⁸ El alargamiento de la latencia se encuentra en un elevado porcentaje de sujetos afectados de NO.^{109, 110}

En fase aguda, cuando la agudeza visual es muy baja, la amplitud también está reducida de forma muy significativa. En pérdidas más leves existe únicamente un aumento de latencia del potencial.^{109, 110} La normalización de los PEV tras la recuperación es rara, ocurre sólo de forma completa en 5-29% de los casos. Por lo tanto, existen casos de alteración del PEVc en pacientes con NO que se han recuperado y tienen agudeza visual normal.¹¹¹

Aproximadamente en un tercio de los casos de neuritis óptica unilateral existe una prolongación de la latencia del PEVc del ojo contralateral, indicativa de daño subclínico.¹¹² Diem et al,¹¹² realizaron un estudio con 25 pacientes de EM sin NO y con agudeza visual normal. Demostraron una disminución significativa de la amplitud en estos pacientes sin síntomas visuales. Estos autores demuestran una vez más que existe daño axonal del nervio óptico y vía visual a pesar de la agudeza visual normal,¹¹² por lo que defienden la hipótesis de que existe una degeneración axonal subyacente en la EM

sin relación clínica directa debido a los mecanismos de plasticidad neuronal^{113, 114} y la necesidad de desarrollar técnicas para cuantificar la evolución de la enfermedad, ya que no nos podemos basar en parámetros clínicos.

En el *Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)* se demostró que más del 50% de los casos de NO tienen un escotoma que afecta a zonas periféricas del campo visual.¹¹⁵ Como la mayoría de las respuestas del PEV representan la mácula, estos defectos no se detectan mediante los PEVc.

Por lo tanto, los PEV son una herramienta sensible pero no específica para el diagnóstico de NO en casos donde los hallazgos clínicos son equívocos.

La limitación más importante del PEVc es que no tiene capacidad para localizar las lesiones ni da una imagen topográfica de la vía visual. Esta técnica no es capaz de proporcionar información topográfica sobre las diferentes partes de la retina, la vía genículo-cortical ni el córtex visual.^{116, 117, 118}

Las respuestas que se obtienen de este potencial son mixtas, ya que en una misma respuesta contribuyen regiones normales y anormales del campo visual y están dominadas por las regiones que provocan las respuestas más grandes. Por lo tanto, los defectos focales se pierden¹¹⁹

No se pueden detectar defectos focales del campo visual, sobretodo los localizados en el campo superior. Esta pérdida de información limita el uso de esta técnica.^{119, 120}

Múltiples estudios han demostrado que los PEVc anormales no aportan información adicional diagnóstica ni pronóstica para el desarrollo de EM, ya que tienen una baja sensibilidad y especificidad y analizan exclusivamente pocos grados centrales del campo visual, sin cubrir las regiones periféricas del nervio óptico.

Por dicho motivo, los nuevos criterios de McDonald²⁶ no los incluyen como diagnósticos. Se utilizan únicamente para confirmar la EM en aquellos casos en que exista una progresión más insidiosa.

El desarrollo reciente de la tecnología multifocal aplicada a los potenciales evocados ha abierto las posibilidades de utilización como técnicas de perimetría objetiva en las neuropatías ópticas.

6 LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES (PEVmf)

Hace 30 años, *Halliday et al.*^{97, 102} describieron las respuestas mediante PEV en pacientes con NO y EM. Como se ha expuesto anteriormente, la técnica tradicional de los PEV tiene sus limitaciones, pues las respuestas obtenidas son la suma de todos los elementos neuronales del campo visual y está dominado por la región macular que tiene una representación cortical más amplia.^{116,117,118,119} Por lo tanto, resulta imposible detectar defectos focales.

Baseler et al.,¹¹⁷ propusieron que dicha limitación podría ser resuelta utilizando el método de múltiple-input descrito por *Sutter et al.* en 1991 para el electroretinograma multifocal (ERGmf).^{121,122} *Baseler et al.*,¹¹⁷ demostraron que se podían obtener 60 o más respuestas, cada una de un sector del campo visual, pudiendo estudiar un área extensa de la retina

Con la técnica de los PEVmf se pueden estudiar simultáneamente numerosas regiones del campo visual.¹²¹ Durante la prueba, el paciente ve una pantalla que contiene 60 sectores. Para estudiar los defectos en el campo visual, éstos deben ser comparados con controles normales mediante sofisticados análisis y software.

Klistorner et al.,¹²³ proponen que si los electrodos están correctamente situados, esta técnica podría ser utilizada para detectar defectos focales del campo visual, incluso demostraron que existía relación con los defectos del campo visual Humphrey.

Esta técnica fue inicialmente utilizada para estudiar los defectos del campo visual en pacientes con glaucoma.^{124 - 131}

6.1 Técnica.

La técnica combina la técnica de los PEV convencionales, subdividiendo por sectores el campo visual. Cada uno de ellos tiene un estímulo independiente controlado por un software especial, de forma que mediante una señal continua simple de EEG, con algoritmos matemáticos sofisticados se obtiene una respuesta de PEV de cada región independiente. Actualmente, se registran simultáneamente 60 regiones con una radio de 20-25º desde el centro del campo visual.^{29,132}

Los PEVmf pueden obtenerse con el mismo equipo usado para los ERGmf y muchos centros poseen estos equipos, sin embargo, son muy pocos los que realizan el estudio de los PEVmf, ya que el software necesario para identificar defectos focales es difícil de conseguir. En este momento, muy pocos grupos de estudio en todo el mundo están desarrollando esta técnica. Sin embargo se está desarrollando rápidamente y se espera que se comercialice el software en un futuro próximo

El software más utilizado es el VERIS software desarrollado por Sutter(Electro-Diagnostic Imaging (EDI), San Mateo,CA). Otras compañías han desarrollado otros equipos:

Roland Instruments in German.

AccuMap system (ObjectiVision Pty,Ltd,Sydney,Australia), es un sistema diseñado para registrar exclusivamente PEVmf, basado en el trabajo de *Graham, Klistorner et al.*^{129,130,131}

El trazado que se obtiene es similar al original descrito por *Baseler et al.*¹¹⁷ pero modificado por el software VERIS desarrollado por *Sutter.*¹²¹ El campo visual se divide en 60 sectores, cada uno contiene 16 casillas (8 blancas y 8 negras), escalados según la magnificación cortical, similar a la estimulación cortical.

Se utilizan los mismos electrodos y amplificadores que en los PEV convencionales, la diferencia entre ambos es el método de estimulación y el análisis por sectores, lo que hace que se obtengan resultados diferentes. Se coloca un electrodo activo 4cm por encima del inion, electrodo de referencia en el inion y un electrodo de tierra en la frente. Dos electrodos activos 1cm superior y 4cm lateral al inion.^{127, 133, 134}

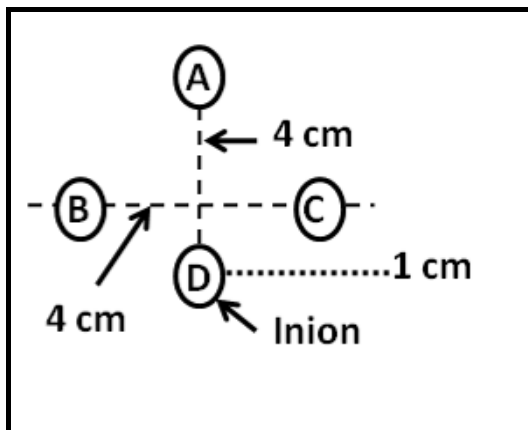


Fig 15. Colocación de los electrodos sobre el cuero cabelludo.

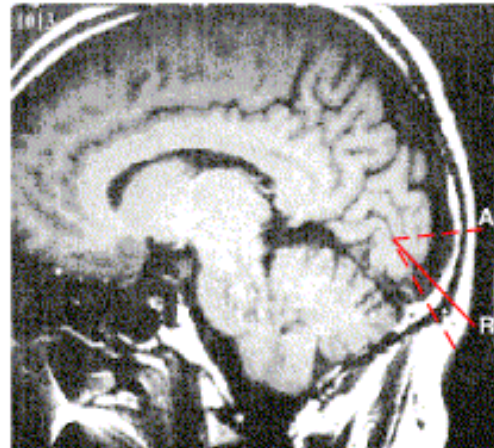


Fig. 16. Representación de los electrodos sobre la corteza cerebral.

Este método fue el desarrollado por *Klistorner y Graham*,¹²³ y permite obtener mejores respuestas de algunas partes del campo, especialmente las situadas por debajo de la línea media. *Meigen y Krämer* en 2007 realizaron un estudio para optimizar la localización de los electrodos en el cuero cabelludo y concluyeron que el uso de dos derivaciones perpendiculares tomando como referencia el inion era el método de registro más efectivo. El aumento de derivaciones no incrementaba el área bajo la curva de los potenciales.¹³⁵ Mediante el análisis en MATLAB de los registros obtenidos, se puede combinar la información de los distintos electrodos.¹³⁶

En resumen, con una señal única, continua de PEV, el software extrae 60 PEVmf respuestas, cada una asociada con uno de los sectores en los que se divide el campo visual.

6.1.1 Obtención de la respuesta local de la seña única.

Cada 13,3msec durante la estimulación, el marco del monitor cambia, de forma que cada sector varía (se invierte) o puede no variar nada, obteniendo de esta forma una secuencia de cada uno de los sectores cuyas latencias se analizan comparadas con normales.¹²¹

Si sumamos todos los registros en el momento en que un sector en concreto se invierte, el resultado obtenido es la respuesta R. La suma de todos los registros obtenidos en el momento en el momento en que dicho sector no se invierte es la respuesta NR. La respuesta R contiene las respuestas de todos los sectores invertidos, incluido el sector estudiado. Sin embargo, la respuesta NR contiene las respuestas de todos los sectores excepto el estudiado. Esta información de los 60 sectores, se analiza mediante una secuencia pseudo-randomizada y mediante un algoritmo obtenemos las respuestas de todos los sectores.

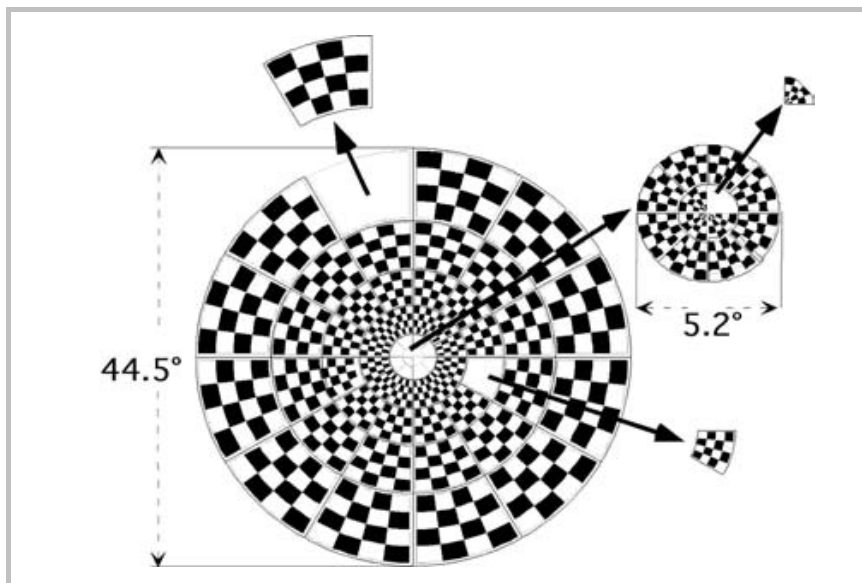


Fig 17. División en 60 sectores del campo visual.

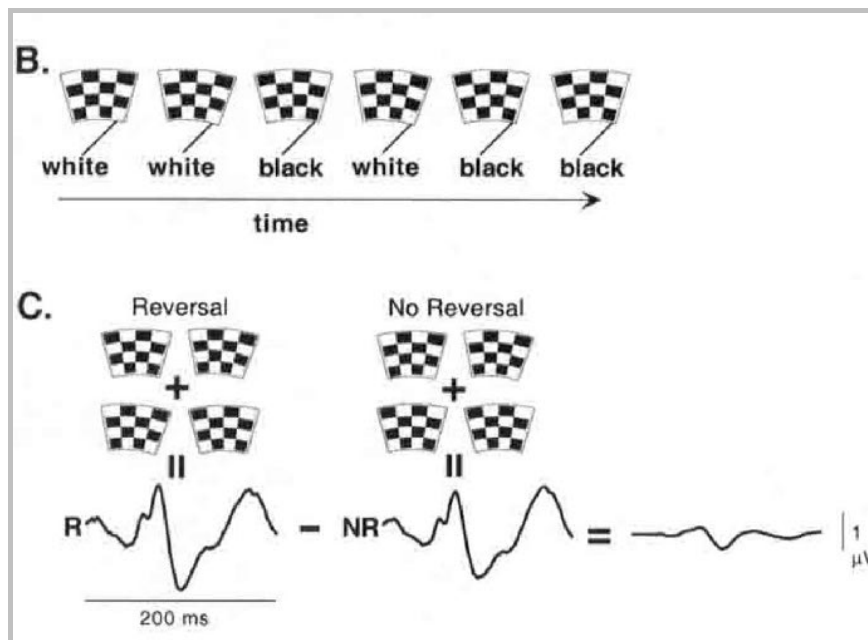


Fig. 18. B. Método de estimulación alternante de los distintos sectores.
C. La extracción de la respuesta y obtención del potencial.

6.1.2 Valores de normalidad y reproducibilidad.

Todos los estudios sobre PEVmf realizados se han relacionado con sujetos normales, sin embargo, estos resultados no son extrapolables a otros investigadores. La versión actual de VERIS y Roland no tiene valores de normalidad. El software en desarrollo de AccuMap los tendrá. Por lo tanto, cada clínico deberá establecer sus propios valores de normalidad relacionados con la edad, ya que el ruido de la exploración hace que varíen los resultados. Es importante comprobar la reproducibilidad de la técnica.

Chen et al, publicaron en un estudio sobre 15 sujetos controles sanos y 10 pacientes con glaucoma, unos valores de reproducibilidad mejores que en la campimetría visual de Humphrey (VHF)¹³⁷, sin embargo, observaron importante variabilidad intersujeto para que esta técnica fuera válida para estudios clínicos. La mayor variabilidad depende de la anatomía cortical de cada sujeto^{138, 139} y su relación con las estructuras anatómicas de referencia como el inion. Estas diferencias pueden producir marcada variabilidad en los PEVmf.¹⁴⁰

Para evitar la variación interindividual, se estudió el PEVmf de ambos ojos en un mismo sujeto. Aunque las respuestas entre dos individuos son diferentes, las respuestas de los PEVmf de ambos ojos sanos del mismo individuo deberían ser iguales. Esto es debido a las conocidas bases anatómicas. Cualquier punto del campo visual cae sobre la retina temporal de un ojo y sobre la retina nasal del contralateral. Este par de respuestas proyecta sobre prácticamente la misma zona cortical del córtex occipital. Por ejemplo, un punto en el campo visual izquierdo cae sobre la retina temporal del ojo derecho y sobre la retina nasal del ojo izquierdo.¹⁴⁰ Por lo tanto, si el nervio óptico, la retina y las vías visuales no están alteradas en ningún ojo, el PEVmf obtenido de un estímulo del mismo punto del campo visual, debería ser el mismo de ambos ojos.

Por lo tanto, si las respuestas monoculares PEVmf obtenidas de ambos ojos de sujetos sanos son similares, la comparación entre los registros monoculares de un paciente podría permitir la detección temprana y localización lesional de las células ganglionares o de la vía óptica. *Hood et al*, demostraron en un estudio una mínima diferencia interocular dentro de un mismo individuo, que no interfiere con la validez de la técnica.
133

Se establecieron unas normas "Normas de Pórtland" descritas por *Hood et al*. para el análisis del software.^{141, 142, 143}

6.2 Aplicaciones clínicas¹⁴⁴

- Estudio de defectos funcionales: el PEVmf tiene la ventaja de la representación topográfica, lo que permite compararlo con los VHF.
- Estudio de alteraciones visuales no detectadas por otras técnicas (Estudio de agudeza visual, VHF, PEVc).
- Diagnóstico etiológico del tipo de neuritis óptica (isquémica, compresiva, inflamatoria).
- Diagnóstico y seguimiento de NO en EM: es capaz de medir y localizar el defecto del campo visual en pacientes con agudeza visual, VHF y PEVc normales.^{145, 146.}

- Confirmación de VHF dudosos o en pacientes que no lo realizan correctamente, falsos positivos, falsos negativos.
- Seguimiento de la progresión de la enfermedad (gracias a su reproducibilidad).
- El PEVmf establece el origen orgánico de los defectos del VHF, confirma la extensión del campo y puede sugerir su causa. Esta prueba, asociada al ERGmf puede descubrir lesiones en la retina.¹⁴⁷

6.3 Limitaciones de la técnica

- Resolución espacial: es más pobre en la periferia del campo y en la mancha ciega.
- Dificultades en la realización de la prueba: falta de colaboración, somnolencia, lo que genera ruido.¹⁴⁸
- Fijación excéntrica y defectos de refracción.^{149,150}
- Variabilidad en la distribución cortical y colocación de los electrodos: *Bengtsson et al* demostraron una buena reproducibilidad con el montaje de los electrodos verticales y horizontales, sin que afecte la variante anatómica o el pequeño desplazamiento de los electrodos.¹⁵

7 COMPARACIÓN ENTRE LOS PEVmultifocales Y LOS PEVconvencionales.

El *Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)* mostró que más del 50% de los casos de NO tienen un escotoma periférico en el campo visual.¹¹⁵ Como los PEVc representan principalmente las respuestas maculares, no es posible la detección de dichos defectos con esta técnica.

Hood et al grabaron registros de PEVmf de pacientes con NO/EM y propusieron que los PEVmf eran mejores que los PEVc para detectar el daño de lesiones focales en el nervio óptico y la retina,^{132, 152, 153} ya que la técnica de los PEVmf permite registros simultáneos de respuestas de muchas regiones del campo visual, a diferencia de los PEVc, que están dominados por la región macular.

Hood et al, apuntaron dos razones por las que los PEVmf eran superiores a los PEVc:

- Los PEVc suman respuestas de una amplia región del campo visual, por lo que retrasos locales en el potencial pueden no detectarse.^{143, 144} Los PEVc no proporcionan información topográfica sobre las diferentes partes de la retina, la vía genículo-cortical ni el córtex visual.^{116, 117}. Los PEVc pueden detectar amplias zonas de desmielinización, pero no son capaces de localizar las lesiones.
- Además, el campo inferior contribuye más que el campo superior, por lo que los PEVc detectan peor los defectos del campo superior.^{119, 154}

Múltiples estudios posteriores han confirmado que los PEVmf son superiores a las PEVc para detectar defectos focales del campo visual en pacientes con NO.^{133, 155}

Klistorner et al, realizaron PEVc y PEVmf a pacientes con NO unilateral. Los PEVmf demostraron mayor sensibilidad (89%) para identificar los ojos afectados que los PEVc (73%). Al analizar casos individuales, los PEVmf permitían detectar pequeños defectos del campo visual y defectos periféricos no detectables por la otra técnica, por lo que reflejan mejor el estado del nervio óptico.¹⁵⁶

Grover et al,¹⁵⁷ realizaron un estudio en 19 pacientes con NO/EM y en 40 controles, todos ellos se les realizó PEVc y PEVmf. Publicaron una especificidad del 90% y una sensibilidad del 94,7% para los PEVmf, demostrando superioridad con respecto a los PEVc para detectar daño subclínico y defectos focales en el nervio óptico.

8 NEURITIS ÓPTICA Y POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES (PEVmf).

Con los PEVmf, es posible estimular un área limitada de la retina y obtener respuestas de las diferentes zonas del campo visual.¹²³ Así permiten monitorizar la recuperación del nervio óptico.^{158, 153}

Los PEVmf permiten un estudio topográfico - funcional de la vía visual con la medida de la amplitud y latencia de respuestas en un campo de 24º,^{50, 142, 147, 159, 160} lo que permite identificar defectos focales del nervio óptico con una elevada sensibilidad y especificidad.^{161, 162}

Fraser et al,¹⁶⁰ realizaron un estudio con 64 pacientes que habían padecido NO aguda y pasada. Un tercio de ellos estaban diagnosticados de EM, otro tercio eran SCI y el resto eran EM Posibles. Detectaron alteración en los PEVmf en 97,3% de los ojos con NO¹⁶⁰ y posteriormente el mismo grupo publicó una sensibilidad de los PEVmf del 89% en un estudio de 26 pacientes con unilateral NO.¹⁵⁶

Grover et al,¹⁵⁷ publicaron una especificidad del 90% y una sensibilidad del 94,7%, tanto para los estudios monoculares como interoculares, demostrando superioridad con respecto a los PEVc y *Pakrou et al*,¹⁶³ identificaron 96% de los ojos con NO como anormales.

Un estudio reciente realizado por *Laron et al* en 74 pacientes con EM en los cuales la mitad habían padecido NO, obtuvieron una sensibilidad del 91% en los ojos afectados de NO con una especificidad del 95%.¹⁶⁴ Sin embargo, esta sensibilidad disminuía en los casos de NO bilateral. Este estudio concluye que los PEVmf son una técnica de elevada sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones en la vía visual en pacientes con EM y NO, e incluso sirve para detectar lesiones subclínicas. Al estudiar áreas externas a los 10º centrales del campo visual, permite detectar defectos focales. Se postula como potencial prueba para monitorizar la recuperación y la progresión de la enfermedad.¹⁶⁴

Existe un factor limitante que es la variación interindividual de las respuestas debido principalmente a la variabilidad de la anatomía del córtex visual^{165, 166-168} y también en la posición de los electrodos.¹⁶⁹

Para evitar el problema anterior, *Hood et al*, (2000) utilizaron una técnica en la que se realiza una comparación interocular. Se conoce que un punto en el campo visual activa células ganglionares que corresponden a áreas de las dos retinas y proyectan en la misma área cortical, por lo que la respuesta de los dos ojos a la estimulación debería ser idéntica.¹³²

Este método incrementa la sensibilidad y fiabilidad de la técnica de los PEVmf, aunque es sólo aplicable a lesiones unilaterales anteriores al quiasma óptico. Para el estudio de lesiones posteriores al quiasma en las que se afectan fibras de ambos ojos o lesiones que afectan a toda la vía visual, es necesario tests monoculares. Por lo tanto, es necesario establecer valores normales.

Ruseckaite et al,^{170, 171} describieron una mejora de esta técnica mediante el paradigma de los estímulos aislados. Estos estímulos alternan señal-ruido y el tiempo de grabación puede disminuir hasta el 75% comparado con la técnica convencional, para que pueda ser aplicable en la clínica. Con esta técnica, *Ruseckaite et al* describieron una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100% usando los PEVmf más dispersos con sólo 3 minutos de registro.¹⁵⁵

La reproducibilidad de los PEVmf estándar es ya muy buena,^{130,141} por lo que puede ser una prueba útil y con mejor coste-eficacia que la RM para la monitorización y el seguimiento de los pacientes.

En el estudio de *Laron et al*,¹⁶⁴ se identificaron alteraciones en los PEVmf en el 25% de los ojos de pacientes con EM no afectados de NO, lo que confirma la posibilidad de esta técnica de detectar lesiones subclínicas. Estos resultados son similares a los publicados mediante el OCT.¹⁷²

En estudios recientes se ha demostrado que los PEVmf no solo representan una técnica sensible para diagnosticar las NO, sino que sirve como potencial marcador para:

- Pronóstico de la enfermedad¹⁷³
- Valoración del desarrollo posterior de EM en pacientes con NO como síndrome clínico aislado (SCI),^{160, 174} aunque los PEVc siguen siendo la prueba gold-estándar en neuro-oftalmología

9 LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

La Tomografía de Coherencia Óptica (*Optical coherent tomography*, OCT) es una técnica exploratoria, no invasiva, diseñada para evaluar in vivo de forma cualitativa y cuantitativa la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), la cabeza del nervio óptico (CON) y la mácula en tiempo real,⁸³ con una alta resolución y reproducibilidad.¹⁷⁵ La Tomografía Óptica de Coherencia (OCT) es un instrumento óptico de gran precisión que proporciona imágenes de cortes transversales de la retina con una resolución axial de unas 20 micras que permite obtener imágenes del espesor de la retina y cuantificar el grosor de ésta y de su capa más interna, la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).¹⁷⁵

Parisi et al fueron los primeros en publicar el uso de esta técnica.¹⁷⁶

La CFNR está compuesta por los axones de las células ganglionares de la retina, neuroglía y astrositos. Las células ganglionares y la CFNR constituyen del 30% al 35% del grosor retiniano a nivel de la mácula pero son el componente predominante alrededor de la cabeza del nervio óptico, representando el 90% del espesor.¹⁷⁷ Por ello, aunque el glaucoma es una enfermedad difusa, el lugar más apropiado para valorar el daño sobre las células ganglionares, es la región de la retina donde se concentran todos los axones, es decir, a nivel peripapilar.¹⁷⁸ Es en el glaucoma donde se estudió inicialmente la utilidad de la OCT y se sabe que produce un adelgazamiento progresivo de la CFNR.¹⁷⁹ Posteriormente se ha aplicado la OCT a otras patologías como la NO.¹⁸⁰

Fundamentos básicos:

La OCT se fundamenta en la interferometría de baja coherencia, un principio análogo al ultrasonido, pero que en lugar de ondas acústicas utiliza ondas de luz. Esta técnica permite medir estructuras y distancias en la escala de 8 a 10µm, en contraste con la escala de 100 µm característica del ultrasonido. La resolución transversal es de 20 µm. Se ha verificado que las medidas que obtiene se corresponden con los grosores de cortes histológicos.^{181, 182} La última generación de OCT (Fourier domain OCT) tiene una resolución superior, entre 5 y 10 micras.

La OCT proyecta en la retina, mediante un láser diodo, un haz luminoso (820nm) y seguidamente compara los retardos de los ecos de la luz reflejada desde la retina con los obtenidos al reflejar el mismo haz luminoso en un espejo de referencia situado a distancias conocidas. La reflexión de la luz desde los tejidos intraoculares depende de la distancia, el grosor y la distinta reflectividad de los tejidos. Cuando el interferómetro de la OCT combina los impulsos de luz reflejada desde la retina y desde el espejo de referencia, se produce un fenómeno denominado “interferencia”. El interferómetro de la OCT detecta, recopila, procesa y almacena electrónicamente los patrones de retardo de los ecos procedentes de la retina para construir una imagen de corte transversal (tomografía) de la anatomía retiniana.^{175, 183}

Al tratarse de una técnica basada en la interferometría próxima al infrarrojo, los errores refractivos y la longitud axial del ojo teóricamente no le afectan. Las tomografías se visualizan en tiempo real mediante una escala de pseudocolores que representa la magnitud de retrodispersión de la luz desde tejidos situados a distintas profundidades en la retina. La alta reflectividad se representa con colores en el espectro blanco-rojo y expresa el bloqueo total o parcial al paso de la luz, mientras que la poca o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz se representa en colores negro-azul. Se pueden obtener imágenes de calidad con un diámetro pupilar de 5mm.^{175, 183}

Capa de fibras nerviosas:

El grosor de la CFNR se cuantifica mediante un algoritmo computerizado que identifica sus bordes anterior y posterior. En primer lugar identifica el borde anterior, como el cambio de reflectividad más intenso a nivel de la superficie vitreoretiniana. El borde posterior lo localiza rastreando desde la capa de fotorreceptores hacia la superficie retiniana hasta llegar a un nivel umbral predeterminado. El grosor de la CFNR se estima como un múltiplo del número de pixels entre los bordes anterior y posterior.^{184, 185}

Cabeza del nervio óptico:

La OCT también proporciona información sobre la Cabeza del Nervio Óptico (CON). Para analizar su topografía, identifica automáticamente el margen del disco óptico como el lugar donde acaba el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Una línea recta une los dos bordes del EPR y se dibuja una línea paralela anterior a 150 μ m que constituye el plano de referencia.^{186, 187} Las estructuras por debajo de esta línea se definen como la excavación papilar y por encima, el anillo neuroretiniano.

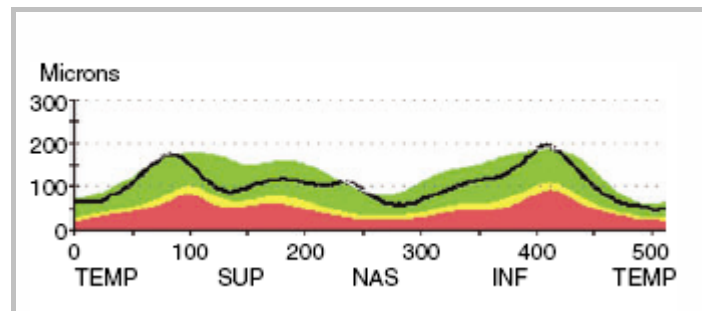


Fig. 19. Análisis de las capas de la retina por cuadrantes mediante OCT en un sujeto sano.

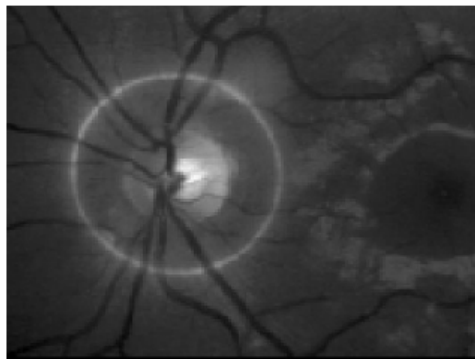


Fig. 20. Se obtiene previamente una imagen del fondo de ojo para verificar la localización del scanner.

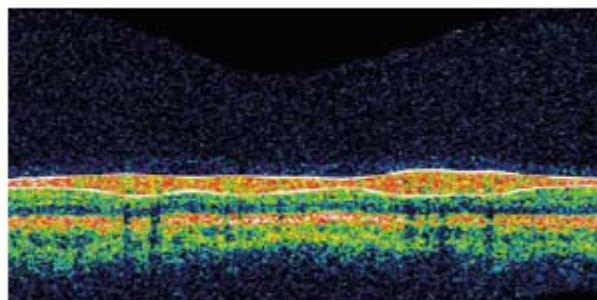


Fig. 21. Imagen de OCT de un sujeto sano.

La ventaja de la OCT es que es capaz de medir de forma cuantitativa el espesor de las capas de la retina. Los estudios de retina de los que se disponía hasta ahora eran más subjetivos. Existe una excelente correlación entre la histología retiniana y la exploración con OCT.¹⁸⁸

Múltiples estudios han establecido la validez de la OCT como método de medida del espesor de la CFNR,^{189, 190} dado que presenta una alta reproducibilidad^{186,191} y repetibilidad¹⁸⁷ con una desviación estándar (DE) de 10-20 μm en el valor global de la CFNR.¹⁸² *Blumenthal et al*,¹⁹² encontraron una variabilidad inter-sesión, inter-visita e inter-operador del 1%, 6% y 2% respectivamente, lo que hace de la OCT una técnica adecuada para el seguimiento a largo plazo.¹⁹²

El espesor de CFNR depende de la edad,^{185, 186, 193, 194} no existiendo diferencias significativas entre géneros.¹⁸⁶ La influencia del error refractivo sobre el espesor de la CFNR es controvertido.^{195, 196}

La OCT se ha empleado de forma extensa en el estudio del glaucoma,^{178,197} monitorizando con alta sensibilidad y especificidad los defectos localizados de pérdida de fibras nerviosas retinianas en comparación con la retinografía.^{198, 199}

En un modelo experimental de glaucoma en primates, se mostró una pérdida importante de células ganglionares de la retina (CGR) a nivel macular.^{200, 201} *Glovinsky et al* demostraron que debido a la redundancia de células ganglionares en la mácula, se requiere una mayor pérdida de CGR en la zona central que en la periférica para detectar los mismos defectos campimétricos.²⁰⁰ Los cuerpos neuronales de las CGR tienen un diámetro de 10-20 veces superior al de sus axones, por lo que la OCT macular podría detectar el daño precoz glaucomatoso.^{202, 203} La medida del volumen macular mediante OCT nos informa del tamaño y número de los cuerpos neuronales de las células ganglionares de la retina (CGR).²⁰⁴

También los protocolos de medida de espesor macular y CFNR peripapilar en OCT diferencian entre ojos normales y glaucomatosos.¹⁷⁸

Jeoung et al, demostraron en su estudio de pacientes con glaucoma, una sensibilidad del 86% y una especificidad del 98% para el OCT.²⁰⁵

También se ha establecido que en pacientes glaucomatosos, la disminución del espesor de la CFNR constatada mediante OCT se correlaciona con el defecto medio (DM) del campo visual²⁰⁶⁻²⁰⁸ y que la localización de estos defectos campimétricos se corresponden con la pérdida anatómica localizada de fibras nerviosas,^{209, 210} incluso se han publicado mapas topográficos correlacionando estos defectos.^{211, 212}

Recientemente se ha extendido el uso de la OCT al campo de la neuro-oftalmología. *Menke et al*, demostraron que en patologías del nervio óptico, la OCT es capaz de medir correctamente el edema de la CFNR.¹⁹⁵ *Parisi et al*, demostraron que tras un episodio de neuritis óptica, la OCT es capaz de detectar una pérdida significativa del espesor de la CFNR peripapilar,^{176, 213} siendo esta medida más sensible que la campimetría en la detección de pérdida axonal. Estudios posteriores, demostraron que al normalizarse la AV y CV, persistiría el adelgazamiento de la CFNR en la OCT.²¹⁴

La OCT también es capaz de monitorizar la pérdida del espesor de la CFNR en la neuropatía traumática,²¹⁵ en la neuropatía óptica por etambutol,²¹⁶ en la atrofia en banda,^{217, 218} en la neuropatía óptica de Leber²¹⁹ y en la compresión quiasmática.²²⁰ Igualmente es útil en el seguimiento de pacientes con papiledema.²²¹

10 LA NEURITIS ÓPTICA Y LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT).

Frisen and Hoyt en 1974,²²² fueron los primeros que observaron una pérdida de CFNR en pacientes con EM. En un estudio posterior, *Frisen y Quigley* describieron en un estudio con 14 pacientes con atrofia del nervio óptico por diversas causas, que la agudeza visual estaba asociada con la cantidad de axones supervivientes del cuadrante temporal del nervio óptico.²²³ En la neuritis óptica de la esclerosis múltiple, se ha detectado una disminución significativa del volumen macular y del espesor de la CFNR peripapilar,²⁰⁴ probablemente debido a la destrucción de axones en el nervio óptico.²²⁴

En la época en la que se describieron estos hallazgos, se aceptaba únicamente la hipótesis de la desmielinización como causa de la EM. Estos artículos fueron proféticos, ya que ahora se acepta que el daño axonal es la principal causa de discapacidad en EM.²²⁵

Kerrison et al, en 1994, fueron los primeros en demostrar en estudios histopatológicos la existencia de atrofia en las CFNR en pacientes con EM.²²⁶

Actualmente se acepta que la atrofia de la CFNR es un fenómeno precoz en la EM, incluso en pacientes que no han sufrido NO.^{83, 227, 228}

La pérdida axonal de la CFNR medida mediante la OCT podría servir como modelo para estudiar la pérdida axonal del SNC en pacientes con EM. Por ejemplo, se estima que la transición de la forma recurrente-remitente a la secundariamente progresiva podría ocurrir cuando se supera un umbral de pérdida axonal o neuronal o cuando los mecanismos de compensación del SNC se agoten.⁸⁷

Todos los estudios realizados que han comparado el espesor de CFNR mediante OCT en pacientes con NO, comparado con sujetos sanos, han objetivado disminución significativa de la CFNR en ojos afectados de NO, comparado con los ojos contralaterales (no afectados) y controles sanos.^{81,176,228, 229, 230}

Fisher et al, observaron adelgazamiento de la CFNR en el 74% de los pacientes con NO aguda; el grosor de CFNR era significativamente menor en los ojos afectados comparados con los ojos no afectados. El grado de adelgazamiento de la CFNR se relacionaba con una disminución de la función visual²²⁸

Sergott et al, describieron recientemente que existía todavía una reducción del grosor de la CFNR 6 meses después de haber padecido una NO, a pesar de haber recuperado por completo la visión²³¹

Pro et al, evaluaron de forma prospectiva ocho pacientes con NO retrobulbares, sin encontrar diferencias significativas en el grosor de la CFNR con respecto al ojo contralateral no afecto. Sin embargo, detectaron una tendencia al engrosamiento inicial en los ojos con NO, adelgazándose entre 2 y 4 meses después, hallando pasado este tiempo, diferencia significativa solamente en el cuadrante temporal.²¹⁴

Estudios posteriores han demostrado que también existe adelgazamiento de la CFNR en ojos no afectados de NO de pacientes con EM.^{228, 232 - 234}

Sepulcre et al,²³² hallaron una disminución del grosor de la CFNR en pacientes con EM con/sin NO comparado con los controles sanos, en todos los cuadrantes excepto el nasal, por lo que demuestran el daño axonal subclínico. Sin embargo, no encontraron diferencia significativa entre ojos afectados y ojos no afectados, al igual que otros estudios previos.^{176, 224, 235} En los pacientes con una EDSS más elevada, el cuadrante más afectado era el temporal y se relacionaba con el número de episodios de brotes de EM.²³¹

Se ha demostrado histológicamente que existe una pérdida de 5000 axones de la CFNR por año con el proceso de envejecimiento normal^{236, 237} y cada década se pierden 1,7% del grosor de la CFNR.²³⁸ *Sepulcre et al* demostraron una progresión en el adelgazamiento de la CFNR mayor en los pacientes con EM de la esperada por el envejecimiento normal.²³²

También se ha observado relación entre la mala recuperación del grosor de la CFNR, la alteración en la visión de colores y la disminución de amplitud de los PEV.²²⁴

Gundogan et al,²³⁹ realizaron un estudio con 39 pacientes con EM sin NO a los que se realizó un PEVc y un OCT. La disminución del grosor de la CFNR se relacionó con bajas amplitudes del P100, pero no con la latencia del P100. Por dicho motivo, no defienden la utilización del OCT como biomarcador de la EM

Naismith et al,²⁴⁰ realizaron un estudio a pacientes con EM y NO. Demostraron reducción de la CFNR también en ojos no afectados, aunque no pudieron relacionar el grosor de la CFNR con la discapacidad, la AV ni el tiempo de progresión de la enfermedad. Se comparó con los PEVc y éstos tenían mayor sensibilidad a la hora de detectar NO clínica y subclínica, por lo que se defiende que el OCT sigue siendo una prueba diagnóstica de apoyo al PEV.

La reproducibilidad del OCT está demostrada por varios estudios.²⁴¹ Posteriormente, se ha demostrado también la reproducibilidad de la tercera generación de OCT, el Stratus OCT (OCT-3, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, CA).²³⁵

Son numerosos los estudios que plantean la posibilidad de que esta técnica se convierta en una herramienta útil en la clínica para definir el daño axonal en la EM y valorar la progresión de la enfermedad.^{228, 232}

Sin embargo, todavía queda por resolver si es posible relacionar el espesor de la CFNR con el déficit visual y si puede ser usado como marcador de actividad en EM. Existen principalmente los siguientes inconvenientes:

- El daño visual después de una NO no está necesariamente asociado con daño axonal en el nervio óptico, ya que la afectación de la vía visual retroquiasmática no puede ser detectada por esta prueba.²⁴²
- También puede existir desmielinización severa en la vía visual sin destrucción axonal, por lo que tampoco lo detectaría esta técnica que sólo estudia los axones del nervio óptico en la retina. Los axones de las células ganglionares de la retina, no están mielinizados, por lo que puede existir desmielinización exclusivamente del nervio óptico sin que se afecten las capas de la retina.²⁴³
- Estudios previos mostraron que la recuperación de NO con evidencia de remielinización en los PEV (incremento en la velocidad de conducción en el nervio óptico) no se asoció con recuperación de la función visual en todos los casos.²⁴⁴

Por lo tanto, sería necesaria una prueba que estudie de forma fiable y reproducible el daño axonal y desmielinizante del nervio óptico en todo su recorrido.

Un panel de expertos realizó un consenso acerca de la utilidad del uso del OCT en la EM. Éstos concluyeron que la OCT es una técnica no invasiva y reproducible para estudiar el grosor de la CFNR en EM, puede detectar el daño subclínico al detectar daño axonal en pacientes asintomáticos. Sin embargo, se deberían realizar más estudios relacionando la OCT con otras técnicas que midan el daño axonal (espectroscopia, etc) para poder relacionar si el adelgazamiento de las CFNR se relaciona con el daño axonal, así como completar el estudio con pruebas que estudien la desmielinización del nervio óptico. Existe el problema del edema en fase aguda de la NO o de la remielinización que podrían producir un engrosamiento en fase aguda y alterar los datos.²⁴⁵

11 POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES (PEVmf) Y TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT). ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

Kistorner et al, realizaron un estudio en 50 pacientes con NO, entre 6 meses y 3 años después. A todos ellos les realizaron OCT y PEVmf para estudiar la relación entre la medida estructural y funcional del nervio óptico. Confirmaron como otros estudios que existe disminución del grosor de la CFNR en el estado post-agudo de la NO. El mayor adelgazamiento se observa en el sector temporal, al igual que estudios previos. También se encontró reducción de la amplitud del PEVmf en los ojos con NO en todas las áreas del campo visual, aunque la mayor reducción se observó en la parte central que se corresponde con el sector temporal de la OCT.²⁴⁶

La reducción de la amplitud de los PEVmf fue mayor que el adelgazamiento de la CFNR. Postulan que este dato podría ser explicado por dos razones:

- mayor sensibilidad de los PEVmf para la pérdida axonal comparado con la OCT.
- es posible que los PEVmf registren también el proceso inflamatorio de toda la vía visual que puede ser subclínica. Esto justificaría la reducción de la amplitud de los PEVmf debido al bloqueo en algunas fibras no correspondientes a la CFNR, por lo tanto no identificada por la OCT.

Por lo tanto, *Klistorner et al*, demostraron una fuerte correlación topográfica entre el grosor de la CFNR y la amplitud medida mediante los PEVmf en los ojos con NO.²⁴⁶

Un estudio reciente, *Laron et al*, compararon los resultados del Campo Visual, los PEVmf y la OCT en 47 pacientes con EM y NO. Este estudio demostró una mayor sensibilidad de los PEVmf (89%) para detectar alteraciones en los ojos con NO con respecto de la OCT (62%) y del CV (72%). Los PEVmf también fueron superiores para detectar el daño subclínico en ojos sin NO.²⁴⁷

Klistorner et al, han publicado recientemente un estudio en 25 pacientes con NO y EM a los que se les realizó OCT y PEVmf en fase aguda y a los 6, 12 meses. Se observó que la amplitud de los PEVmf mejoró a los 6 y a los 12 meses, aunque la CFNR sigue adelgazada. La explicación a este fenómeno podría estar relacionada con el proceso de remielinización que comienza ya desde fases iniciales y a la reorganización funcional del córtex occipital que hace que aumente la amplitud de los potenciales incluso en casos en los que existe atrofia óptica y la CFNR está muy adelgazada.²⁴⁸

HIPÓTESIS

La disfunción visual supone una de las principales causas de discapacidad en la esclerosis múltiple. Existe evidencia de que en la etiopatogenia de la esclerosis múltiple confluyen procesos de desmielinización, inflamación, gliosis y daño axonal de forma precoz. La capacidad de medir estos procesos de forma objetiva permitiría conocer mejor la progresión de la enfermedad incluso de forma subclínica y así poder desarrollar tratamientos eficaces.

Estos datos apoyan nuestra búsqueda de métodos alternativos que no estén basados en medidas estructurales como la tomografía de coherencia óptica o la resonancia magnética nuclear o psicofísicas como la campimetría visual, que puedan detectar de forma más objetiva, precisa y precoz los cambios que acontecen en las vías visuales en la esclerosis múltiple.

Los potenciales evocados visuales multifocales son una nueva tecnología diagnóstica que ofrece el potencial de poder detectar de forma precoz las lesiones axonales y/o desmielinizantes que pueden ocurrir en el nervio óptico en la esclerosis múltiple.

OBJETIVOS

Este estudio, prospectivo y longitudinal, consiste en una investigación clínica mediante una técnica diagnóstica nueva como son los PEVmf, enfocada hacia nuevas aplicaciones en neurooftalmología, en concreto al estudio del daño axonal de vía óptica que se produce en la EM, de una forma más precisa que con las técnicas que tenemos a nuestro alcance en el momento actual.

Los resultados obtenidos de los PEVmf realizados a la muestra de pacientes con NO y EM, se relacionarán con otras técnicas cuya fiabilidad está demostrada, como son la Campimetría visual de Humphrey (gold estándar hasta el momento actual) y la Tomografía de Coherencia óptica (OCT) y se relacionan con las variables clínicas.

1 OBJETIVO PRINCIPAL

Análisis estructural y funcional del nervio óptico en una muestra de pacientes afectados de esclerosis múltiple en distintos estadios que han padecido neuritis óptica en algún momento de su enfermedad. Todos los pacientes están en seguimiento en el Servicio de Neurología del Hospital Príncipe de Asturias.

2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Cuantificar la disfunción visual y neurológica de todos los pacientes incluidos en el estudio.
2. Evaluar la utilidad de la técnica de la Campimetría Visual para la detección del daño del nervio óptico secundario en pacientes con esclerosis múltiple y su relación con los datos clínicos, análisis estructural (tomografía de coherencia óptica) y análisis funcional del nervio óptico (potenciales evocados visuales multifocales).
3. Evaluar la utilidad de la técnica de la tomografía de coherencia óptica para la detección del daño axonal del nervio óptico secundario a esclerosis múltiple. Este análisis nos permitirá determinar qué mediciones son más interesantes para nuestros objetivos y cuáles se encuentran más afectadas por la enfermedad.
4. Evaluar la correlación existente entre las mediciones de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante la tomografía de coherencia óptica con el estado funcional de pacientes con esclerosis múltiple, con los potenciales evocados visuales

multifocales y la campimetría visual. Dado que la discapacidad se relaciona con el daño axonal permanente, la demostración de la existencia de correlación entre la capa de fibras nerviosas de la retina y el estado funcional justificaría el uso de estas mediciones como marcador biológico.

5. Evaluar la utilidad del análisis funcional del nervio óptico mediante los potenciales evocados visuales multifocales. Análisis diferencial de los cambios desmielinizantes y de degeneración axonal que pueden definirse con esta técnica electrofisiológica. Este análisis nos permitirá determinar qué mediciones son más interesantes para nuestros objetivos y cuáles se encuentran más afectadas por la enfermedad.
6. Evaluar la correlación existente entre los registros obtenidos con los potenciales evocados visuales multifocales con el estado funcional de pacientes con esclerosis múltiple y con las técnicas de la tomografía de coherencia óptica y la Campimetría Visual. Dado que la discapacidad se relaciona con el daño axonal permanente, la demostración de la existencia de correlación entre las amplitudes y el estado funcional justificaría el uso de estas mediciones como marcador biológico.

PACIENTES Y MÉTODOS

1 PACIENTES DEL ESTUDIO.

1.1 Población Muestral.

En este estudio se han incluido 28 pacientes desde Septiembre del 2007 hasta Diciembre del 2008 procedentes de la Consulta de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares. Todos ellos habían padecido al menos un brote de Neuritis Óptica y tenían lesiones típicas en la RMCraneal, cumpliendo todos ellos los criterios de McDonald para el diagnóstico de EM. Los datos clínicos recogidos en la tesis proceden de la historia clínica de estos pacientes.

Se ha estudiado un **grupo control** para cada una de las pruebas diagnósticas. Se excluían para cada uno de los grupos a aquellas personas con una patología ocular conocida, con un defecto de refracción superior a un equivalente esférico de 3 dioptrías de cualquier signo, atrofia peripapilar y los que su AV corregida era menor de 0,5 en la escala de Snellen.

La muestra de controles se obtuvo de forma aleatoria, no estaban pareados por edad y sexo con los casos.

1.2 Criterios de Inclusión

- Edades comprendidas entre los 18 y 55 años.
- Ausencia de déficits cognitivos o mentales que pudiesen interferir con la capacidad de comprender el protocolo realizado.
- Haber padecido al menos un episodio de Neuritis Óptica.
- Tiempo de evolución desde la NO hasta el estudio mayor de 6 meses.
- Presentar lesiones típicas de esclerosis múltiple en RMCraneal .
- Cumplir los criterios de EM probable o definitiva según los criterios de Mc Donald.

1.3 Criterios de Exclusión

- Edad <18 y >55 años.
- Neuritis Óptica en fase aguda (menos de 6 meses).
- Neuritis Óptica sin lesiones típicas de Esclerosis Múltiple en la RMCraneal o de otra etiología.
- Enfermedad neurológica o sistémica conocida.
- Alteraciones psiquiátricas.
- Antecedentes oftalmológicos de glaucoma, ambliopía o retinopatía. Un equivalente esférico ≥ 4 dioptrías y/o astigmatismo superior a ≥ 3 dioptrías podría alterar la calidad de las imágenes obtenidas en OCT.²⁴⁹
- Medicación habitual con fármacos que puedan producir toxicidad sobre el nervio óptico y la retina (cloroquina, etambutol, antineoplásicos, etc) .
- Presencia de atrofia peripapilar que pudiera alterar la medida del espesor de CFNR en OCT.¹⁹⁷

1.4 Protocolo

- El protocolo de estudio se diseñó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki para la Investigación Biomédica y fue aprobado por el Comité Ético del hospital, obteniéndose el consentimiento informado de todos los participantes.
- Se seleccionaron 28 pacientes que acudieron a la consulta de Neurología entre Septiembre del 2007 y Diciembre del 2008, que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.
- Posteriormente, nos pusimos en contacto telefónico con los pacientes, informándoles del estudio y las pruebas a realizar y solicitando su consentimiento.

- Antes de aceptar o rehusar, el paciente debía comprender en primer lugar, que la inclusión e el estudio no influía sobre su régimen terapéutico, al tratarse de un estudio observacional.

- Se les citó para la realización lo más simultánea posible (con menos de dos semanas de diferencia) de todas las pruebas. Se les realizaba el siguiente estudio tanto en ojo afecto como en el no afecto:

Valoración clínica: valoración de la escala EDSS mediante la exploración neurológica. El resto de variables se obtenían de la historia clínica del paciente.

Estudio de la agudeza visual corregida (MAVC) mediante escala LogMAR (logarithm of the minimum angle of resolution).

Perimetría estática automatizada (SAP): con el analizador de campos Humphrey.

Tomografía óptica de coherencia (OCT): usando los protocolos de adquisición de imágenes Fast RNFL Thickness 3.4 y Fast Macular.

Potenciales evocados visuales multifocales (PEVmf) realizados en el laboratorio de Neurofisiología de la Universidad de Alcalá.

- Cada una de estas exploraciones se realizó tanto en el ojo afecto como en el ojo sin síntomas clínicos (ojo no afecto).
- Se repitió el estudio a los 6 meses para valorar la reproducibilidad del estudio.
- Tres pacientes no quisieron ser evaluados a los 6 meses, por lo que el estudio a los 6 meses se realizó con 25 pacientes. 2 pacientes sufrieron otro episodio de NO en el mismo ojo durante los 6 meses, por lo que se demoró el segundo estudio para que hubieran pasado los 6 meses desde la fase aguda.
- Tres de los pacientes tuvieron un brote de EM no visual (uno de ellos sensitivo y otro motor) durante el intervalo de las exploraciones, aunque su EDSS no se modificó.

2 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio longitudinal de caso-control, prospectivo con un grupo de pacientes formada por casos de NO en fase no aguda y lesiones típicas de EM en la RMCraneal, que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión antes expuestos.
- A todos ellos se les realizó una primera fase del estudio en el que se realizaron las tres pruebas diagnósticas.
- Se repitió todo el estudio pasados seis meses del primero para evaluar la progresión de la enfermedad y demostrar la reproducibilidad de las técnicas utilizadas.

3 RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Todos los datos previamente detallados fueron registrados en una base de datos diseñada con ese fin.
- Para el análisis de los resultados obtenidos, se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).
- De modo previo al análisis de los datos, se comprobó su ajuste a la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.
- Los resultados de cada variable fueron comparados entre los distintos grupos de estudio, con el objetivo de detectar diferencias en la estructura y la función en el grupo de pacientes con EM con respecto al grupo control.
- Las relaciones entre variables categóricas se analizaron con la prueba de chi-cuadrado.
- Las relaciones entre una variable categórica y una cuantitativa se analizaron mediante la comparación de medias con la prueba t de Student, si se cumplen las condiciones de normalidad y de igualdad de varianzas; en caso de no cumplirse, con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Un nivel de $p < 0,05$ se consideró significativo.

- La comparación de más de dos medias se realizó mediante el análisis de la varianza o con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis según se cumpla o no la normalidad y la homogeneidad de varianzas.
- Las relaciones entre dos variables cuantitativas se evaluaron con el coeficiente de correlación de Pearson o el ordinal de Spearman, incidiendo en la correlación topográfica observada entre las exploraciones estructurales (OCT), las psicofísicas (CV) y las funcionales (PEVmf) y en la correlación existente entre las mediciones obtenidas y el estado funcional de los pacientes con NO/EM y el tiempo de evolución de la enfermedad.
- También se realizó un estudio longitudinal en que se compararon los resultados de todas las pruebas a lo largo del proyecto y se evaluó la posible progresión en el tiempo de las variables elegidas y su relación con los posibles cambios a nivel funcional.

4 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.

4.1 Potenciales Evocados Visuales multifocales (PEVmf).

Los PEVmf se obtuvieron mediante el sistema VERIS (Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, California, USA). Este sistema de registro dispone de las siguientes partes:

- Un expositor en el que se muestra el estímulo.
- Un sistema óptico con una cámara que permite monitorizar la posición del ojo y la corrección de los errores refractivos del paciente.
- Un sistema de cableado con electrodos y un terminal de amplificación estándar (Grass F-15EB/B1, West Warwick, USA).
- Un dispositivo de unión de estos cables al receptor informático.
- El hardware informático que envía el estímulo y recoge los registros y el programa MATLAB® para el análisis de los registros.

En todos los casos se siguieron las pautas estandarizadas recomendadas por la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV).



Fig 22. Sistema VERIS para registro de los PEVmf.

Estímulo. El estímulo de los PEVmf consiste en una diana dividida en 60 sectores a modo de damero (Fig 17), adaptados a la topografía cortical y con un patrón de estimulación con contraste reversible. Cada sector contiene 16 cuadros, 8 negros de luminancia $<3 \text{ cd/m}^2$ y 8 blancos de luminancia igual a 200 cd/m^2 , con un contraste de Michelson de $\sim 99\%$.¹¹⁷

Este estímulo se expone en un monitor a una distancia de 32cm del paciente y el diámetro del estímulo subtende un ángulo de $44,5^\circ$. Los sectores y los cuadros están escalados sobre factores de magnificación cortical, con excentricidad para estimular aproximadamente las mismas áreas de la corteza visual.¹¹⁷

Los sectores más internos miden $1,2^\circ$ de ancho, mientras que los más externos superan los 7° de anchura. El estímulo revierte siguiendo una secuencia m-pseudorandomizada con una frecuencia de 75 Hz y una probabilidad de 0.5.¹²¹

Localización de los electrodos. Tres canales de registro fueron conectados a unos electrodos de copa dorada (Astro-Med Inc, West Warwick, USA).

Para el canal medio los electrodos fueron situados a 4 cm por encima del inión (electrodo activo), en el inión (electrodo de referencia) y en la frente (electrodo de tierra).

Para los otros dos canales activos, se utilizaron los mismos electrodos de tierra y de referencia, pero los electrodos activos fueron situados 1cm por encima y 4cm lateralmente a ambos lados del inión. (Fig.23 A)

A partir de los 3 canales de registro se obtuvieron 3 canales de derivación adicionales, con un total de 6 canales efectivos que representan las 6 posibles combinaciones pareadas de los 4 electrodos.¹³³ (Fig 23 B)

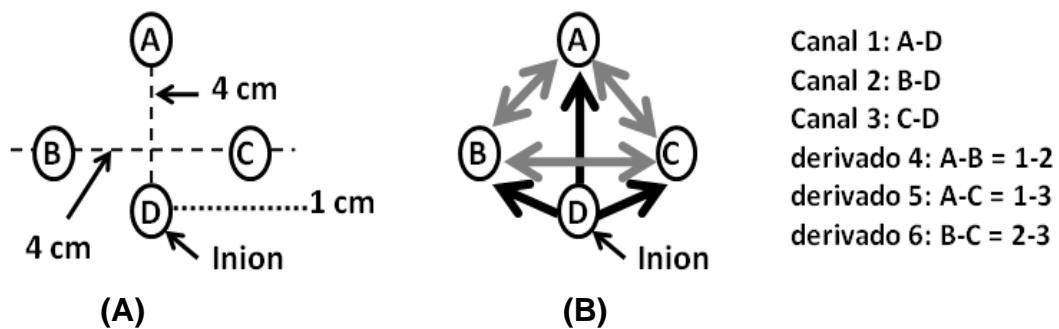


Figura 23. (A) Localización de los electrodos. (B) Los 3 canales registrados (flechas negras) y los 3 canales adicionales derivados con el software.

Se chequeó la correcta colocación de los electrodos antes de comenzar el registro mediante una unidad de medida de la impedancia de los electrodos (GRASS F-EZM5, electrode impedance meter, West Warwick USA).

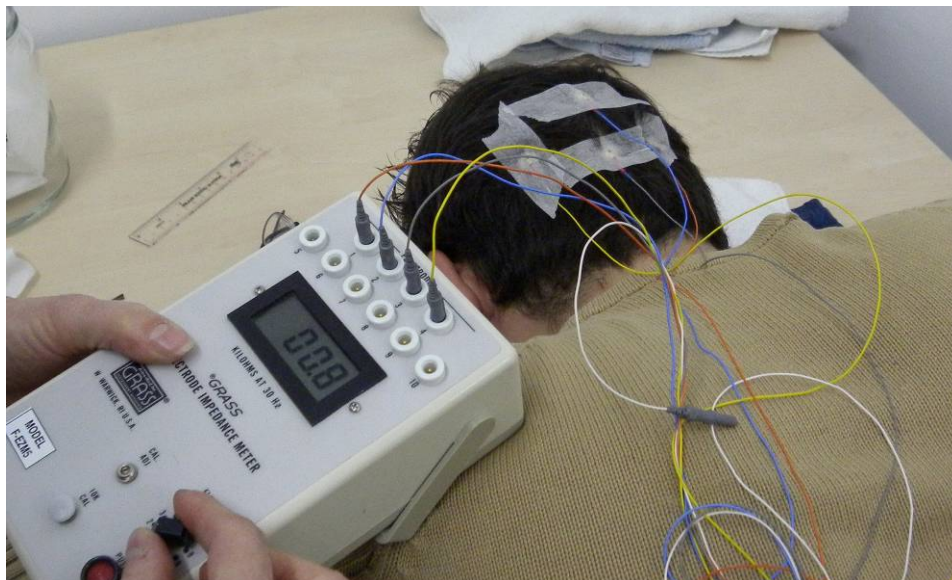


Figura 24. Medida de la impedancia de los electrodos mediante GRASS F-EZM5 electrode impedance meter, West Warwick USA.

Registros. Los registros fueron monoculares, sin dilatación pupilar, con una duración total de 14 minutos divididos en dos segmentos de 7 minutos y fueron realizados por un técnico experto (IRG). Las señales fueron filtradas y amplificadas en unos límites de frecuencia de 3 a 100 Hz (Grass Instrument preamplifier P511J, Quincy,MA), y muestreadas a 1200 Hz (cada 0,83 ms). La secuencia de estimulación visual tenía 215-1 elementos.^{126, 141}

El registro PEVmf del canal 1 resulta de las señales emitidas entre los electrodos A-D, el registro del canal 2 recoge las señales emitidas entre los electrodos B-D y el registro del canal 3, las señales emitidas entre los electrodos C-D. El registro del canal de derivación 4 recoge las señales emitidas entre los electrodos A-B, los del canal de derivación 5 recoge las señales emitidas entre los electrodos A-C y por último, los del canal de derivación 6 las señales emitidas entre los electrodos B-C (Fig. 26). El canal que provee el mejor registro por sector, con relación señal/ruido mayor, fue seleccionado durante el análisis como el mejor canal de respuesta o best channel response.^{133, 148}

Cada registro es una abstracción matemática, resultado de una correlación entre la secuencia reversible de cada sector y el registro continuo. Las respuestas obtenidas son técnicamente kernels de segundo orden. La relación señal-ruido está amplificada al combinar los kernels de segundo orden más dominantes. El ruido en cada registro se determina a partir de secciones de la función de correlación cruzada que no contengan ninguna señal apreciable. En cada sector, la amplitud de la señal (RMS), a partir de la combinación de los kernels, se prueba ante la DE del ruido de la señal. Para incluir una localización en el análisis, la respuesta de uno de los ojos debe medir al menos 1,7 DE por encima del nivel de ruido. Se monitorizó en todo momento la fijación del paciente y los segmentos inadecuados fueron de nuevo registrados.

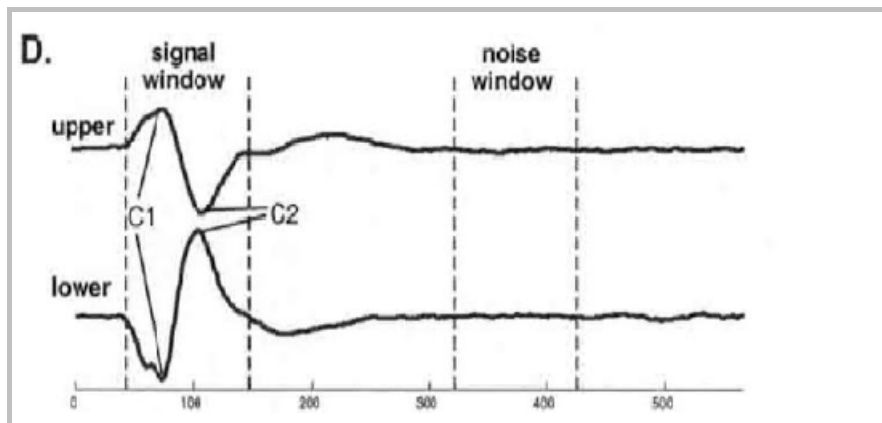


Fig.25. Las ventanas de señal y ruido usadas para el análisis. El potencial es la suma de respuestas de todos los sectores de los campos superior e inferior. C1 y C2 son las respuestas iniciales negativas y positivas del PEVmf. Las líneas discontinuas representan la “ventana de señal” (45-100ms) y la “ventana de ruido”(325-430ms).

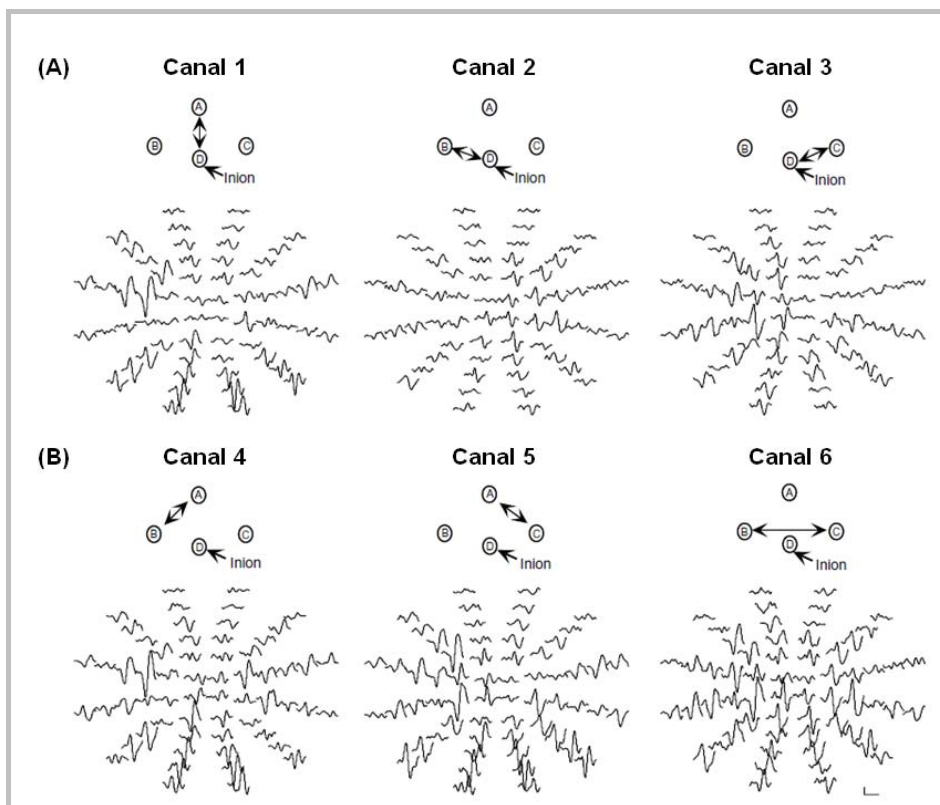


Fig 26. Respuestas PEVmf en un sujeto control, (A) en los 3 canales registrados y (B) en los 3 canales derivados.

Análisis de los registros:

Las estimaciones y análisis de los registros fueron realizadas con programas escritos en MATLAB (MATLAB software; The Mathworks, Natick, Massachusetts, USA). Los registros fueron filtrados mediante la técnica de transformación de Fourier. El filtrado a 35 Hz maximiza la señal del ruido y minimiza los falsos positivos del ruido de ventana. Los análisis se realizaron a partir de las respuestas best channel en los 6 canales disponibles por ojo.

Una base normativa de datos fue utilizada para el análisis, integrada por 100 sujetos controles en edades comprendidas entre 21 y 92 años (media de edad $49 \pm 13,6$ años) con AV LogMAR $\leq 0,1$ en ambos ojos, CV normales y sin comorbilidades oculares y/o sistémicas.

La amplitud de respuesta fue calculada obteniendo la media de la raíz cuadrada (RMS) de la amplitud de cada respuesta de PEVmf en intervalos de tiempo de 45 a 150 ms.^{29, 133, 152}

El ratio señal/ruido se obtuvo para cada respuesta local, la RMS de la amplitud de la señal de ventana (intervalo de 45-150 ms) fue dividida por la RMS de la amplitud de ventana de ruido (325-430 ms). La RMS de la amplitud de ventana de ruido fue calculada como un promedio de los valores de las ventanas de ruido de los 60 registros/ ojo. 126, 133, 148

Cada uno de estos valores fue comparado con la base normativa de datos descrita por *Fortune et al*¹⁴¹ y se obtuvo un gráfico monocular de probabilidades (monocular probability plot). También se calcularon las diferencias de amplitud interocular para cada paciente mediante el logaritmo del ratio interocular de cada localización²⁵⁰ y se obtuvo un gráfico interocular de probabilidades (interocular probability plot).

El gráfico de probabilidades de las amplitudes, utiliza un código de color con cuadrados saturados en rojo para el ojo izquierdo y saturados en azul para el ojo derecho, indicando una diferencia estadísticamente significativa para un valor de $P \leq 0.01$ y colores desaturados para un valor de $P \leq 0.05$. Los cuadrados negros indican que no

hay diferencias estadísticamente significativas y los cuadrados grises que la señal es demasiado baja para ser comparada.

Las latencias monoculares e interoculares fueron obtenidas como un desfase temporal de la mejor intercorrelación entre las respuestas del ojo del paciente y las respuestas de la base normativa (análisis monocular) ¹⁴² o bien de las respuestas de ambos ojos del paciente (análisis interocular), ¹⁴³ usando la función de intercorrelación estándar del MATLAB. El ratio señal/ruido fue $< 1,7$. El gráfico de probabilidades de las latencias utiliza el mismo código de color que el de las amplitudes, pero con círculos en lugar de cuadrados.

Se consideró un ojo como anormal cuando contenía criterios cluster anormales. Un **cluster anormal** contenía 2 o más puntos contiguos con un valor de $P < 0.01$ (azul intenso para ojo derecho y rojo intenso para ojo izquierdo), o bien 3 o más puntos contiguos con un valor de $P < 0.05$ (azul claro para ojo derecho y rojo claro para ojo izquierdo), con al menos 1 punto con un valor de $P < 0.01$. Los 4 puntos centrales fueron excluidos del análisis. ¹²⁶

Cómo se obtiene la respuesta local de la señal única: cada 13,3msec durante la estimulación, el marco del monitor cambia, de forma que cada sector varía (se invierte) o puede no variar nada, obteniendo de esta forma una secuencia de cada uno de los sectores cuyas latencias se analizan comparadas con normales. ¹²¹ Si sumamos todos los registros en el momento en que un sector en concreto se invierte, el resultado obtenido es la respuesta R. La suma de todos los registros obtenidos en el momento en que dicho sector no se invierte es la respuesta NR. La respuesta R contiene las respuestas de todos los sectores invertidos, incluido el sector estudiado. Sin embargo, la respuesta NR contiene las respuestas de todos los sectores excepto el estudiado. Esta información de los 60 sectores, se analiza mediante una secuencia pseudo-randomizada y mediante un algoritmo obtenemos las respuestas de todos los sectores. (Fig.18).

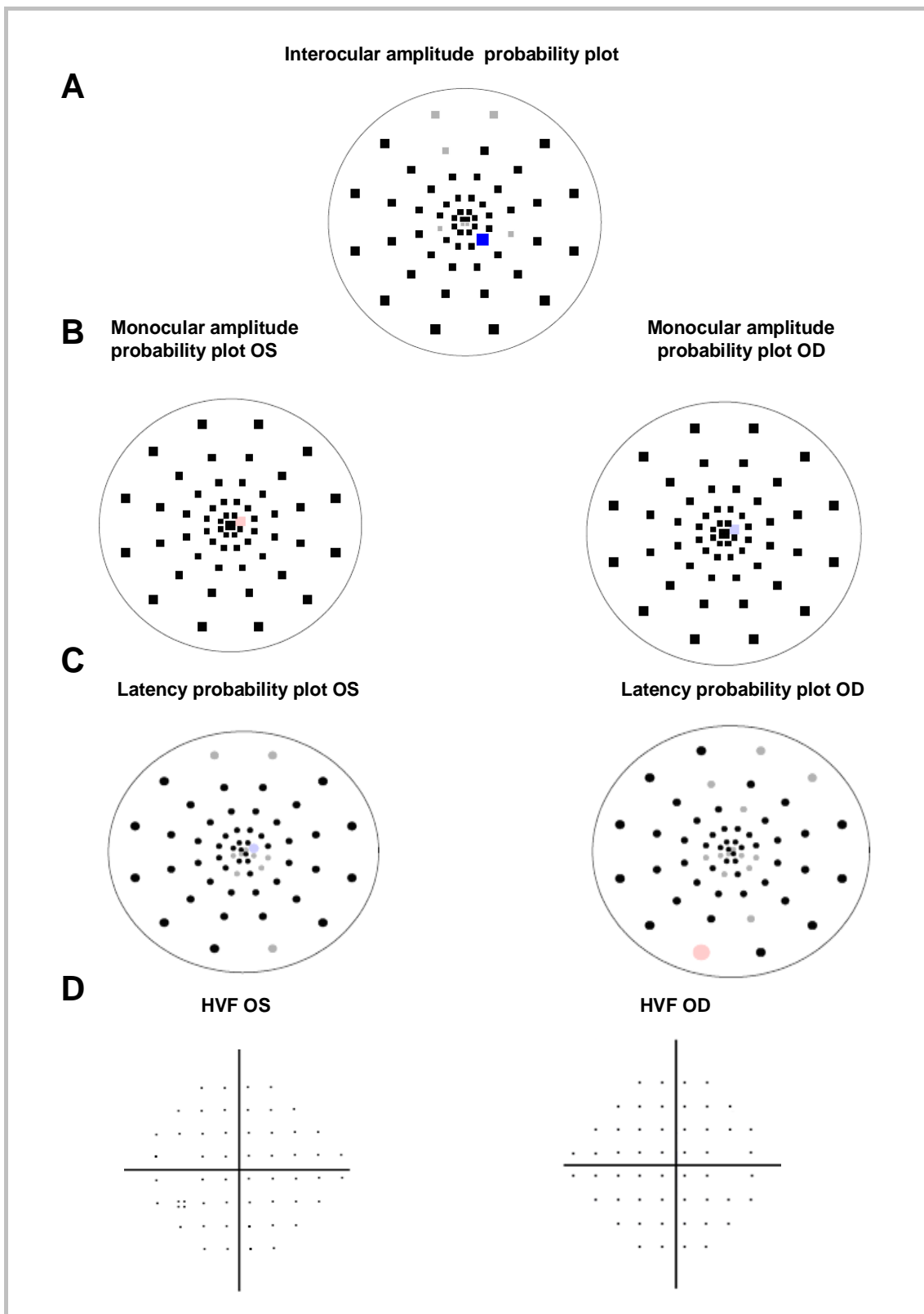


Fig 27. Ejemplo de amplitudes y latencias normales en ambos ojos en el PEVmf de un paciente control. Correspondencia con el CV que también es normal. A) Amplitud Interocular. B) Amplitudes monoculares en OIzquierdo y Ojo derecho. C) Latencias monoculares en Ojo izquierdo y Ojo derecho. D) Perimetría de Humphrey que es normal.

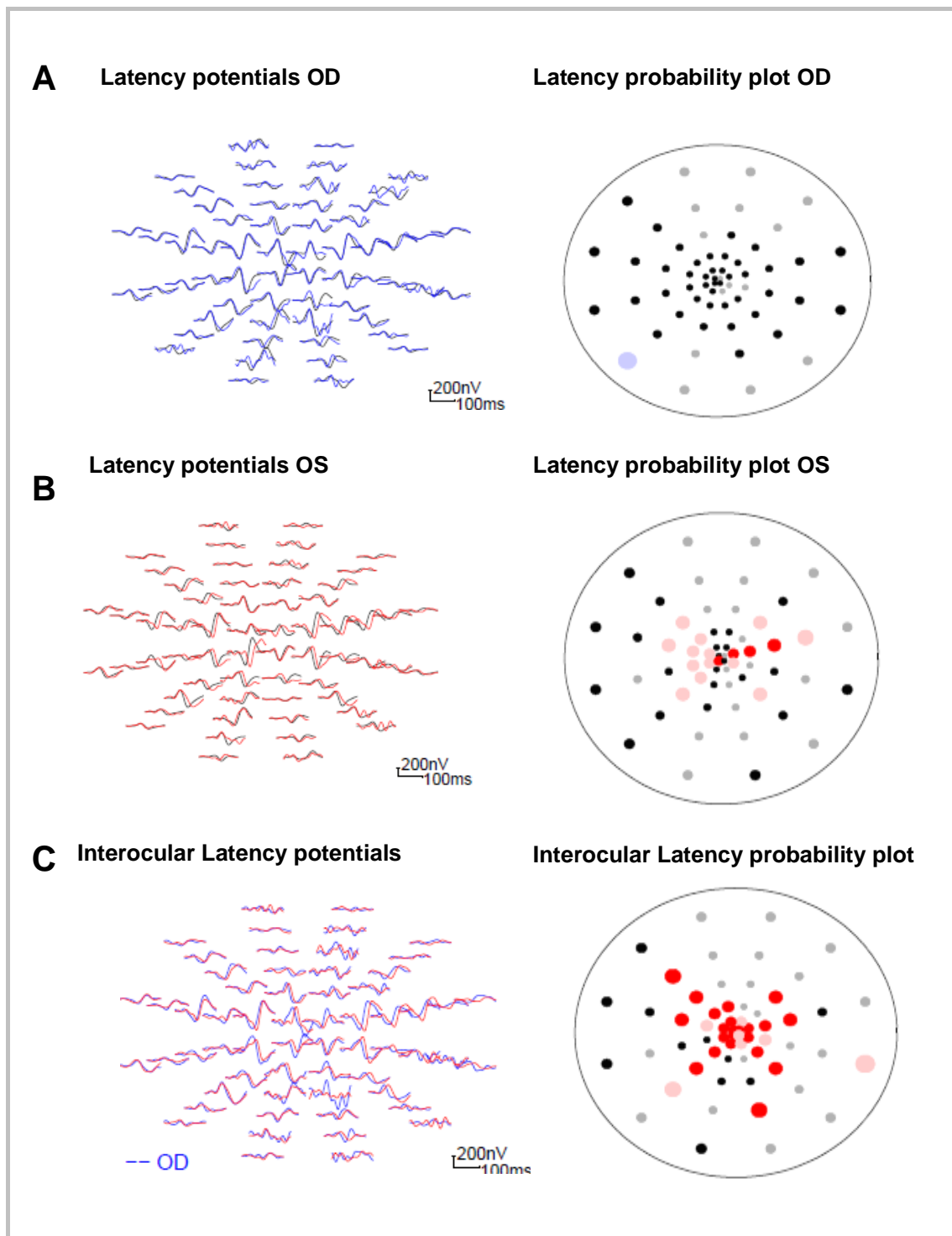


Fig 28. Ejemplo de las latencias en paciente con Neuritis Óptica en ojo izquierdo. En las gráficas de la izquierda se muestran las respuestas de los potenciales originales (mejor canal) representadas en los 60 sectores estudiados. A) Ojo Derecho, B) Ojo izquierdo, C) Interocular superpuestas (trazos azules: OD y rojos: OI). En las gráficas de la derecha se muestra la transformación de los potenciales a sistema de puntos según probabilidades (criterios de cluster).

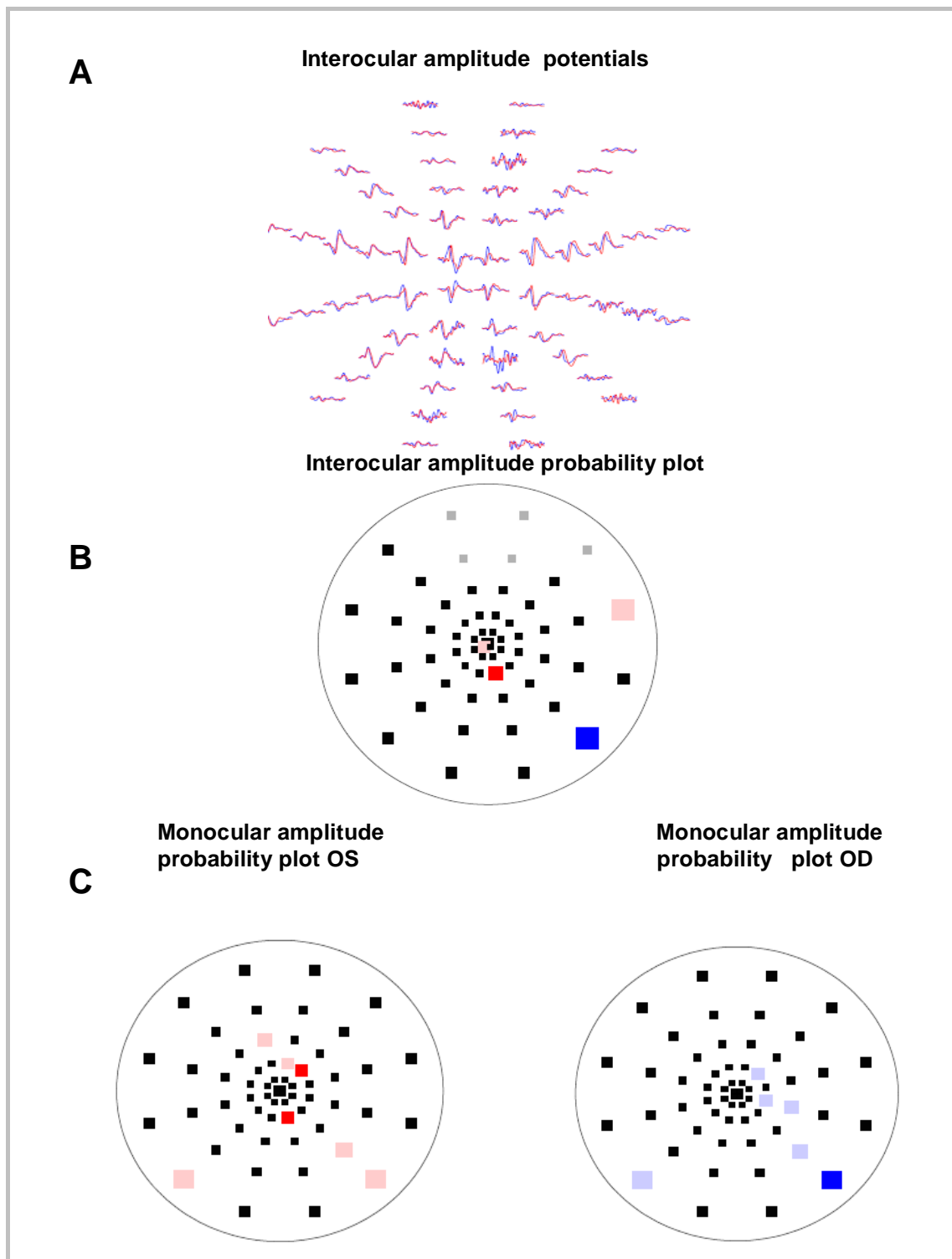


Fig 29. Ejemplo de las amplitudes monoculares e interoculares en formato de potencial y su posterior transformación a puntos en el mismo paciente anterior, con Neuritis Óptica en ojo izquierdo . A) respuesta de los potenciales originales (mejor canal) representadas en los 60 sectores estudiados. B) Amplitudes interoculares. C) Amplitudes monoculares (trazos azules: OD y rojos: OI).

4.2 Tomografía de Coherencia Óptica

Las exploraciones fueron realizadas mediante el OCT Stratus™ modelo 3000 (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublín, California).



Fig. 30. OCT Stratus modelo 3000 (Carl Zeiss Meditec).

Las imágenes se obtuvieron tras dilatación pupilar con colirio de tropicamida® (AlconCusí, Barcelona, España) y utilizando fijación interna. Se adquirieron 3 mediciones repetidas por cada ojo, por un técnico experto, calculándose los valores promedios. Se desecharon las imágenes con una calidad de señal inferior a 5 según el parámetro Signal Strength (SS).

Los protocolos de adquisición de imágenes fueron los siguientes:

4.2.1 Protocolo Fast RNFL Thickness 3.4 scan.

Este protocolo realiza 3 barridos circulares centrados en la papila, con un radio de 1,73mm, tomando 256 medidas axiales o tomografías por barrido, en 1,92 s. y los comprime en una única tomografía. Para cada ojo, el software del OCT calcula el espesor medio total de la CFNR en los 360° (Avg Thick), el espesor medio por cuadrantes: cuadrante temporal (Tavg, 226°-315° en OD y 46°-135° en OI), cuadrante nasal (Navg, 46°-135° en OD y 226°-315° en OI), cuadrante inferior (Iavg, 226-315°) y

cuadrante superior (Savg, 316º-45º), y el espesor medio en los distintos sectores horarios.

Los criterios de calidad de las imágenes se determinaron por la adecuada relación entre la señal y el ruido, el correcto centrado del anillo de medida en el disco óptico y la correcta dirección del haz de luz sobre la imagen retiniana.

Para analizar las imágenes se aplicaron los protocolos RNFL Thickness average both eyes (Fig. 31) y RNFL Thickness single eye.

Protocolo de análisis RNFL Thickness average both eyes, proporciona los resultados en tablas y gráficos (Fig.31).

Los gráficos de la izquierda representan los valores de la CFNR; en el eje de abscisas aparecen los valores del espesor en micras y en el eje de ordenadas los diferentes cuadrantes retinianos peripapilares. Los diagramas circulares de la derecha representan los promedios del espesor por cuadrante y por horas de reloj.

En la parte inferior y central se muestra una tabla de datos con promedios de los cuadrantes y cocientes obtenidos con los valores, así como las diferencias entre ambos ojos. Además de valores numéricos se utiliza un código de colores para indicar la posición de los datos: en verde valores dentro de la normalidad, en amarillo valores limítrofes y en rojo valores patológicos.

Protocolo de análisis RNFL Thickness single eye, mediante este protocolo se exportaron los 256 puntos de espesor de CFNR de cada uno de los barridos y se obtuvieron los valores promedio de los 3 barridos.¹⁹²

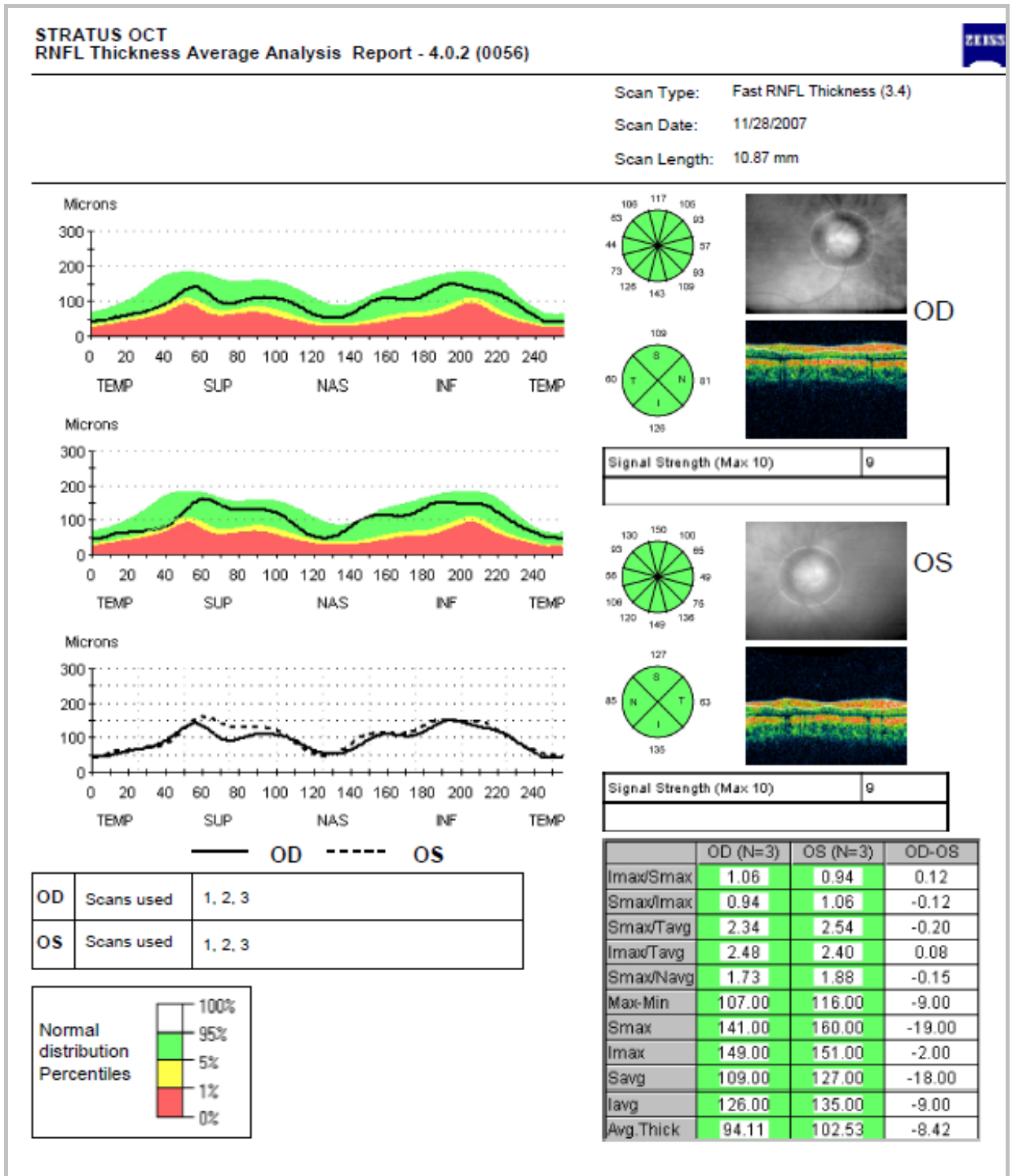


Fig.31. Protocolo de análisis de espesor de CFNR en OCT: “RNFL Thickness average both eyes”.

4.2.2 Protocolo Fast Macular Thickness Map.

Este protocolo realiza 6 barridos lineales que se interseccionan en el centro de la fóvea. Las líneas radiales tienen 6 mm de longitud, están espaciadas 30º unas de otras y contienen 128 A-scans por línea (768 A-scans), obtenidos en un tiempo de 1,92 s que se comprimen en una única tomografía. Sólo las imágenes con un perfecto centrado de la señal en la fóvea fueron seleccionadas para el estudio.

El análisis de las imágenes se realizó mediante el protocolo Macular Thickness/ Volume Tabular.

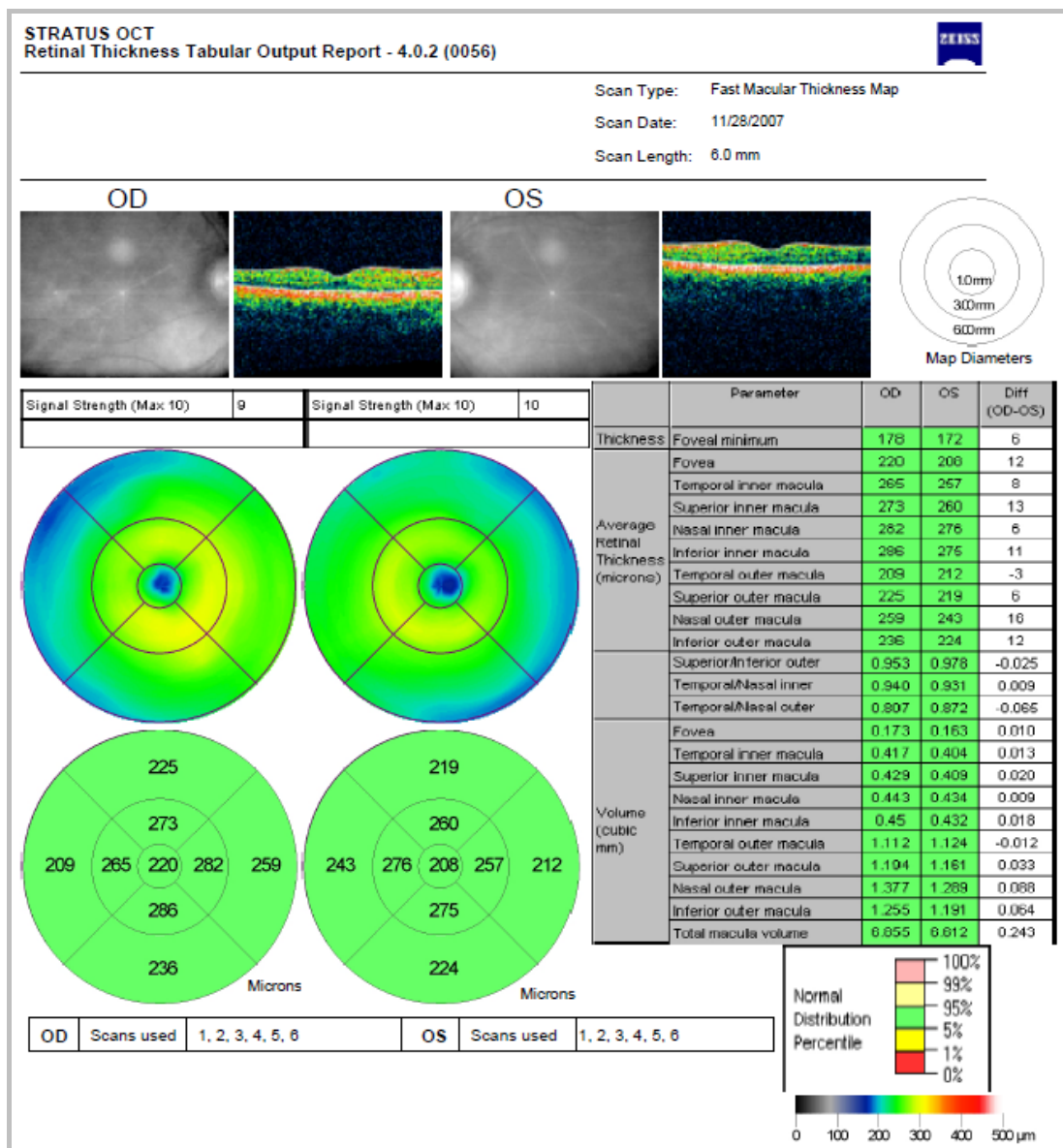


Fig. 32. Protocolo de análisis de espesor y volumen macular en OCT: "Macular Thickness/Volume Tabular"

En este protocolo, 3 círculos concéntricos dividen el mapa macular en tres zonas; la fovea (1mm de diámetro), la macula interna o inner macula (3mm de diámetro) y la macula externa u outer macula (6mm de diámetro). Las zonas inner y outer son además divididas en 4 cuadrantes por dos líneas diagonales, de forma que quedan 9 regiones en total para analizar. Para cada ojo, se analizaron el espesor foveal y el volumen macular total.

4.3 Perimetría Estática Automatizada (SAP)

Para la realización de la SAP se utilizó un analizador de campos visuales Humphrey (VHF), modelo 740i (Fig.33), (Humphrey Instruments, Inc. Dublin, California), test 24-2, estrategia SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) estándar, con estímulo III de Goldman. El sistema de estimación de los umbrales de la estrategia SITA se basa en modelos perimétricos de pacientes normales y con glaucoma, pero las neuropatías ópticas no glaucomatosas con frecuencia afectan de modo similar a los haces de fibras nerviosas y por tanto, la topografía de sus defectos se asemeja. *Wall et al*, demostraron que no comete errores significativos para delimitar escotomas centrales o centrocecales ni defectos hemianópsicos. Por ello, se considera que la estrategia SITA es aplicable a pacientes con trastornos campimétricos neuro-oftalmológicos como la NO.²⁵¹

El tiempo de exploración es uno de los parámetros que más afectan a la variabilidad de los resultados obtenidos en las campimetrías y que por tanto más limitan su utilidad en el seguimiento de las patologías del nervio óptico. La estrategia 24-2 reduce la extensión del campo visual explorado respecto a estrategias previas como la 30-2. Reduce en 22 puntos de la periferia media llegando a 30º en el lado nasal, con ello reduce un 30% el tiempo de exploración y la variabilidad.²⁵² La pérdida de información del área más periférica no es tan relevante en las NO donde la afectación predominante es difusa o central.¹⁶⁰ Además, las diferencias en sensibilidad entre estrategias de umbral completo y SITA son mayores en las zonas más periféricas.²⁵¹ El efecto de aprendizaje en exploraciones repetidas es más pronunciado en la periferia del campo visual, por lo que la estrategia 24-2 en teoría proporciona una exploración basal más precisa.²⁵³

Khoury et al, realizaron un estudio en pacientes con neuropatías glaucomatosas y neurooftalmológicas con la estrategia 24,2 y la tasa de falsos negativos fue del 2,5%, en casos de hipertensión intracraneal benigna. No se detectó ningún error en los 12 casos de neuropatía desmielinizante.²⁵²

En nuestro estudio, se adaptó siempre la corrección apropiada para la distancia de examen y en el estudio se incluyeron los datos correspondientes a una segunda exploración, para evitar en la medida de lo posible el efecto de aprendizaje. Sólo se recogieron los resultados de los campos visuales con una fiabilidad aceptable (menos del 10% de pérdidas de fijación, falsos positivos y falsos negativos).



Figura 33. Analizador de Campos Humphrey, modelo 740i.

Los índices globales analizados fueron:

- Desviación media (DM): es la media aritmética del umbral de sensibilidad luminosa en cada punto de CV explorado, calculado como la diferencia entre el valor del grupo etario normal y el valor del sujeto en estudio. Es decir, la DM es la cuantificación media de lo deprimido que está el CV del paciente en estudio comparado con un sujeto normal. Esta medida se expresa en decibelios (dB).

- Desviación estándar del modelo (DSM): es la cuantificación de la diferencia en la sensibilidad luminosa entre un punto dado y los puntos contiguos. Valora la uniformidad o la focalidad de los defectos y también se mide en dB.
- GHT o test del hemicampo para el glaucoma: compara un conjunto de 5 conjuntos de puntos por encima y de 5 por debajo de la horizontal para ver si existe alguna diferencia significativa entre los puntos reflejados (imagen en espejo). Los resultados se resumen en 5 opciones:
 1. GHT dentro de los límites normales
 2. GHT fuera de los límites normales
 3. GHT en el límite.
 4. GHT con reducción generalizada de la sensibilidad.
 5. GHT con sensibilidad anormalmente elevada.

Las opciones 4 y 5 significan que los valores de las zonas examinadas eran inferiores o superiores al 99.5% de la población general. La opción 2 significa que la diferencia entre los hemicampos superior e inferior excede a la observada en el 99% de la población normal y la opción 3 excede a la observada en un 97% de la población normal.

RESULTADOS

1 VARIABLES CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS.

Sexo y Edad:

Se estudiaron 28 pacientes, 21 mujeres (75%) y 7 varones (25%) , con una edad media de $30,4 \pm 6,5$ años, con una mediana y amplitud intercuartil de 30,3 y 8,55 años, respectivamente.

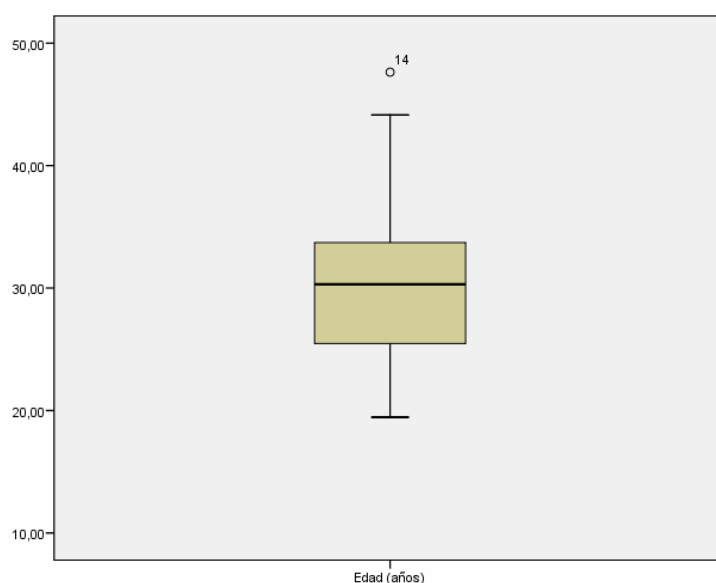


Fig 34. Gráfico de la distribución por edad.

Todos ellos estaban diagnosticados de Esclerosis Múltiple y habían padecido Neuritis óptica hacía más de 6 meses.

A todos ellos en la primera evaluación se les realizó una exploración neurológica para calcular la discapacidad mediante la escala EDSS, se revisó la historia clínica y se realizó un análisis de la Agudeza Visual. Posteriormente a todos ellos se les realizó un Campo Visual, una Tomografía Óptica Computarizada (OCT) y unos Potenciales Evocados Visuales multifocales (PEVmf).

A los 6 meses del primer estudio, se repitió el mismo procedimiento. Tres pacientes no quisieron ser evaluados a los 6 meses, por lo que el estudio a los 6 meses se ha realizado con 25 pacientes. 2 pacientes sufrieron otro episodio de NO en el mismo ojo durante los 6 meses, por lo que se demoró el segundo estudio para que hubieran pasado los 6 meses y hubiera pasado la fase aguda.

Tres de los pacientes tuvieron un brote de EM no visual (uno de ellos sensitivo y otro motor) durante el intervalo de las exploraciones, aunque su EDSS no se modificó.

Número de Neuritis Ópticas (NO):

19 pacientes (67,9%) habían padecido NORB en un único ojo (Unilateral) y 9 (32,1%) eran bilaterales.

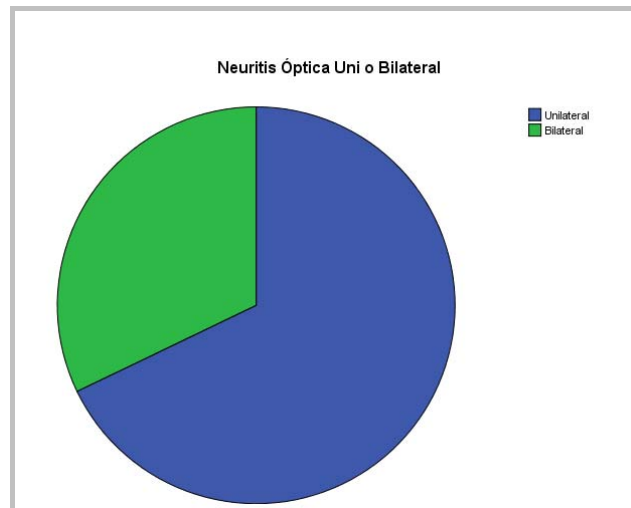


Fig.35. Esquema de la proporción de NO unilateral y bilateral.

15 de los pacientes (53,57%) había padecido un solo episodio de NORB, 7 de ellos (25%) dos episodios, 3 pacientes (10,7%) cuatro episodios y 1 de los pacientes (3,5%) había padecido NORB en 5 ocasiones .

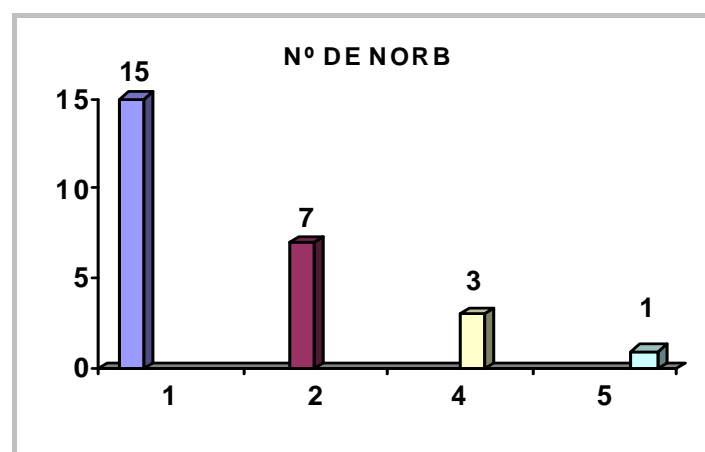


Fig.36. Esquema del número de NO por paciente.

Tipo de Esclerosis Múltiple:

De los 28 pacientes, 23 (82,1%) tenían el subtipo de EMRemitente-Recurrente (EMRR), 2 de ellos (7,1%) estaban ya diagnosticados de EMSecundaria-Progresiva (EMSP) y 3 de ellos (10,7%) habían padecido un episodio de NORB y estaban diagnosticados de Síndrome Clínico Aislado (SCI).

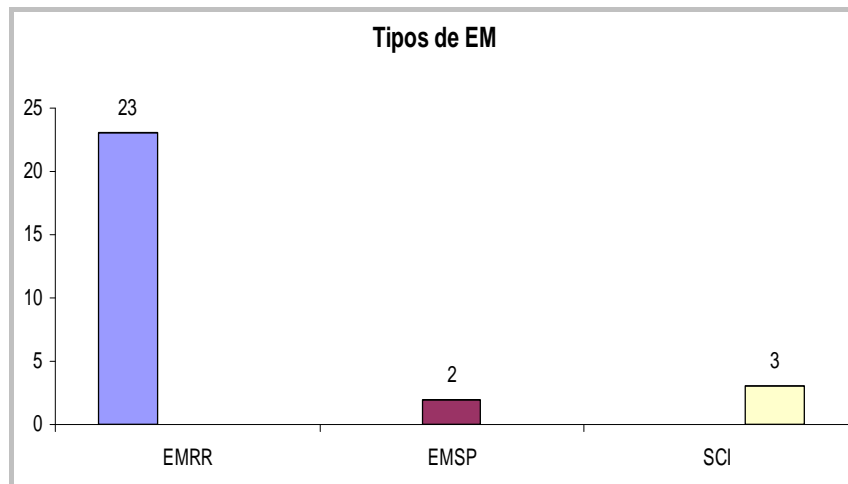


Fig. 37. Tipos de EM.

Medida de la Discapacidad:

La discapacidad fue evaluada mediante la Escala de Discapacidad EDSS de Kurtzke (Expanded Disability Status Scale), obteniéndose una media de $1,23 \pm 1,61$, con una mediana y rango de 0,75 y 6 respectivamente.

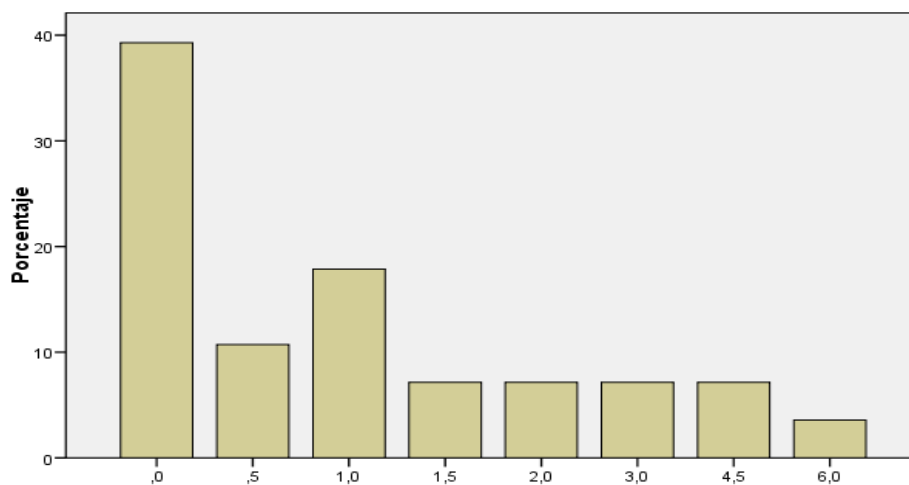


Fig.38. Valores de la escala EDSS.

La mayoría de los pacientes tenían una EDSS comprendida entre 0 y 1,5, lo que implica mínima discapacidad.

Número de Brotes de Esclerosis Múltiple (BEM):

La media del número total de BEM fue de 4,18 ($\pm 3,031$), con una amplitud de intercuartil de 3 y un rango de 1-17.

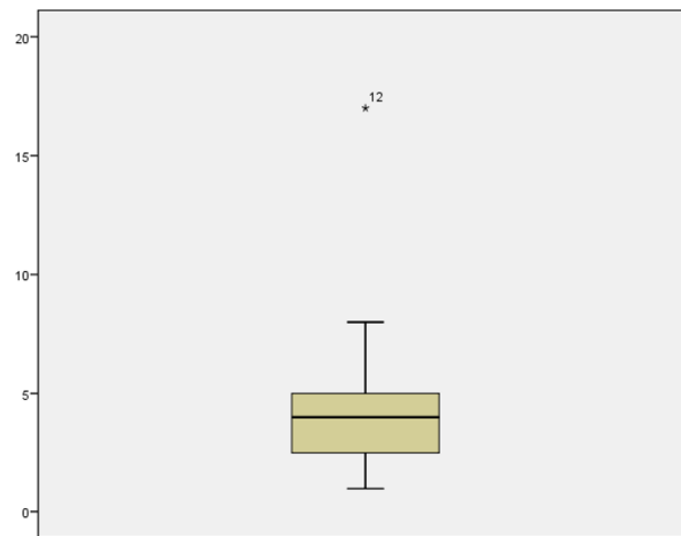


Fig. 39. Esquema de la distribución del número de Brotes de EM por paciente.

Estudio de Líquido Cefalorraquídeo (LCR):

Bandas Oligoclonales (BOC):

Sólo se había realizado Punción Lumbar a 24 pacientes, 16 de los cuales (57,1%) tenían BOC en LCR. El resto de los 8 pacientes (28,6%) no tenían BOC en LCR.

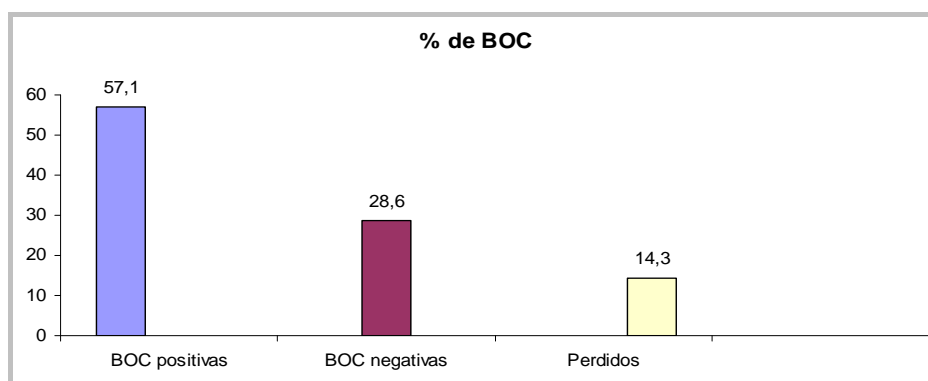


Fig. 40. Esquema de la presencia de Bandas Oligoclonales.

Tasa de Inmunoglobulina Ig G en LCR:

De los 24 pacientes a los que se les había estudiado el LCR, 13 (54,2%) tenían valores normales de IgG, 8 de ellos elevados (33,3%) y 3 de ellos (12,5%) muy elevados.

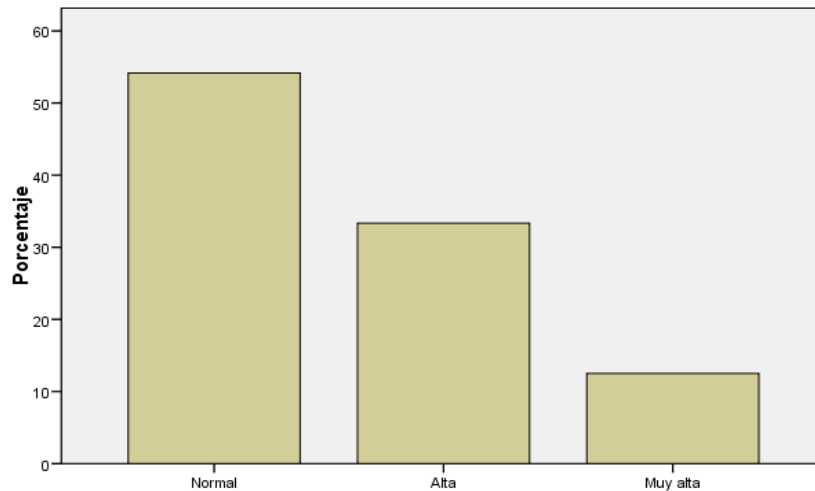


Fig.41. Gráfico indicador de la cantidad de IgG.

Tratamiento:

17 pacientes (60,7%) recibían tratamiento y 11 (39,3%) no seguían tratamiento específico para su enfermedad. Se detalla a continuación la distribución por tipo de tratamiento:

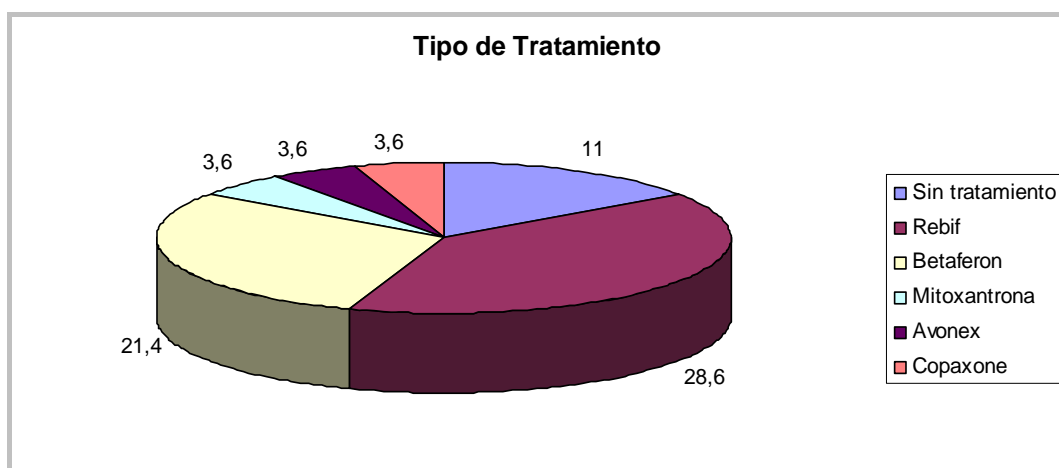
Tipos de Tratamiento

Fig. 42. Tipo de tratamiento que tienen los pacientes de la muestra.

2 AGUDEZA VISUAL

La MAVC LogMAR media de los pacientes estudiados fue de $0,947 \pm 0,12$, con una mediana y amplitud intercuartil de 1,00 y 0,00 respectivamente. La mayoría de los pacientes tenían una AV=1, todos ellos tenían AV> de 0,5 en la escala decimal.

3 CAMPO VISUAL

3.1 Estudio Basal (0 meses).

Desviación Media (DM):

El valor medio de la DM en los ojos controles fue de $-1,34 \pm 0,89$ dB (rango de $-2,72$ a $0,21$), con una mediana y amplitud intercuartil de $-1,5$ y $1,72$ dB, respectivamente, siendo el 100% normales (p)

El valor medio de la DM en los ojos afectados fue de $-4,76 \pm 7,26$ dB (rango de $-29,7$ a $7,42$), con una mediana y amplitud intercuartil de $-2,3$ y $4,77$ dB, respectivamente, siendo el 64,9% normales y el 35,1% anormales (p).

El valor medio de la DM en los ojos no afectados fue de $-2,01 \pm 5,31$ dB (rango de -13 a $14,2$), con una mediana y amplitud intercuartil de $-2,12$ y $2,30$ dB, respectivamente, siendo el 78,9% normales y el 21,1% anormales (p)

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados y controles. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

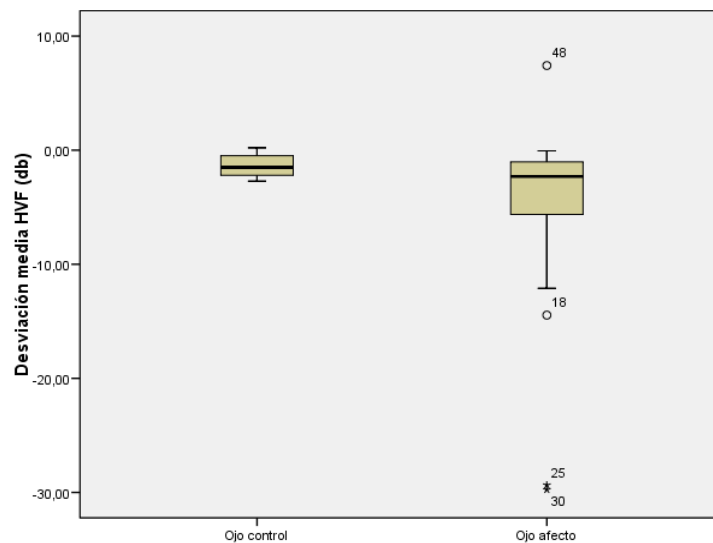


Fig.43. Gráfico que muestra la existencia de diferencia significativa en la DM entre los ojos afectados y los controles. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojo afecto-ojo no afecto, ni entre ojos no afectados y controles ($P>0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

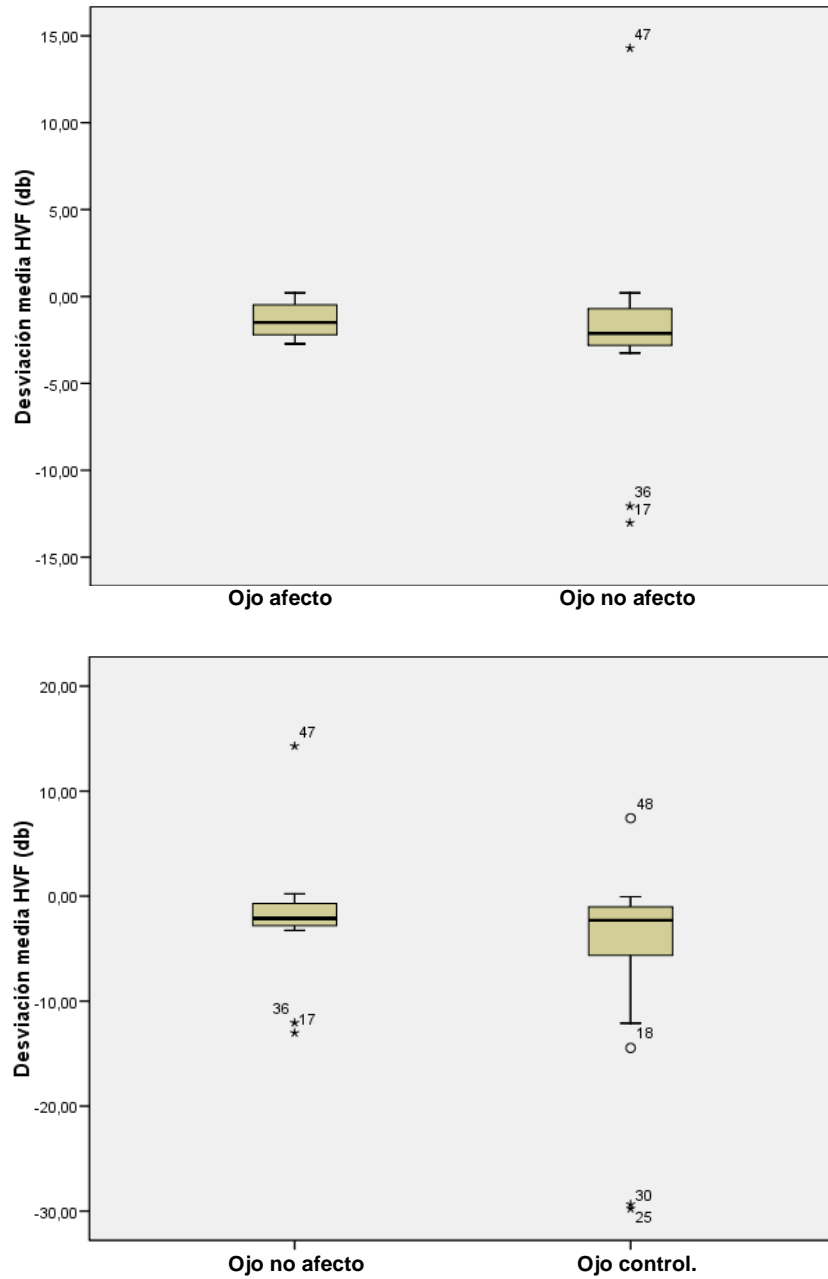


Fig. 44. Gráficos que muestran la ausencia de diferencia significativa en la DM entre ojo afecto-no afecto y entre ojo no afecto-control.

Desviación Estándar del modelo (DSM):

El valor medio de la DSM en los ojos controles fue de $1,46 \pm 0,27$ dB (rango de 1,04 a 2,02), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,47 y 0,43 dB, respectivamente, siendo el 100% normales (p).

El valor medio de la DSM en los ojos afectados fue de $3,27 \pm 2,96$ dB (rango de 1,08 a 14,27), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,71 y 3,35 dB, respectivamente, siendo el 67,6% normales y el 32,4% anormales. (p)

El valor medio de la DSM en los ojos no afectados fue de $2,59 \pm 2,30$ dB (rango de 1,04 a 9,57), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,71 y 0,90 dB, respectivamente, siendo el 84,2 % normales y el 15,8% anormales. (p).

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados – controles y entre los ojos no afectados-controles. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

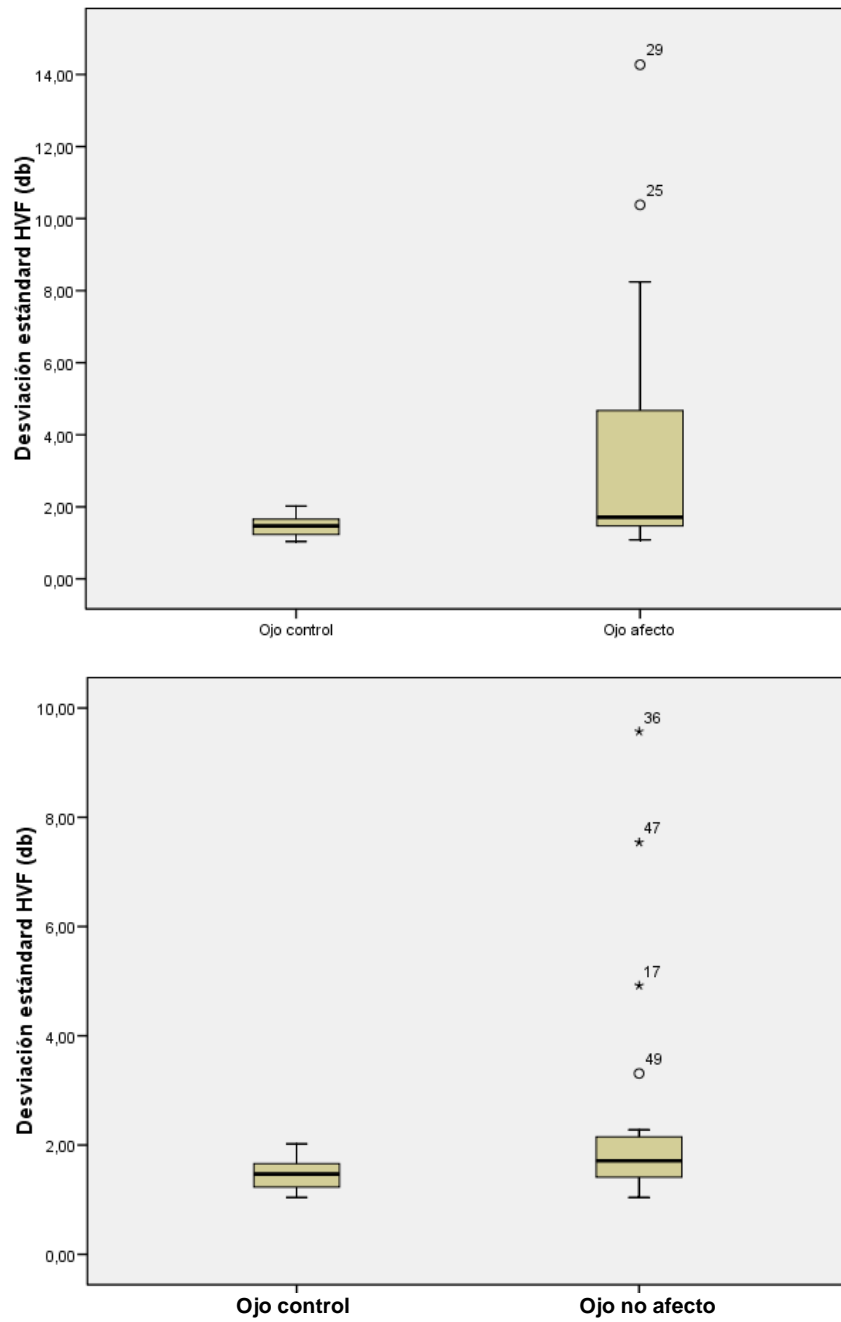


Fig. 45. Gráficos que muestran la presencia de diferencia significativa en la DSM entre ojos afectados-ojos controles y entre ojos no afectados - controles respectivamente. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojo afecto-ojo no afecto. ($P>0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

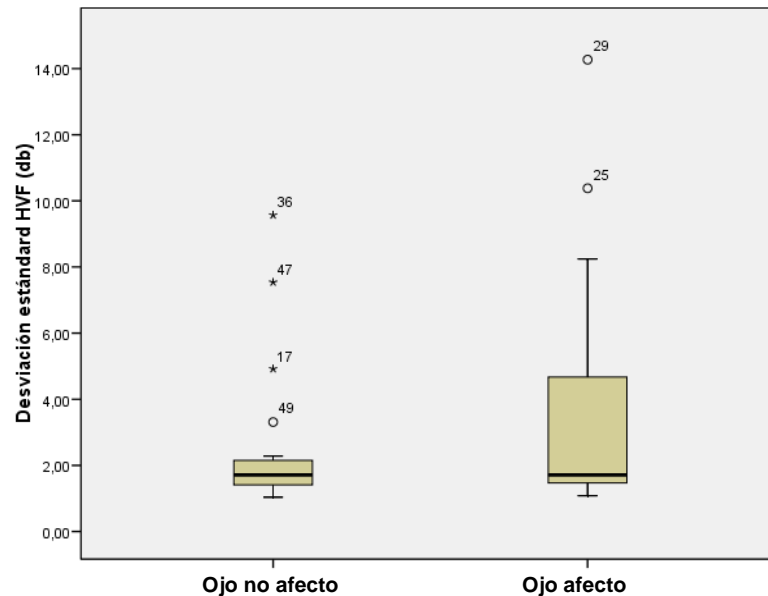


Fig. 46. Gráfico que muestra la ausencia de diferencia significativa en la DSM entre ojos afectados- ojos no afectados. (0 meses).

Test del Hemicampo para el Glaucoma (GHT):

- Ojos afectados: el 45,9% presentaron un valor de GHT normal y el 54,1% un valor fuera de los límites normales.
- Ojos no afectados: el 78,9% presentaron un valor de GHT normal y el 21,1% un valor fuera de los límites normales.
- Ojos controles: el 100% de los ojos controles presentaron un valor de GHT normal .

Existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los todos los grupos comparados: ojos afectados-controles , ojos no afectados-controles y ojos afectados-ojos no afectados. ($P<0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).

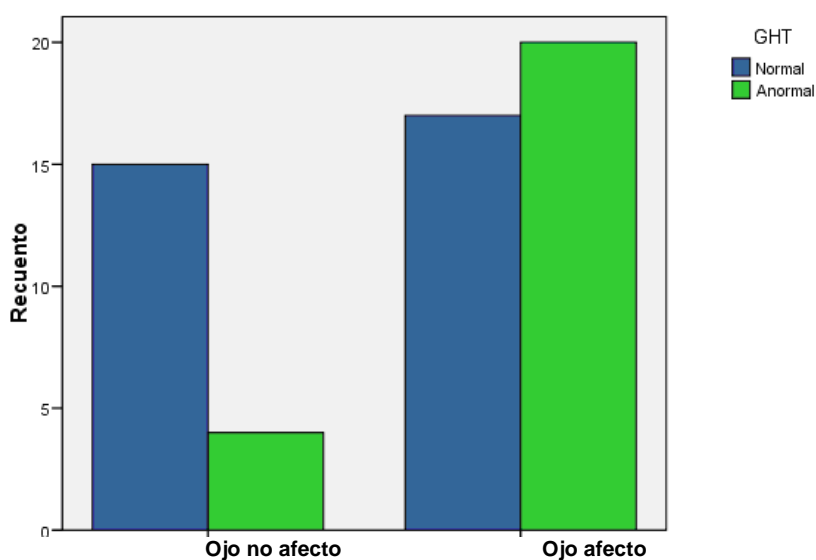


Fig.47. Gráfico que muestra la distribución de los GTH normales y anormales en los grupos de ojos no afectados y afectados. (0 meses).

Tabla 2. Comparación de OJOS AFECTOS – CONTROLES mediante el CV (24-2 DT HVF). (0 meses).

	OJO AFECTO	OJO CONTROL	DIFERENCIA (IC 95%)	P
DM CV (dB)	-4,760 ± 7,26	-1,345 ± 0,89	-3,414 (-5,8 - -0,98)	0,001
DSM CV (dB)	3,279 ± 2,96	1,468 ± 0,27	1,811 (0,82 - 2,80)	0,000

Datos en medias ± DE. P: Prueba U Mann – Whitney.

		OJO AFECTO	OJO CONTROL	DIFERENCIA (IC 95%)
DM (dB)	Normal	64,9%	100%	0,000
	Anormal	35,1%	0%	0,000
DSM (dB)	Normal	67,6%	100%	0,000
	Anormal	32,4%	0%	0,000
GHT	Normal	45,9%	100%	0,000
	Anormal	54,1%	0%	0,000

Datos en porcentajes. Normal: P>0,05; Anormal: P< 0,05. Prueba de Chi – Cuadrado.

Tabla 3. Comparación de OJOS AFECTOS - OJOS NO AFECTOS mediante el CV. (0 meses).

	OJO AFECTO	OJO NO AFECTO	DIFERENCIA (IC 95%)	P
DM (dB)	-4,760 ± 7,26	-2,011 ± 5,31	-2,749 (-6,18 – 0,68)	0,151
DSM (dB)	3,279 ± 2,96	2,592 ± 2,30	0,687 (-0,76 – 2,13)	0,382

Datos en medias ± DE. P: Prueba U Mann – Whitney

		OJO AFECTO	OJO NO AFECTO	P
DM (dB)	Normal	64,9%	78,9%	0,278
	Anormal	35,1%	21,1%	
DSM (dB)	Normal	67,6%	84,2%	0,183
	Anormal	32,4%	15,8%	
GHT	Normal	45,9%	78,9%	0,018
	Anormal	54,1%	21,1%	

Datos en porcentajes. Normal: P > 0,05; Anormal: P < 0,05. Prueba de Chi – Cuadrado.

Tabla 4. Comparación de OJOS NO AFECTOS- CONTROLES mediante el CV. (0 meses).

	OJO NO AFECTO	OJO CONTROL	DIFERENCIA (IC 95%)	P
DM (dB)	-2,011 ± 5,31	-1,345 ± 0,89	-0,665 (-3,23 – 1,90)	0,374
DSM (dB)	2,592 ± 2,30	1,468 ± 0,27	1,124 (0,01 – 2,23)	0,001

Datos en medias ± DE. P: Prueba U Mann – Whitney

		OJO NO AFECTO	OJO CONTROL	P
DM (dB)	Normal	78,9%	100%	0,004
	Anormal	21,1%	0%	
DSM (dB)	Normal	84,2%	100%	0,016
	Anormal	15,8%	0%	
GHT	Normal	78,9%	100%	0,004
	Anormal	21,1%	0%	

Datos en porcentajes. Normal: $P > 0,05$; Anormal: $P < 0,05$. Prueba de Chi – Cuadrado.

3.2 Estudio a los 6 meses.

Desviación Media (DM):

A los 6 meses de seguimiento se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor medio de la DM basal en los pacientes del grupo de ojos afectados ($P = 0,04$), (Test de Wilcoxon). No se observó diferencia significativa en el grupo de ojos no afectados. ($P > 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tabla 6).

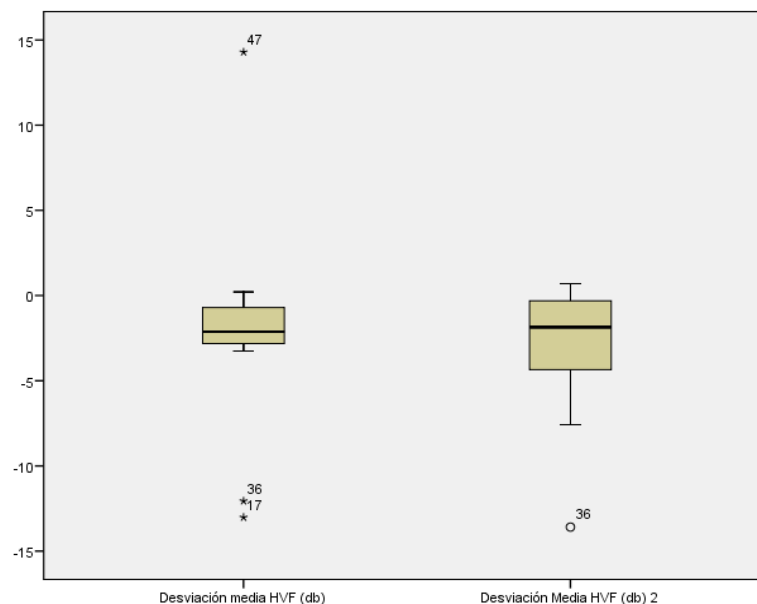


Fig. 48. Gráfico que muestra la presencia de diferencia significativa en la DM basal y a los 6 meses (2) en los ojos afectados .

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor medio de la DM cuando se comparan ojos no afectados con ojos afectados. ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 5).

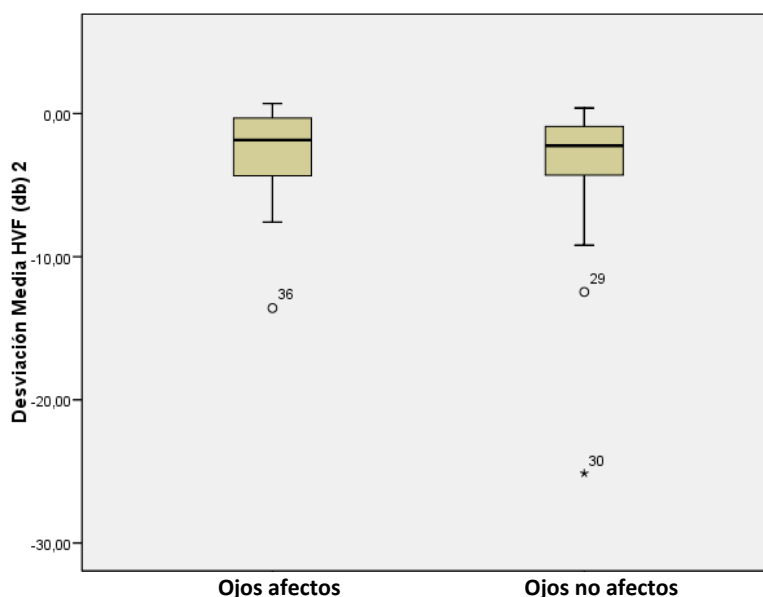


Fig. 49. Gráfico que muestra la ausencia de diferencia significativa en la DM a los 6 meses entre ojos afectados- ojos no afectados .

Desviación Estándar del modelo (DSM):

A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor medio de la DSM basal en los pacientes de los grupos de ojos afectados y ojos no afectados. ($P > 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tabla 6).

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor medio de la DM cuando se comparan ojos no afectados con ojos afectados. ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 5).

Test del Hemicampo para el Glaucoma (GHT):

A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de GHT normales y anormales con respecto a los basales en los pacientes de los grupos de ojos afectados y ojos no afectados. ($P > 0,05$), (Test de McNemar). (Tabla 20).

A los 6 meses tampoco existe diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de afectación del GHT entre los grupos de ojos afectados- ojos no afectados ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado). (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de OJOS AFECTOS - OJOS NO AFECTOS mediante el CV. (6 meses).

	OJO NO AFECTO	OJO AFECTO	DIFERENCIA (IC 95%)	P
DM (dB)	-2,90 ± 3,59	-3,74 ± 4,89	-0,84 (-3,49 – 1,80)	0,526
DSM (dB)	2,50 ± 2,09	2,99 ± 2,79	0,48 (-1,03 – 2, 01)	0,522

Datos en medias ± DE. P: Prueba U Mann – Whitney

		OJO NO AFECTO	OJO AFECTO	P
DM (db)	Normal	71,9%	72,2%	0,979
	Anormal	28,1%	27,8%	
DSM (db)	Normal	78,1%	83,3%	0,730
	Anormal	21,9%	16,7%	
GHT	Normal	46,9%	53,1%	0,556
	Anormal	55,6%	44,4%	

Datos en porcentajes. Normal: $P > 0,05$; Anormal: $P < 0,05$. Prueba de Chi – Cuadrado.

Tabla 6. Comparación de OJOS AFECTOS mediante el CV. (0 – 6 meses)

	0 MESES	6 MESES	DIFERENCIA (IC 95%)	P
DESVIACIÓN MEDIA (dm)	-4,76 ± 7,26	-3,74 ± 4,89	-0,51 (-1,78 – 0,75)	0,041
DESVIACIÓN ESTANDAR (dsm)	3,27 ± 2,96	2,99 ± 2,79	0,11 (-0,43 – 0,67)	0,673

Datos en medias ± DE. P: Prueba T Wilcoxon. Variables cuantitativas. Datos apareados.

Tabla 7. Comparación de OJOS NO AFECTOS mediante el CV. (0 – 6 meses)

	0 MESES	6 MESES	DIFERENCIA (IC 95%)	P
DESVIACIÓN MEDIA (dm)	-2,01 ± 5,31	-2,90 ± 3,59	0,78 (-1,86 – 3,44)	0,539
DESVIACIÓN ESTANDAR (dsm)	2,59 ± 2,30	2,51 ± 2,09	0,14 (-0,34 – 0,63)	0,535

Datos en medias ± DE. P: Prueba T Wilcoxon. Variables cuantitativas. Datos apareados.

4 TOMOGRAFIA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

4.1 Estudio Basal (0 meses).

Espesor medio total de la CFNR en los 360° (Avg RNFL Thick)

El valor del espesor medio total de la CFNR en los 360° (Avg RNFL Thick) en los ojos controles fue de $106,012 \pm 10,8 \mu$ (rango de 83,67 a 127,97), con una mediana y amplitud intercuartil de 105,84 y 16,08 respectivamente.

El valor del espesor medio total de la CFNR en los 360° (Avg RNFL Thick) en los ojos afectados fue de $86,1 \pm 15,06 \mu$ (rango de 53,51 a 110,97), con una mediana y amplitud intercuartil de 87,06 y 23,87 respectivamente.

El valor del espesor medio total de la CFNR en los 360° (Avg RNFL Thick) en los ojos no afectados de pacientes con EM, fue de $91,27 \pm 14,99 \mu$ (rango de 57,85 a 115,92), con una mediana y amplitud intercuartil de 92,9 y 12,17 respectivamente.

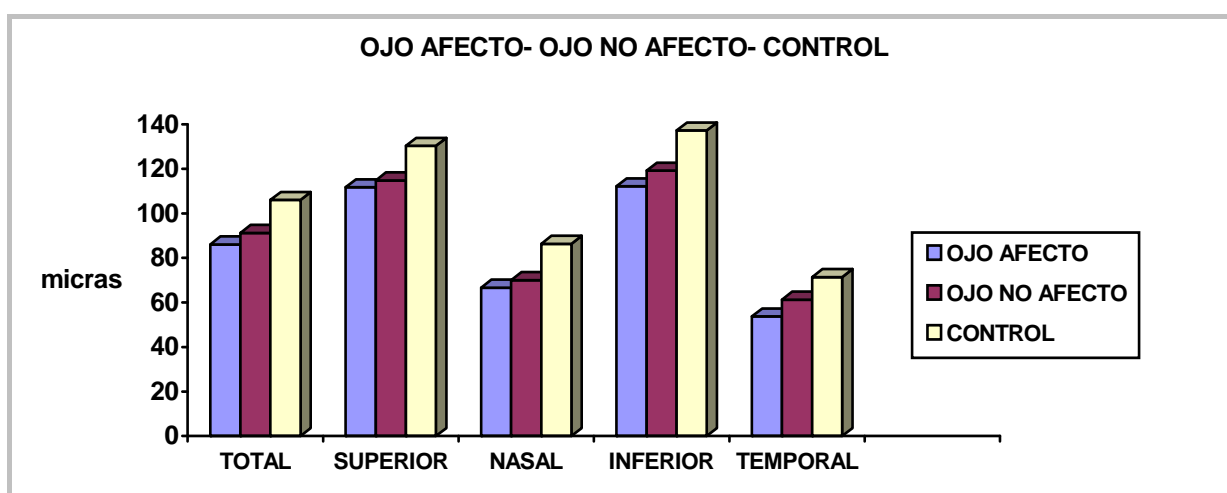


Fig. 50. Espesor medio de la CFNR (Avg RNFL Thick) en los ojos afectados, en los ojos no afectados y los controles (μ) basal (0 meses)

El espesor medio total de la CFNR es menor, con una diferencia estadísticamente significativa en los ojos afectados que en los controles. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whitney).

En la comparación ojo no afecto-control, también existe diferencia estadísticamente significativa en el valor del espesor medio total de la CFNR en los 360°, siendo menor el espesor en los ojos no afectados de pacientes con EM que en los controles. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whitney).

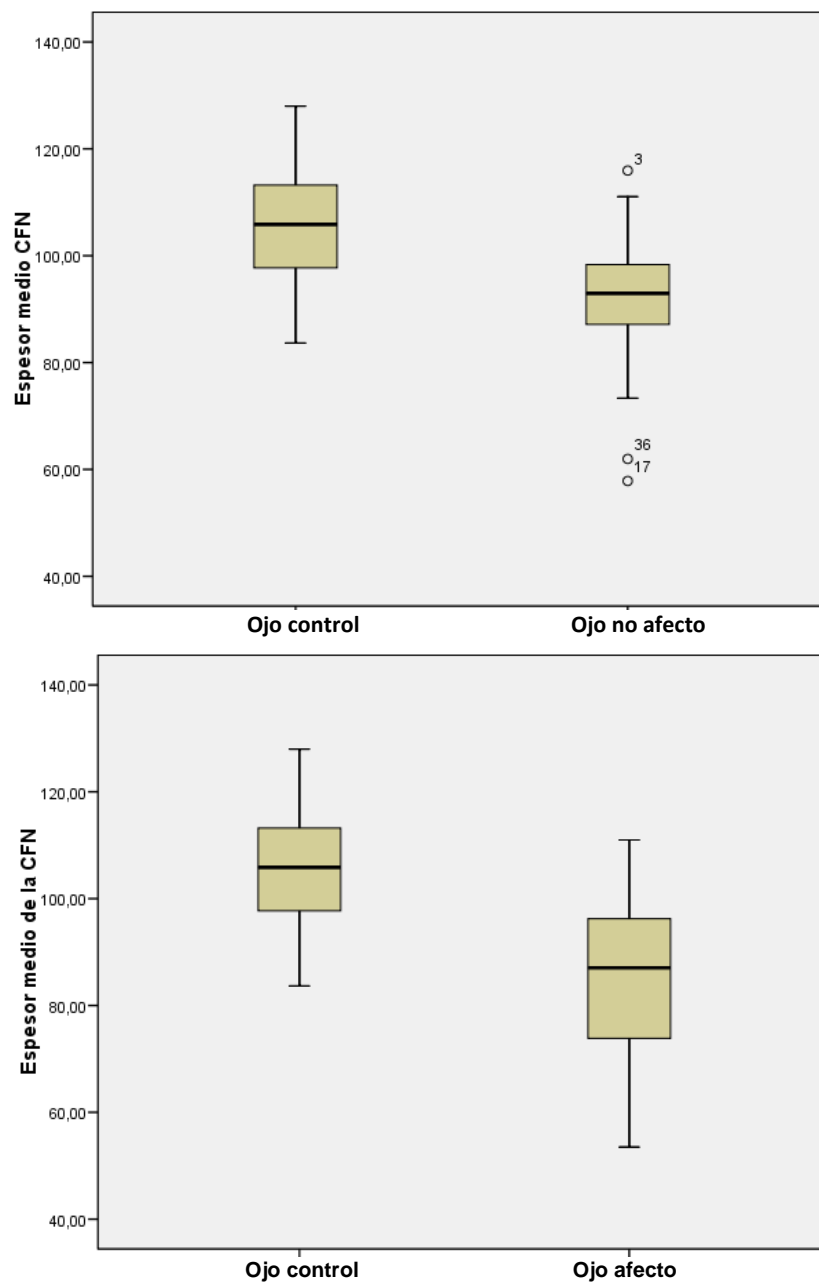


Fig.51. Gráficos que muestra la existencia de diferencia significativa entre Avg RNFL Thick de ojos no afectados – controles y ojos afectados -controles. (0 meses).

Sin embargo, la diferencia en el espesor total de la CFNR entre los ojos afectados y los ojos no afectados ($91,27 \pm 14,99 \mu$) de pacientes con EM, no es estadísticamente significativa. ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whitney).

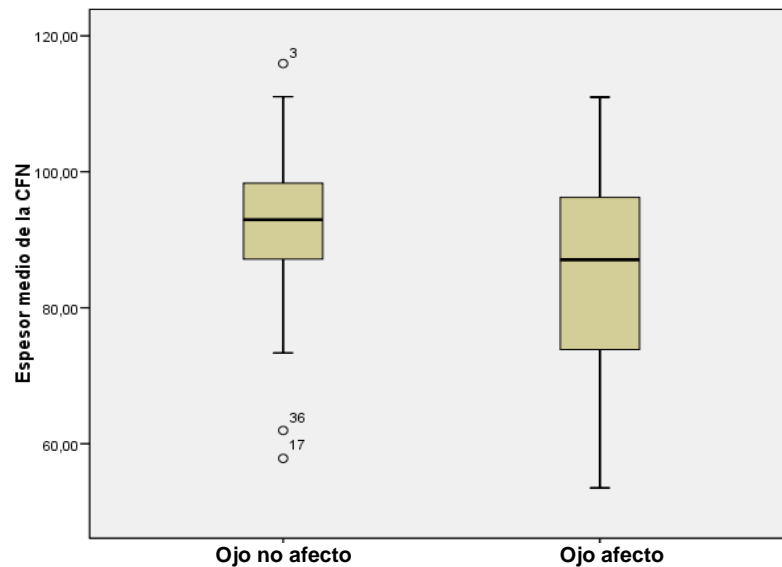


Fig. 52. Gráfico que muestra que no existe diferencia significativa entre la Avg RNFL Thick de los ojos no afectados y los afectados . (0 meses).

Espesor medio de la CFNR en el cuadrante temporal (Tavg RNFL Thick)

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante temporal en los ojos controles fue de $71,37 \pm 13,04 \mu$ (rango de 48 a 106), con una mediana y amplitud intercuartil de 69 y 18 respectivamente.

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante temporal en los ojos afectados fue de $53,73 \pm 14 \mu$ (rango de 29 a 84), con una mediana y amplitud intercuartil de 53 y 21 respectivamente.

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante temporal en los ojos no afectados de pacientes con EM, fue de $61,26 \pm 16,99 \mu$ (rango de 32 a 111), con una mediana y amplitud intercuartil de 61 y 25 respectivamente.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados-controles y entre ojo no afectados-controles ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whitney).

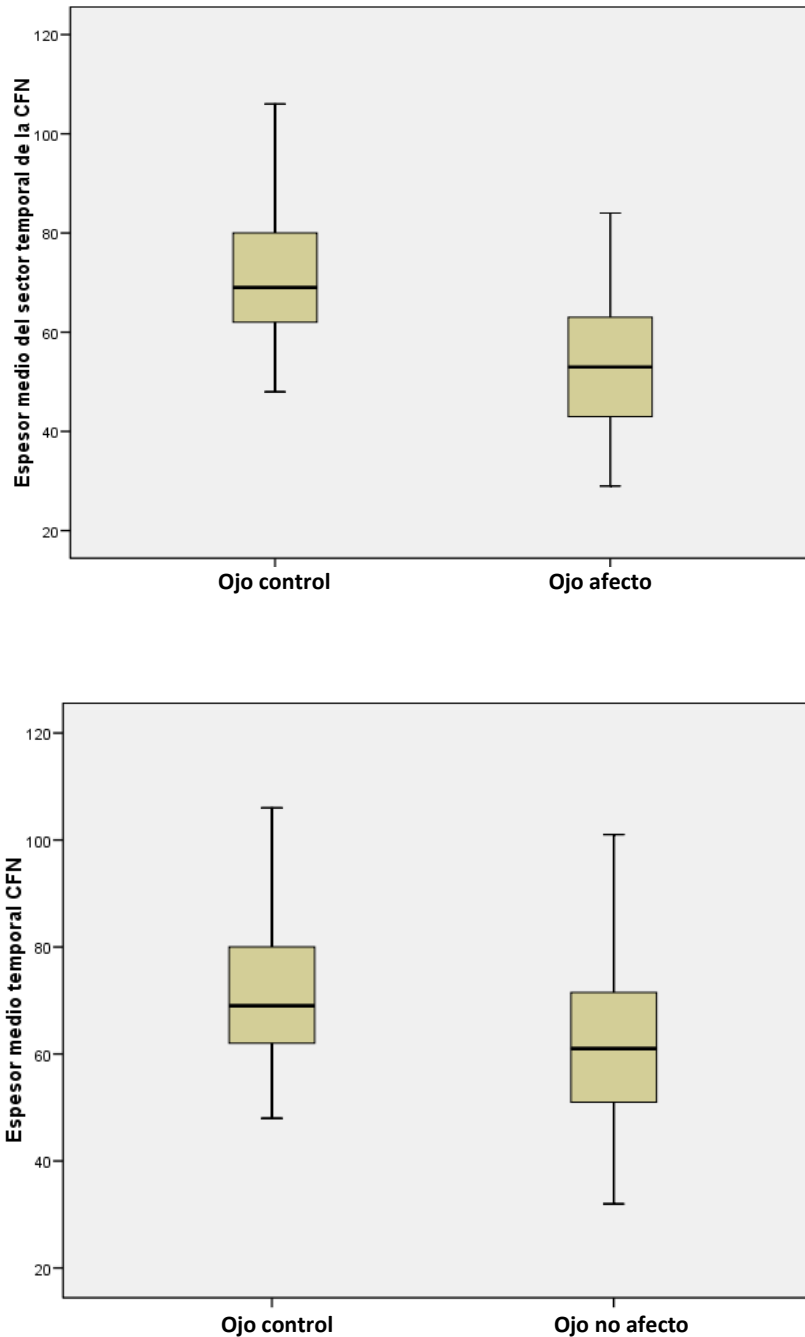


Fig. 53. Gráficos que muestran la existencia de diferencia significativa entre el Tavg RNFL Thick de ojos afectados-controles y de ojos no afectados-controles. (0 meses).

Sin embargo, no existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojo afecto-ojo no afecto. ($P>0,05$), (Test U de Mann-Whitney). Aunque la diferencia en el sector temporal entre este grupo, es mayor que en el resto de los cuadrantes y con un grado de significación mayor ($P= 0,082$).

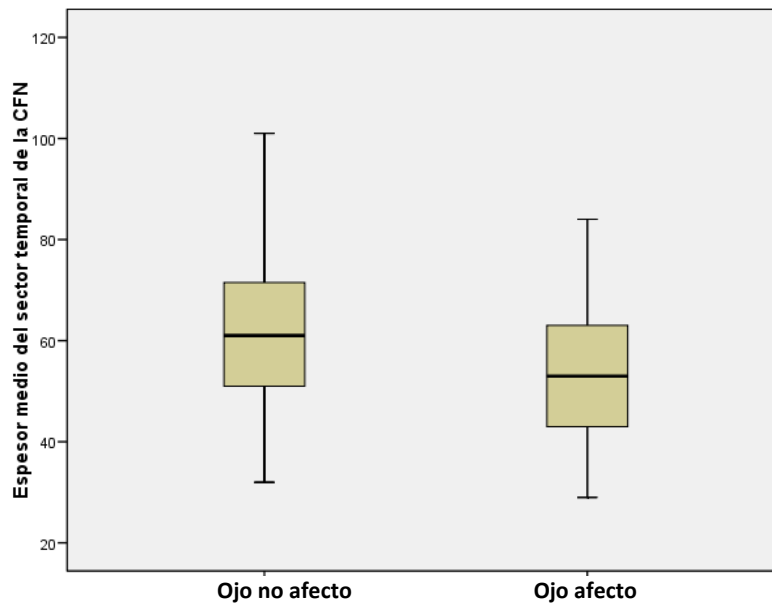


Fig. 54. Gráfico que muestra la ausencia de diferencia significativa entre e Tavg RNFL Thick de ojos afectados- ojos no afectados. (0 meses).

Espesor medio de la CFNR en el cuadrante superior (Savg RNFL Thick)

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante superior en los ojos controles fue de $130,35 \pm 16,35\mu$ (rango de 99 a 165), con una mediana y amplitud intercuartil de 129 y 25 respectivamente.

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante superior en los ojos afectados fue de $111,68 \pm 23,40 \mu$ (rango de 62 a 155), con una mediana y amplitud intercuartil de 115 y 30 respectivamente.

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante superior en los ojos no afectados de pacientes con EM, fue de $114,84 \pm 23,16 \mu$ (rango de 58 a 151), con una mediana y amplitud intercuartil de 121 y 26 respectivamente.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados-controles y entre ojos no afectados -controles. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

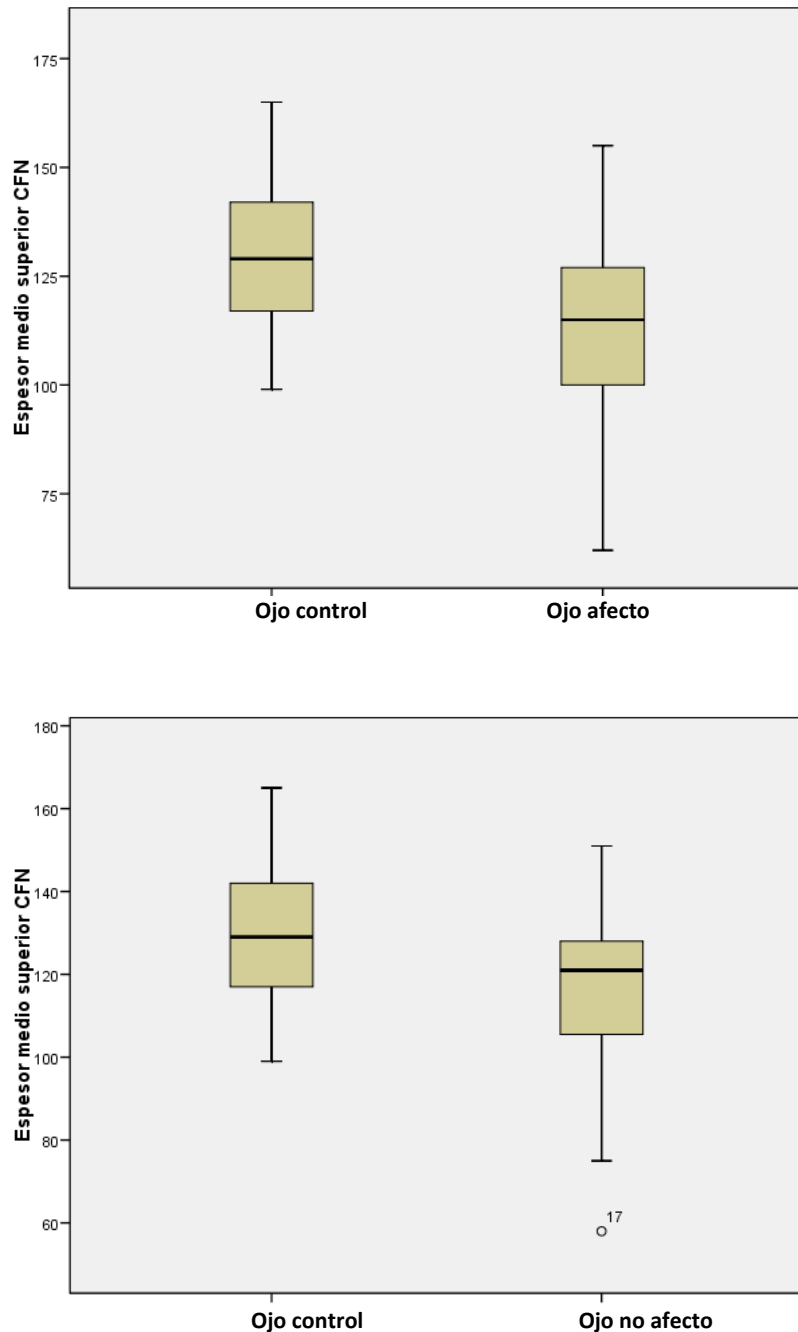


Fig. 55. Gráficos que muestran la existencia de diferencia significativa en el Savg RNFL Thick entre los ojos afectados-controles y entre los ojos no afectados- controles respectivamente.(0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojo afecto-ojo no afecto. ($P>0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

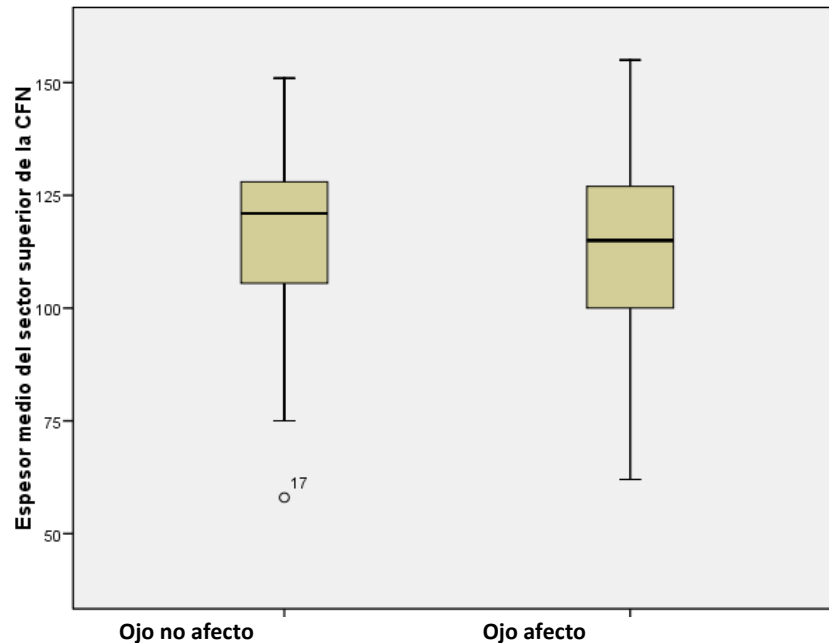


Fig. 56. Gráfico que muestra la ausencia de diferencia significativa en el Savg RNFL Thick entre los ojos afectados – no afectados. (0 meses).

Espesor medio de la CFNR en el cuadrante nasal (Navg RNFL Thick)

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante nasal en los ojos controles fue de $86,37 \pm 17,68\mu$ (rango de 49 a 127), con una mediana y amplitud intercuartil de 85,50 y 26 respectivamente.

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante nasal en los ojos afectados fue de $66,65 \pm 16,96 \mu$ (rango de 38 a 106), con una mediana y amplitud intercuartil de 63 y 29 respectivamente.

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante nasal en los ojos no afectados de pacientes con EM, fue de $69,95 \pm 16,28 \mu$ (rango de 47 a 116), con una mediana y amplitud intercuartil de 65 y 16 respectivamente.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados-controles y entre ojos no afectados-controles. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

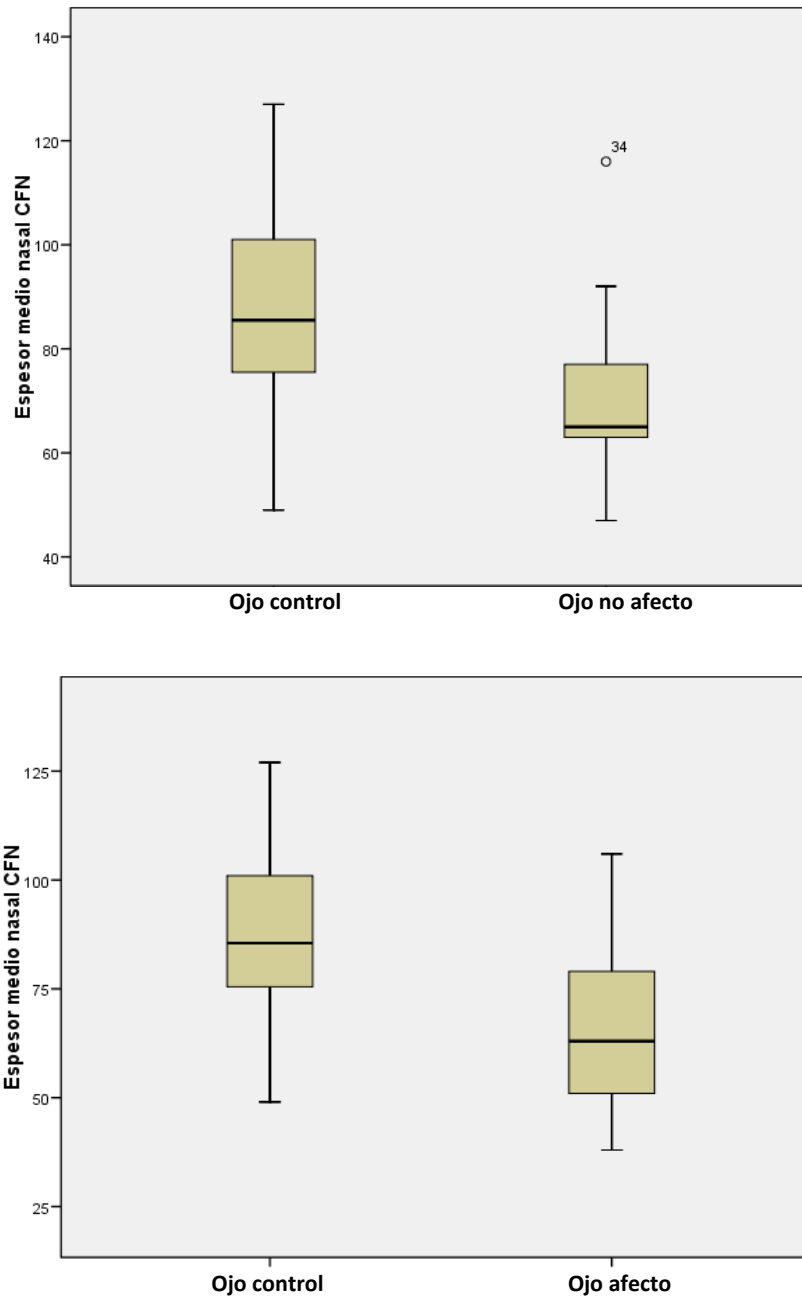


Fig. 57. Gráficos que muestran la existencia de diferencia significativa en el Navg RNFL Thick entre los ojos no afectados-controles y entre los ojos afectados -controles respectivamente. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojo afecto-ojo no afecto. ($P>0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

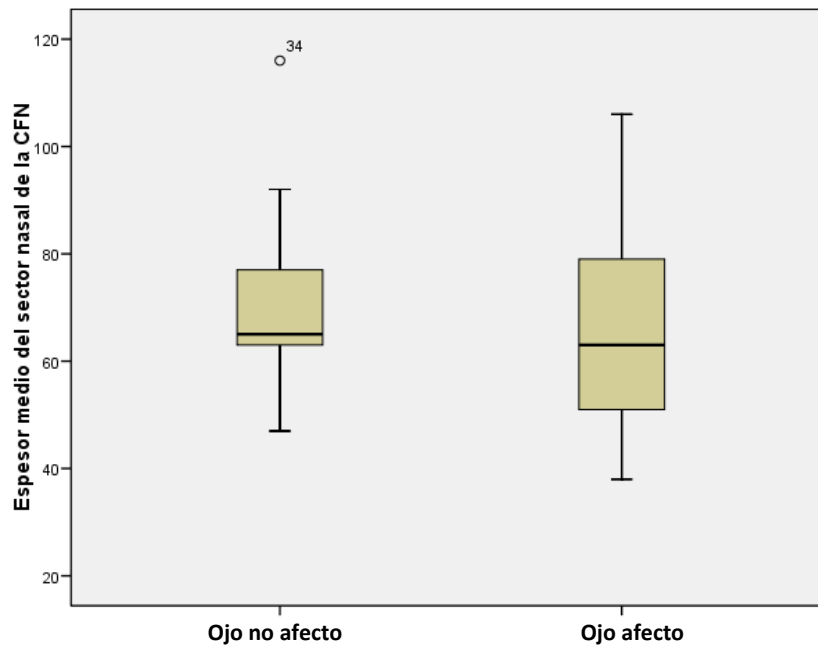


Fig. 58. Gráfico que muestra la ausencia de diferencia significativa en el Navg RNFL Thick entre los ojos afectados – no afectados. (0 meses).

Espesor medio de la CFNR en el cuadrante Inferior (Iavg RNFL Thick)

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior en los ojos controles fue de $137,22 \pm 17,68\mu$ (rango de 49 a 127), con una mediana y amplitud intercuartil de 85,50 y 26 respectivamente.

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior en los ojos afectados fue de $112,16 \pm 16,96 \mu$ (rango de 38 a 106), con una mediana y amplitud intercuartil de 63 y 29 respectivamente.

El valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior en los ojos no afectados de pacientes con EM, fue de $119,16 \pm 16,28 \mu$ (rango de 47 a 116), con una mediana y amplitud intercuartil de 65 y 16 respectivamente.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados-controles y entre ojo no afecto-control. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

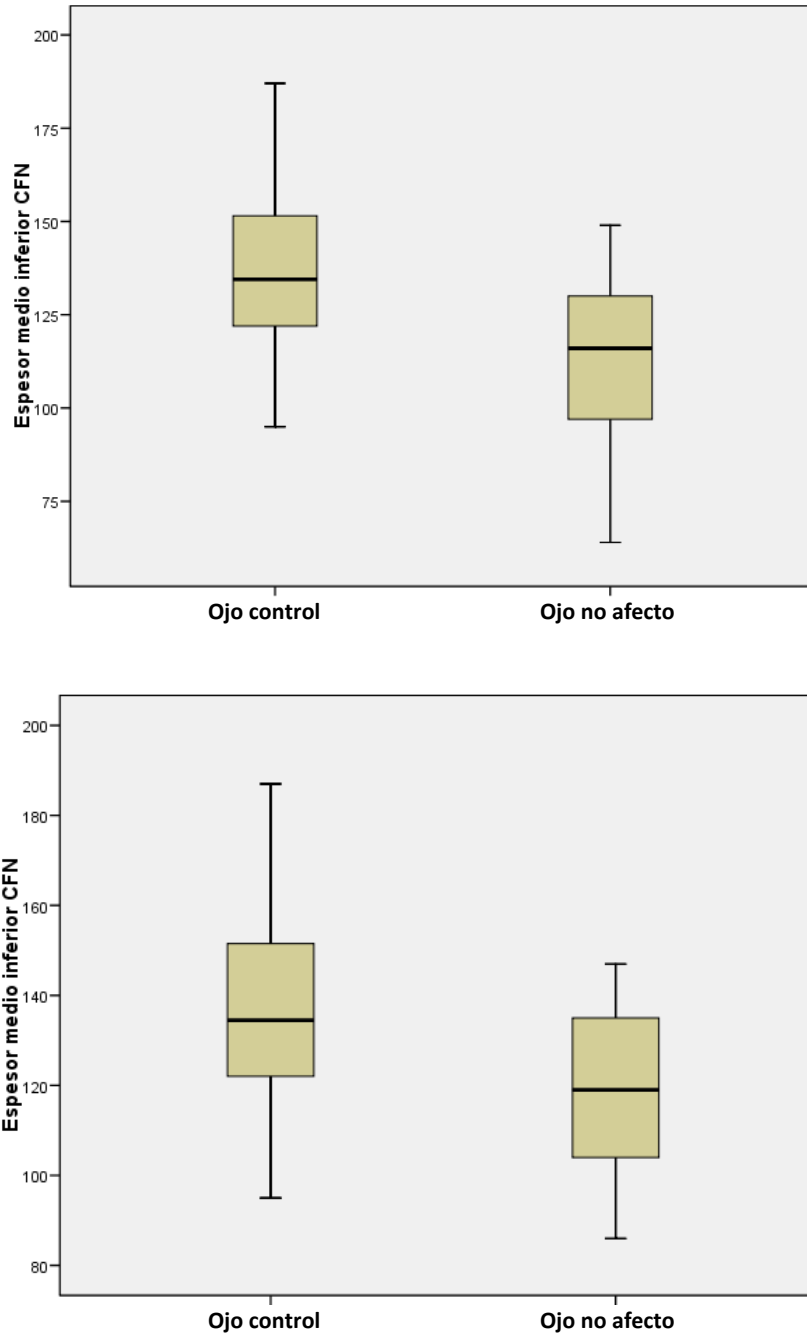


Fig. 59. Gráficos que muestran la existencia de diferencia significativa en el Iavg RNFL Thick entre los ojos afectados-controles y entre los ojos no afectados-controles respectivamente. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojo afecto-ojo no afecto. ($P>0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

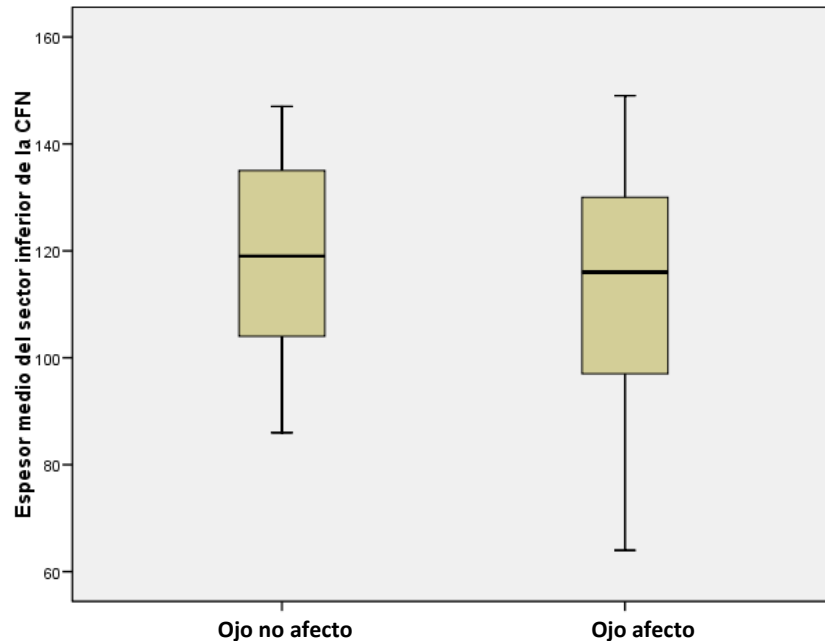


Fig. 60. Gráfico que muestra la ausencia de diferencia significativa en el avg RNFL Thick entre los ojos afectados – ojos no afectados . (0 meses).

Espesor foveal (Foveal Thick)

El valor medio del espesor foveal en los ojos controles fue de $200,55 \pm 16,42 \mu$ (rango de 164 a 236), con una mediana y amplitud intercuartil de 199 y 23 respectivamente.

El valor medio del espesor foveal en los ojos afectados fue de $191 \pm 24,31 \mu$ (rango de 156 a 250), con una mediana y amplitud intercuartil de 190 y 41 respectivamente.

El valor medio del espesor foveal en los ojos sanos de pacientes con EM, fue de $195,58 \pm 27,66 \mu$ (rango de 162 a 252), con una mediana y amplitud intercuartil de 196 y 44 respectivamente.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados y controles. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

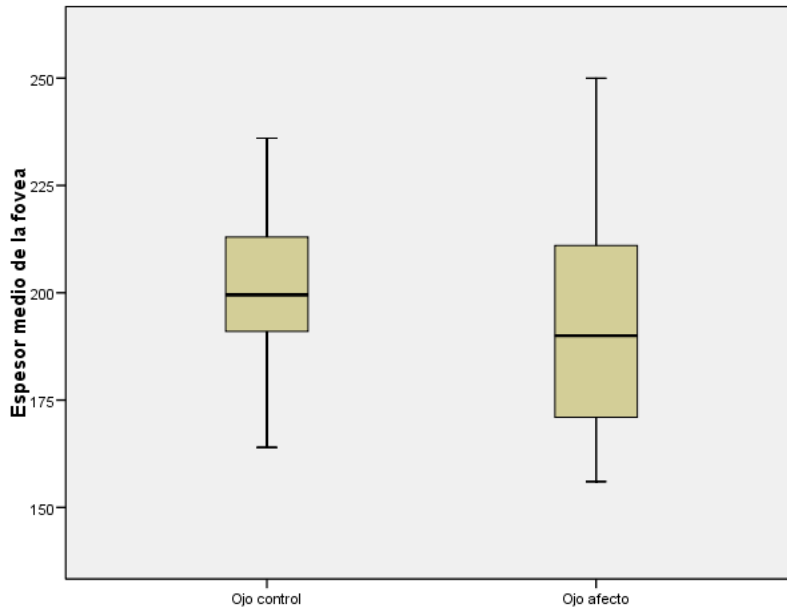
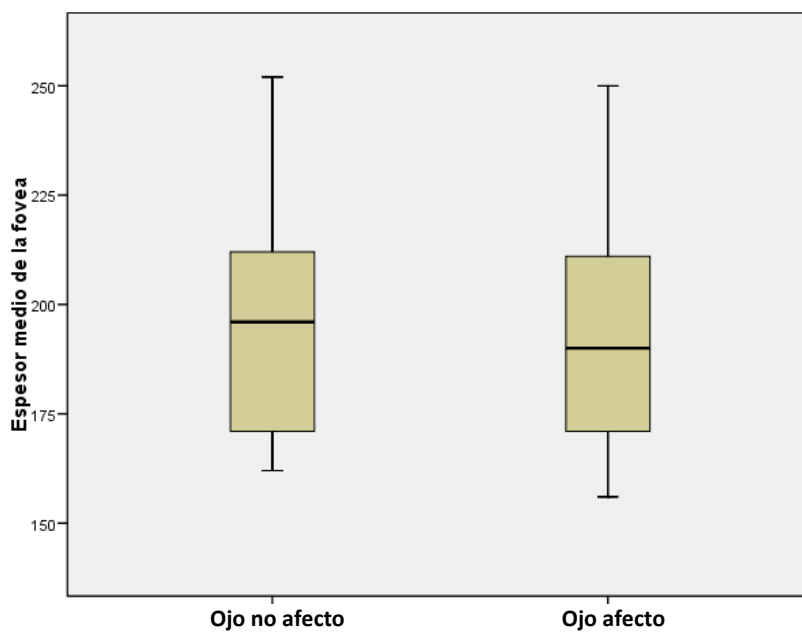


Fig. 61. Gráfico que muestra la presencia de diferencia significativa en el Foveal Thick entre los ojos afectados – ojos controles. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojo afecto-ojo no afecto ni entre ojos no afectados y controles ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).



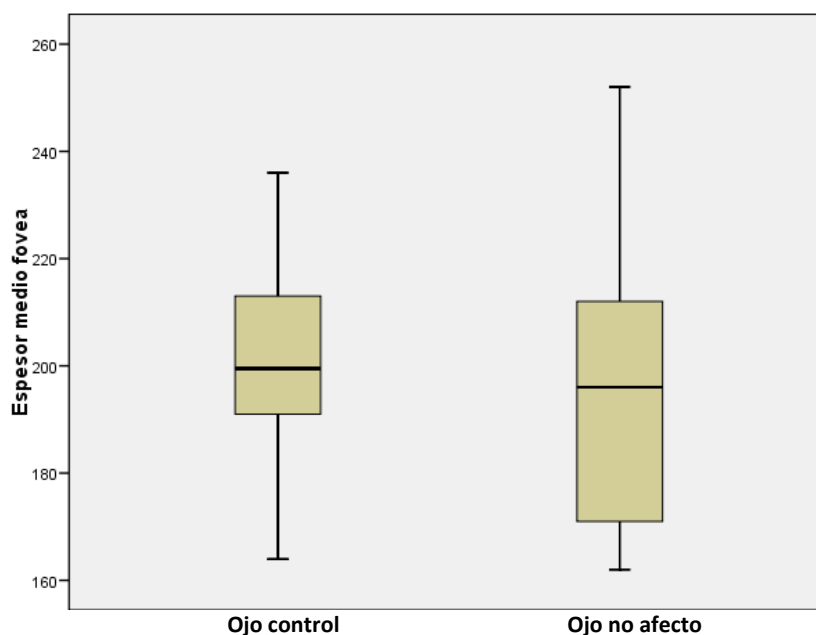


Fig. 62. Gráficos que muestran la ausencia de diferencia significativa en el Foveal Thick entre los ojos afectados – no afectados y entre los ojos no afectados – controles, respectivamente. (0 meses).

Volumen Macular:

El valor del volumen macular en los ojos controles fue de $6,988 \pm 0,33 \mu$ (rango de 6,23 a 7,49), con una mediana y amplitud intercuartil de 7,05 y 0,48 respectivamente.

El valor del volumen macular en los ojos afectados fue de $6,616 \pm 0,43 \mu$ (rango de 5,89 a 7,62), con una mediana y amplitud intercuartil de 6,64 y 0,64 respectivamente.

El valor del volumen macular en los ojos no afectados de pacientes con EM, fue de $6,824 \pm 0,42 \mu$ (rango de 6,22 a 7,66), con una mediana y amplitud intercuartil de 6,71 y 0,58 respectivamente.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados y controles. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

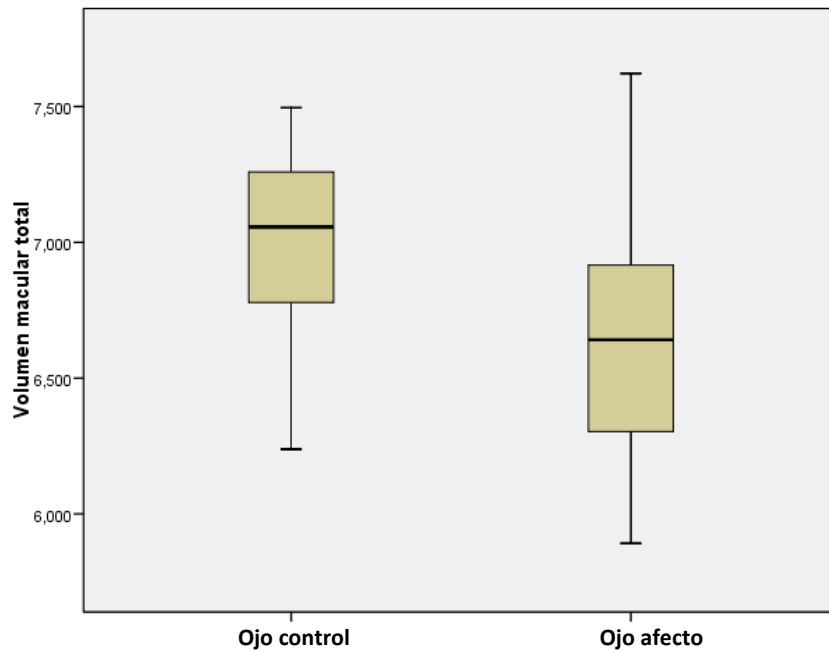
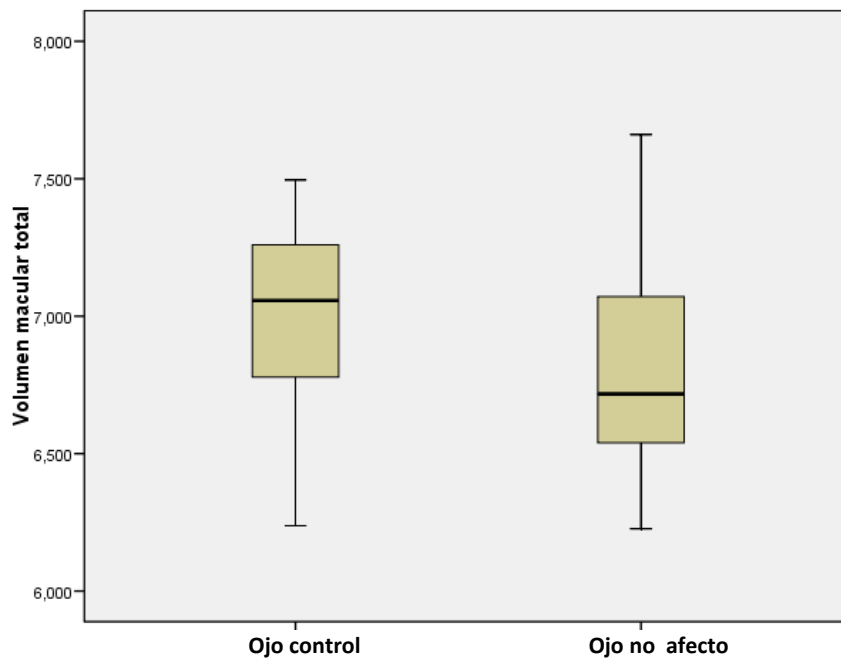


Fig. 63. Gráfico que muestra la presencia de diferencia significativa en el Volumen Macular entre los ojos afectados – controles. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojos no afectados y controles ni entre el grupo de ojo afecto-ojo no afecto, ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whitney).



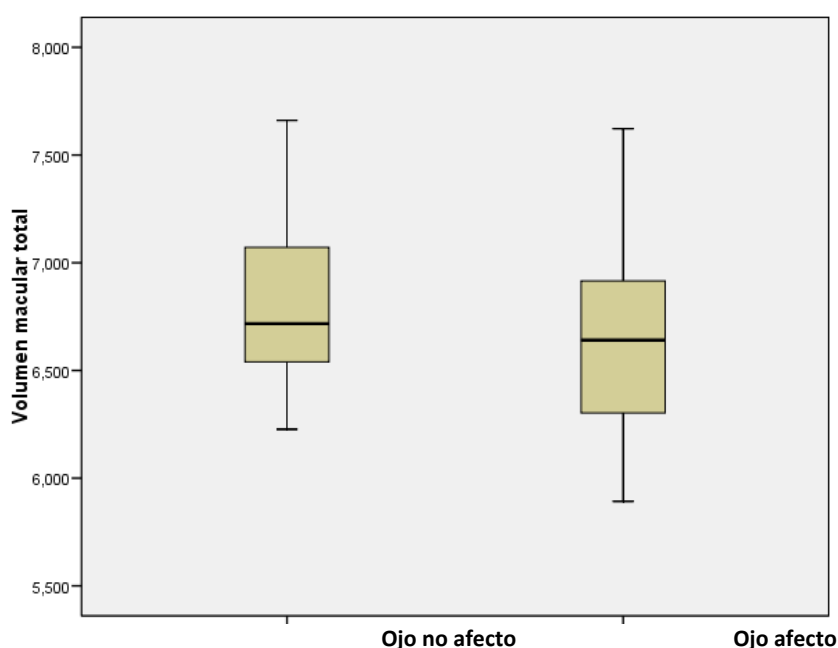


Fig. 64. Gráficos que muestran la ausencia de diferencia significativa en el Volumen Macular entre los ojos no afectados – controles y entre los ojos no afectados – afectados respectivamente. (0 meses).

Tabla 8. Comparación de OJOS AFECTOS -CONTROLES mediante la OCT. (0 meses).

	OJO AFECTO	OJO CONTROL	DIFERENCIA (IC 95%)	P
ESPESOR MEDIO CFN(μ)	86,102 \pm 15,06	106,012 \pm 10,80	19,909 (14,5 – 25,26)	0,000
ESPESOR SUPERIOR(μ)	111,68 \pm 23,40	130,35 \pm 16,35	18,674 (10,37 – 26,97)	0,000
ESPESOR NASAL(μ)	66,65 \pm 16,96	86,37 \pm 17,68	19,718 (13,27 – 26,16)	0,000
ESPESOR INFERIOR(μ)	112,16 \pm 21,09	137,22 \pm 19,67	25,055 (17,23 – 32,87)	0,000
ESPESOR TEMPORAL(μ)	53,73 \pm 14,00	71,37 \pm 13,04	17,637 (12,70 – 22,56)	0,000
ESPESOR MÍNIMO MACULAR(μ)	166,92 \pm 16,96	166,93 \pm 17,68	0,014 (13,21 – 26,22)	0,997
ESPESOR MEDIO MACULAR(μ)	191,00 \pm 24,31	200,55 \pm 16,42	9,550 (0,96 – 18,13)	0,007
VOLUMEN MACULAR	6,616 \pm 0,43	6,988 \pm 0,33	0,371 (0,21 – 0,52)	0,000

Datos en medias \pm DE. P: Prueba U Mann – Whitney.

Tabla 9. Comparación de OJOS AFECTOS - OJOS NO AFECTOS mediante la OCT. (0 meses)

	OJO AFECTO	OJO NO AFECTO	DIFERENCIA (IC 95%)	P
ESPELOR MEDIO CFN(μ)	86,102 \pm 15,06	91,276 \pm 14,99	5,173 (-3,33 - 13,68)	0,228
ESPELOR SUPERIOR(μ)	111,68 \pm 23,40	114,84 \pm 23,16	3,166 (-10,03 - 16,36)	0,632
ESPELOR NASAL(μ)	66,65 \pm 16,96	69,95 \pm 16,28	3,299 (-6,17 - 12,77)	0,488
ESPELOR INFERIOR(μ)	112,16 \pm 21,09	119,16 \pm 19,32	6,996 (-4,61 - 18,60)	0,232
ESPELOR TEMPORAL(μ)	53,73 \pm 14,00	61,26 \pm 16,99	7,533 (-0,99 - 16,06)	0,082
ESPELOR MEDIO MACULAR (μ)	191,00 \pm 24,31	195,58 \pm 27,66	4,579 (-9,83 - 18,99)	0,527
VOLUMEN MACULAR	6,616 \pm 0,43	6,824 \pm 0,42	0,207 (-0,03 - 0,45)	0,093

Datos en medias \pm DE. P: Prueba U Mann - Whitney.

Tabla 10. Comparación de OJOS NO AFECTOS - CONTROLES mediante la OCT. (0 meses).

	OJO NO AFECTO	OJO CONTROL	DIFERENCIA (IC 95%)	P
ESPELOR MEDIO CFN(μ)	91,276 \pm 14,99	106,012 \pm 10,8	14,736 (9,14 - 20,32)	0,000
ESPELOR SUPERIOR(μ)	114,84 \pm 23,16	130,35 \pm 16,35	15,508 (7,01 - 24,00)	0,000
ESPELOR NASAL(μ)	69,95 \pm 16,28	86,37 \pm 17,68	16,419 (7,87 - 24,96)	0,000
ESPELOR INFERIOR(μ)	119,16 \pm 19,32	137,22 \pm 19,67	18,059 (8,47 - 27,64)	0,000
ESPELOR TEMPORAL(μ)	61,26 \pm 16,99	71,37 \pm 13,04	10,104 (3,44 - 16,75)	0,003
ESPELOR MEDIO MACULAR(μ)	195,58 \pm 27,66	200,55 \pm 16,42	4,971 (-8,63 - 18,57)	0,273
VOLUMEN MACULAR	6,824 \pm 0,42	6,988 \pm 0,33	0,163 (-0,007 - 0,33)	0,060

Datos en medias \pm DE. P: Prueba U Mann - Whitney.

4.2 Estudio a los 6 meses.

Espesor medio total de la CFNR en los 360° (Avg RNFL Thick)

A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor del espesor medio total de la CFNR en los 360° basal en los pacientes de los grupos de ojos afectados y ojos no afectados ($P > 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tablas 12 y 13).

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor del espesor medio total de la CFNR en los 360° cuando se comparan ojos no afectados con ojos afectados. ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 11).

Espesor medio de la CFNR en el cuadrante temporal (Tavg RNFL Thick)

A los 6 meses de seguimiento no se observó diferencia estadísticamente significativa respecto al valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante temporal basal en los pacientes de los grupos de ojos afectados ($65,39 \pm 15,16$) y ojos no afectados ($53,94 \pm 16,95$) ($P = 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tablas 12 y 13).

A los 6 meses de seguimiento, se encontró diferencia significativa en el valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante temporal cuando se comparan ojos no afectados con ojos afectados. ($T = 2,357$, $P = 0,023$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 11).

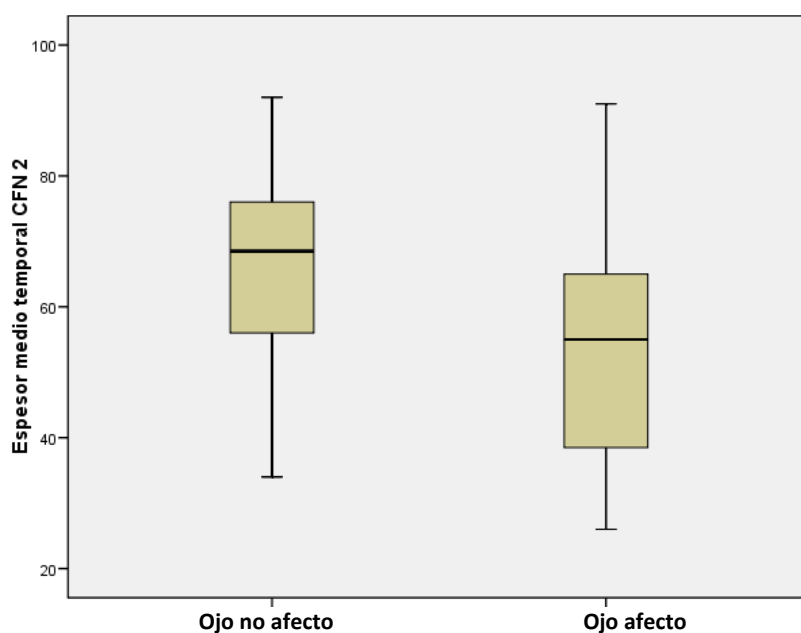


Fig. 65. Gráfico que muestra la existencia de diferencia significativa entre el espesor temporal de la CFNR entre los ojos no afectados-ojos afectados a los 6 meses.

Espesor medio de la CFNR en el cuadrante superior (Savg RNFL Thick)

A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante superior basal en los pacientes de los grupos de ojos afectados y ojos no afectados. ($P > 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tablas 12 y 13).

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante superior cuando se comparan ojos no afectados con ojos afectados. ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 11).

Espesor medio de la CFNR en el cuadrante nasal (Navg RNFL Thick)

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante nasal cuando se comparan ojos no afectados con ojos afectados. ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 11).

Espesor medio de la CFNR en el cuadrante Inferior (Iavg RNFL Thick)

A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior basal en los pacientes de los grupos de ojos afectados y ojos no afectados. ($P > 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tablas 12 y 13).

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor del espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior cuando se comparan ojos no afectados con ojos afectados. ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 11).

Espesor foveal (Foveal Thick)

A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor medio del espesor foveal basal en los pacientes de los grupos de ojos afectados y ojos no afectados. ($P > 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tablas 12 y 13).

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor medio del espesor foveal cuando se comparan ojos no afectados con ojos afectados. ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 11).

Volumen Macular:

A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor medio del volumen macular basal en los pacientes de los grupos de ojos afectados y ojos no afectados. ($P > 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tablas 12 y 13).

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor medio del volumen macular cuando se comparan ojos no afectados con ojos afectados. ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whitney). (Tabla 11).

Tabla 11. Comparación de OJOS AFECTOS - NO AFECTOS mediante la OCT. (6 meses).

	OJO NO AFECTO	OJO AFECTO	DIFERENCIA (IC 95%)	P
ESPEJOR MEDIO CFN(μ)	93,45 \pm 15,35	83,39 \pm 17,57	10,05 (0,09 – 20,02)	0,048
ESPEJOR SUPERIOR(μ)	115,78 \pm 22,53	107,41 \pm 26,59	0,17 (-6,57 – 23,31)	0,266
ESPEJOR NASAL(μ)	69,00 \pm 17,82	61,97 \pm 14,20	7,03 (-2,19 – 16,26)	0,132
ESPEJOR INFERIOR(μ)	122,94 \pm 19,95	110,81 \pm 24,79	12,13 (-1,60 – 25,87)	0,082
ESPEJOR TEMPORAL(μ)	65,39 \pm 15,61	53,94 \pm 16,95	11,45 (1,68 – 21,22)	0,023
ESPEJOR MEDIO MACULAR(μ)	194,67 \pm 29,69	196,03 \pm 22,93	1,36 (-13,76 – 16,49)	0,857
VOLUMEN MACULAR	6,72 \pm 0,47	6,53 \pm 0,45	0,19 (-0,08 – 0,46)	0,817

Datos en medias \pm DE. P: Prueba U Mann – Whitney.

Tabla 12. Comparación de OJOS AFECTOS mediante la OCT. (0 – 6 meses)

	0 MESES	6 MESES	DIFERENCIA (IC 95%)	P
ESPESOR MEDIO CFN (μ)	86,10 \pm 15,06	83,39 \pm 17,57	1,41 (-2,05 – 4,88)	0,427
ESPESOR SUPERIOR(μ)	111,68 \pm 23,40	107,41 \pm 26,59	2,46 (-3,35 – 8,28)	0,394
ESPESOR NASAL(μ)	66,65 \pm 16,96	61,97 \pm 14,20	3,25 (-0,62 – 7,12)	0,097
ESPESOR INFERIOR(μ)	112,16 \pm 21,09	110,81 \pm 24,79	0,37 (-3,69 – 4,44)	0,852
ESPESOR TEMPORAL(μ)	53,73 \pm 14,00	53,94 \pm 16,95	-1,21 (-4,47 – 2,03)	0,451
ESPESOR MÍNIMO MACULAR(μ)	166,92 \pm 24,41	171,91 \pm 25,83	-4,06 (-10,54 – 2,41)	0,211
ESPESOR MEDIO MACULAR(μ)	191,00 \pm 24,31	196,03 \pm 22,93	-3,96 (-10,48 – 2,54)	0,223
VOLUMEN MACULAR	6,61 \pm 0,43	6,53 \pm 0,45	0,034 (-0,11 – 0,17)	0,210

Datos en medias \pm DE. P: Prueba T Wilcoxon. Variables cuantitativas. Datos apareados.

Tabla 13. Comparación de OJOS NO AFECTOS mediante la OCT. (0 – 6 meses)

	0 MESES	6 MESES	DIFERENCIA (IC 95%)	P
ESPESOR MEDIO CFN (μ)	91,27 \pm 14,99	93,45 \pm 15,35	-2,11 (-6,09 – 1,86)	0,278
ESPESOR SUPERIOR(μ)	114,84 \pm 23,16	115,78 \pm 22,53	-0,61 (-5,83 – 4,61)	0,808
ESPESOR NASAL(μ)	69,95 \pm 16,28	69,00 \pm 17,82	0,72 (-5,92 – 7,37)	0,821
ESPESOR INFERIOR(μ)	119,16 \pm 19,32	122,94 \pm 19,95	-4,44 (-12,13 – 3,24)	0,239
ESPESOR TEMPORAL(μ)	61,26 \pm 16,99	65,39 \pm 15,6	-3,33 (-9,03 – 2,36)	0,112
ESPESOR MEDIO MACULAR(μ)	195,58 \pm 27,66	194,67 \pm 29,69	0,88 (-6,15 – 7,93)	0,793
VOLUMEN MACULAR	6,82 \pm 0,42	6,72 \pm 0,47	0,11 (-0,04 – 0,26)	0,152

Datos en medias \pm DE. P: Prueba T Wilcoxon. Variables cuantitativas. Datos apareados.

5 POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES (PEVmf).

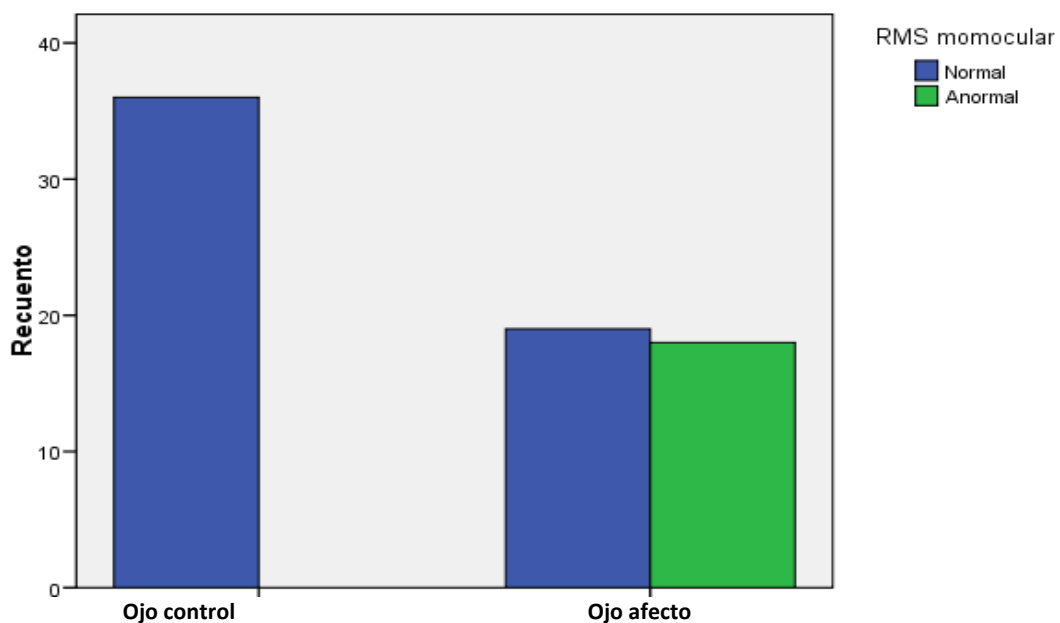
5.1 Estudio Basal (0 meses).

5.1.1 Amplitudes

Media de la Raíz Cuadrática (RMS) de la amplitud monocular:

- Ojos afectados: el 51,4% presentaron un valor de la RMS de la amplitud monocular normal y el 48,6% un valor fuera de los límites normales.
- Ojos no afectados: el 57,9% presentaron un valor de RMS de la amplitud monocular normal y el 42,1% un valor fuera de los límites normales.
- Ojos controles: el 100% de los ojos controles presentaron un valor de la RMS de la amplitud monocular normal.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los ojos afectados-controles y entre los ojos no afectados-control. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).



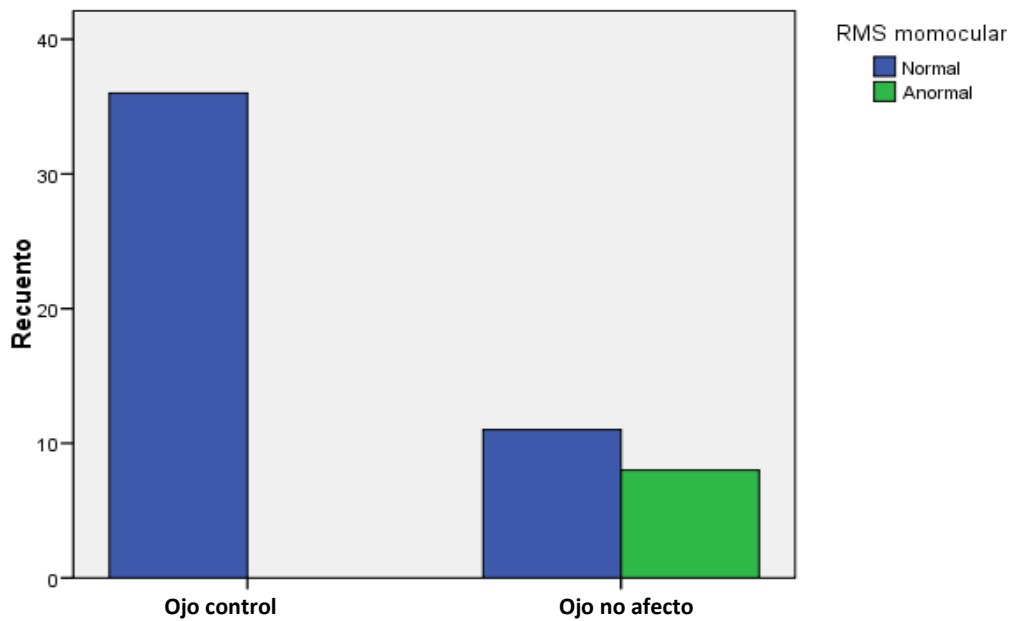


Fig. 66. Gráficos que muestra el porcentaje de afectación de la Amplitud Monocular(RMS) entre los afectados-controles y los ojos no afectados-controles respectivamente. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados- no afectados ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).

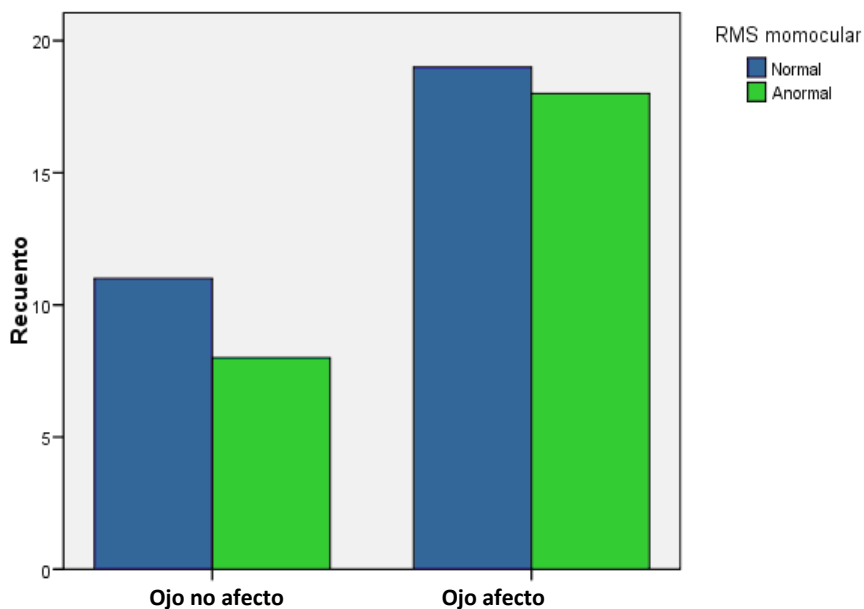


Fig. 67. Gráfico que muestra el porcentaje de afectación de la Amplitud Monocular (RMS) de los ojos no afectados y los ojos afectados. (0 meses).

Media de la Raíz Cuadrática (RMS) de la amplitud interocular:

- Ojos afectados: el 45,9 % presentaron un valor de la amplitud interocular normal y el 54,1 % un valor fuera de los límites normales.
- Ojos no afectados: el 36,8 % presentaron un valor de la amplitud interocular normal y el 63,2 % un valor fuera de los límites normales.
- Ojos controles: el 100% de los ojos controles presentaron un valor de la amplitud interocular normal.

Existe diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados-controles y entre ojos no afectados -controles. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).

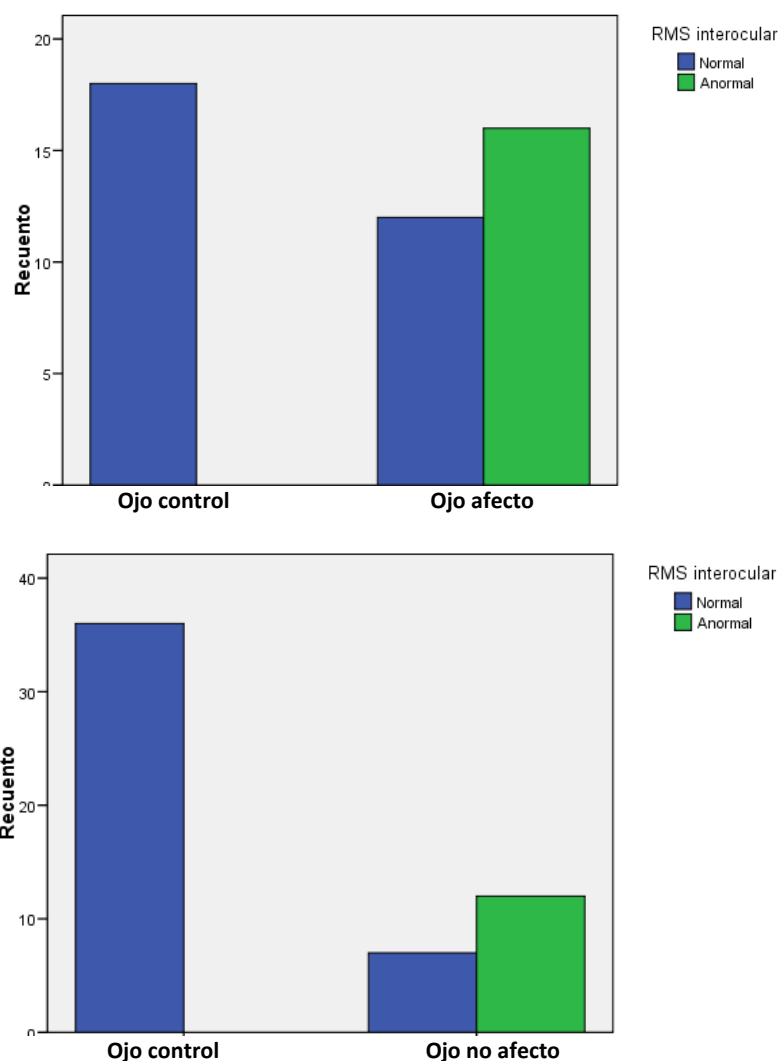


Fig. 68. Gráficos que muestra el porcentaje de afectación de la Amplitud Interocular entre los ojos afectados-controles y los ojos no afectados-controles respectivamente. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados- ojos no afectados. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).

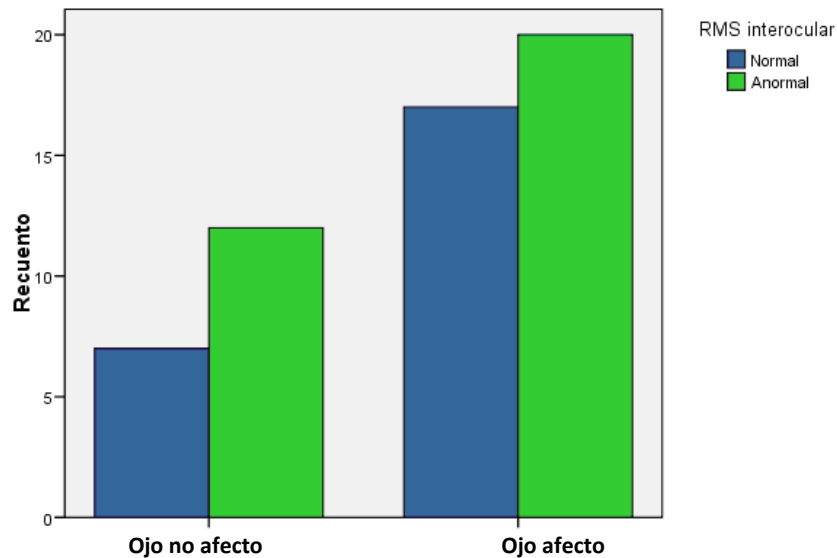


Fig. 69. Gráfico que muestra el porcentaje de afectación de la Amplitud Interocular (RMS) de los ojos no afectados y los ojos afectados. (0 meses).

Media de la Raíz Cuadrática (RMS) de la amplitud monocular + interocular:

- Ojos afectados: el 32,1 % presentaron un valor de la RMS de la amplitud monocular + interocular normal y el 67,9 % un valor fuera de los límites normales.
- Ojos no afectados: el 26,3 % presentaron un valor de RMS de la amplitud monocular + interocular normal y el 73,7 % un valor fuera de los límites normales.
- Ojos controles: el 100% de los ojos controles presentaron un valor de la RMS de la amplitud monocular+interocular normal .

Existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados-controles y entre ojos no afectados -controles. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).

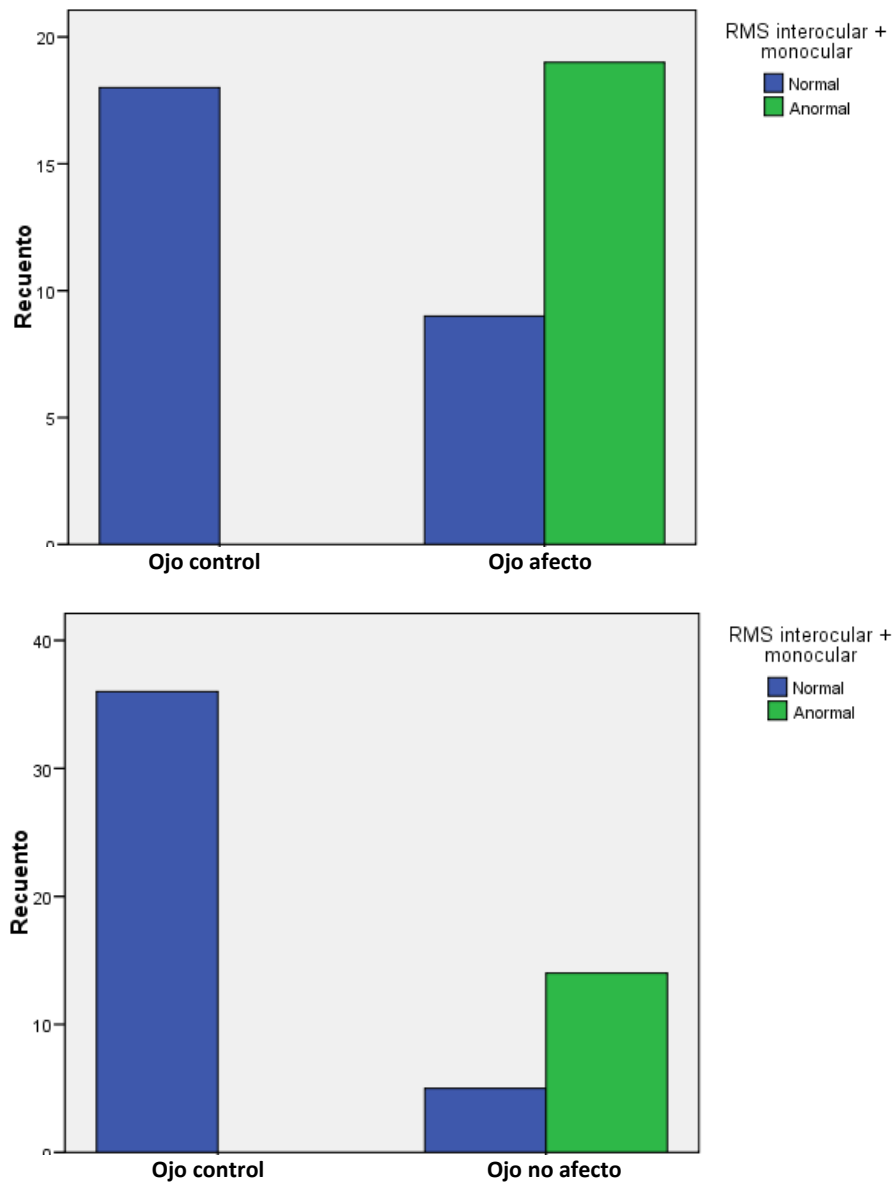


Fig. 70. Gráficos que muestra el porcentaje de afectación de la Amplitud Interocular+Monocular entre Los ojos afectados-controles y los ojos no afectados-controles respectivamente. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados- no afectados ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson)

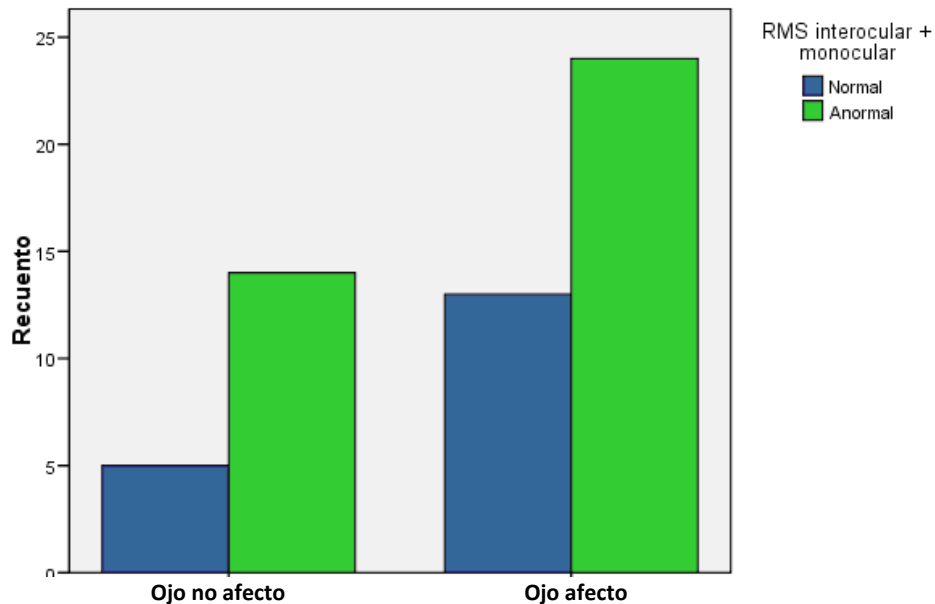


Fig. 71. Gráfico que muestra el porcentaje de afectación de la Amplitud (RMS) Interocular + Monocular de los ojos no afectados y los ojos afectados.(0 meses).

5.1.2 Latencias

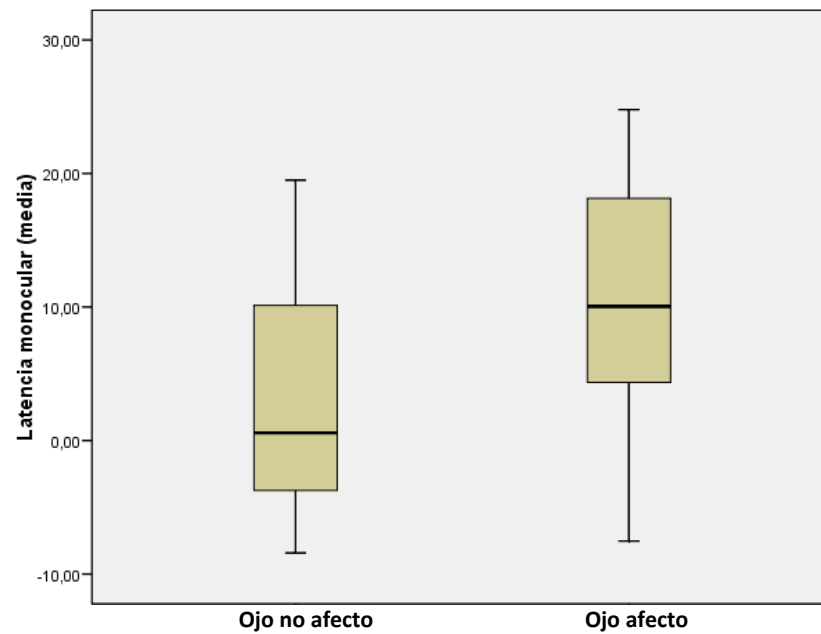
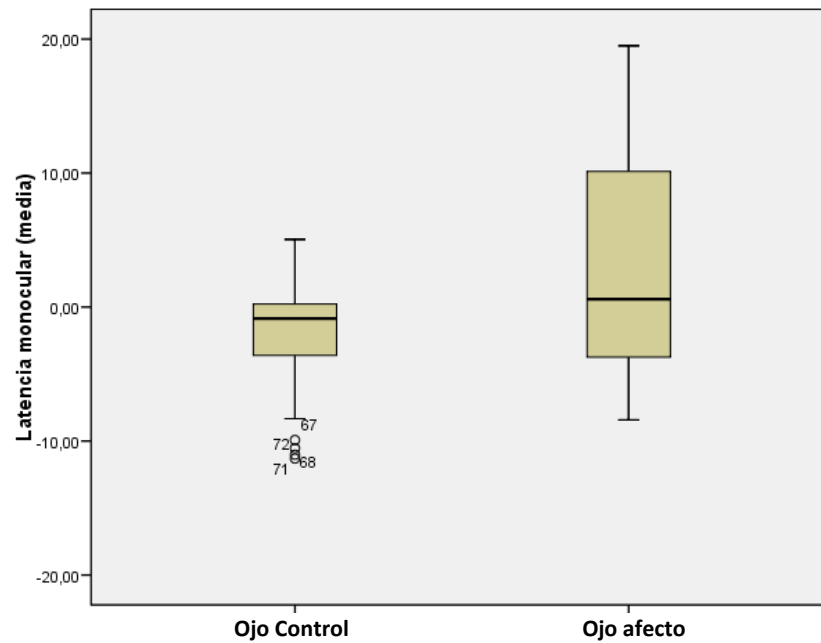
Latencia media monocular (mseg):

El valor medio de la Latencia monocular en los ojos controles fue de $-1,81 \pm 0,27$ dB (rango de 1,04 a 2,02), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,47 y 0,43 dB, respectivamente, siendo el 100% normales.

El valor medio de la Latencia monocular en los ojos afectados fue de $9,6 \pm 2,96$ dB (rango de 1,08 a 14,27), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,71 y 3,35 dB, respectivamente, siendo el 48,6 % normales y el 51,4 % anormales.

El valor medio de la Latencia monocular en los ojos no afectados fue de $3,79 \pm 2,30$ dB (rango de 1,04 a 9,57), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,71 y 0,90 dB, respectivamente, siendo el 52,6 % normales y el 47,4 % anormales.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre todos los grupos estudiados: ojos afectados – controles, ojos no afectados-controles y entre ojos no afectados-afectos. ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).



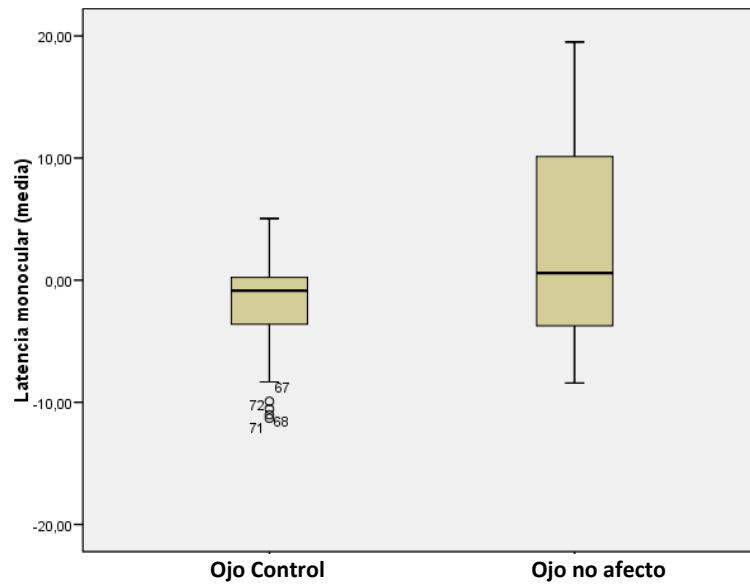


Fig. 72. Gráficos que muestran la existencia de diferencia significativa de la Latencia Media Monocular entre ojos afectados – controles, ojos no afectados -ojos afectados y entre ojos noafectos -controles respectivamente. (0 meses).

Existe diferencia estadísticamente significativa entre el *porcentaje* de afectación entre los grupos de ojos afectados-controles y entre ojos no afectados -controles. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados- ojos no afectados. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson)

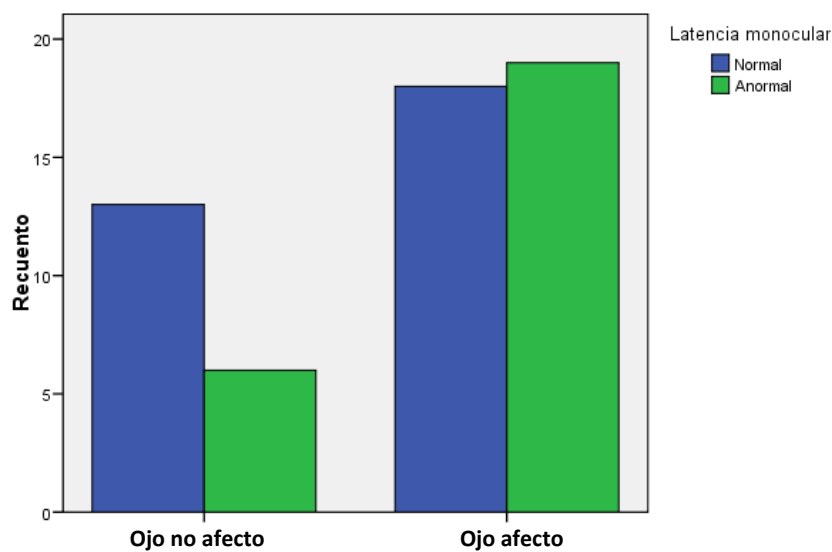


Fig. 73. Gráfico que muestra el porcentaje de afectación de la Latencia monocular de los ojos no afectados y los ojos afectados. (0 meses).

Latencia media interocular (mseg):

El valor medio de la Latencia interocular en los ojos controles fue de $0,145 \pm 0,93$ dB (rango de $-1,67$ a $1,35$), con una mediana y amplitud intercuartil de $0,31$ y $1,29$ dB, respectivamente, siendo el 100% normales .

El valor medio de la Latencia interocular en los ojos afectados fue de $-2,47 \pm 7,62$ dB (rango de $-12,46$ a $21,51$), con una mediana y amplitud intercuartil de $-0,05$ y $9,60$ dB, respectivamente, siendo el 54,1% normales y el 45,9 % anormales.

El valor medio de la Latencia interocular en los ojos no afectados fue de $-1,90 \pm 7,45$ dB (rango de $-12,46$ a $21,51$), con una mediana y amplitud intercuartil de $-1,49$ y $10,10$ dB, respectivamente, siendo el 52,6 % normales y el 47,4 % anormales.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados – controles ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

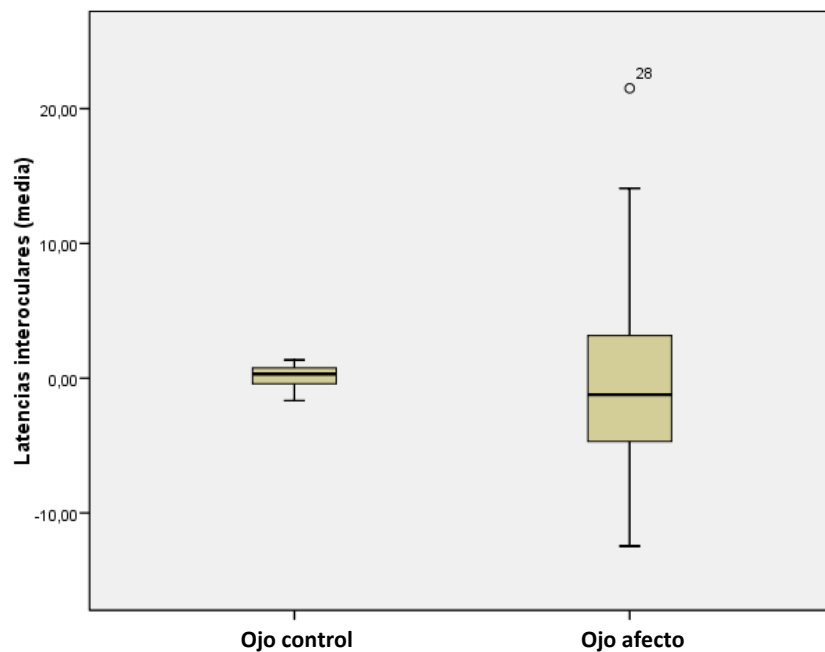


Fig. 74. Gráfico que muestran la existencia de diferencia significativa de las Latencias Interoculares entre ojos afectados – ojos controles. (0 meses).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojo afecto-ojo no afecto ($P= 0,00$) y entre el grupo de ojos no afectados – controles. (Test U de Mann-Whittney).

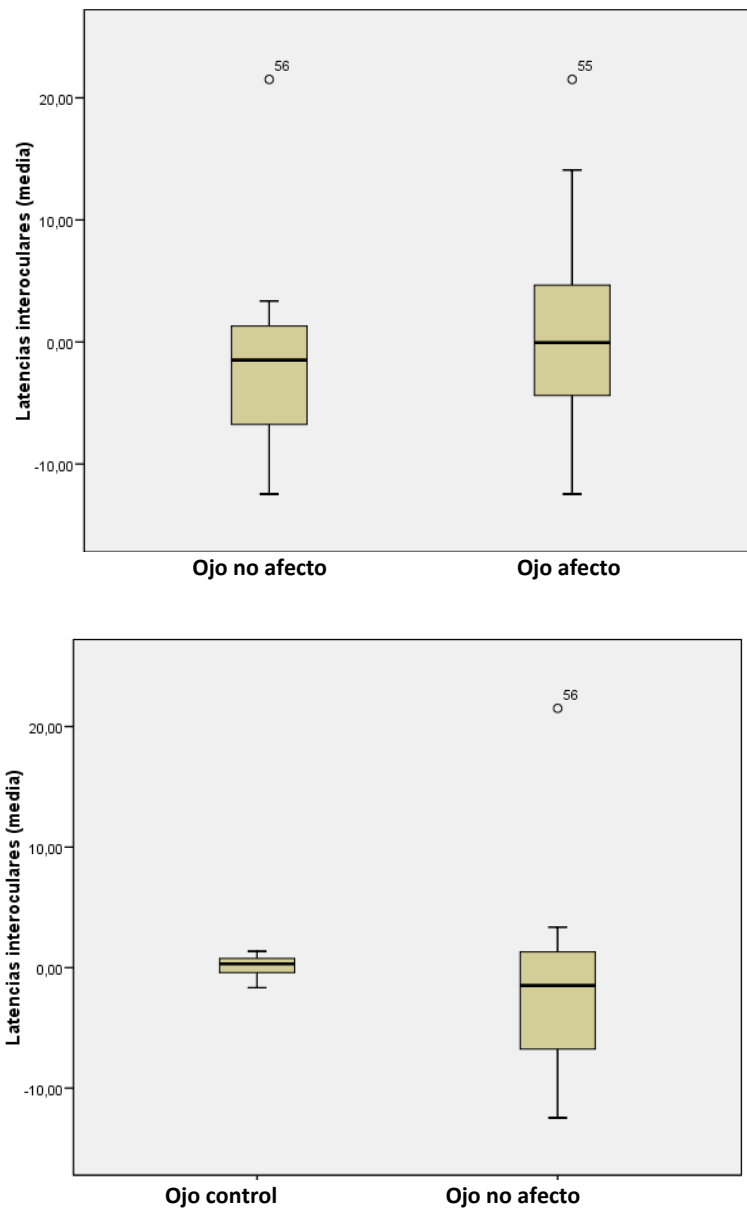


Fig. 75. Gráficos que muestran la ausencia de diferencia significativa de las Latencias Interoculares entre ojos no afectados – ojos afectados y entre ojos no afectados controles respectivamente. (0 meses).

Existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados-controles y entre ojos no afectados -controles. ($P<0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados- ojos no afectados. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).

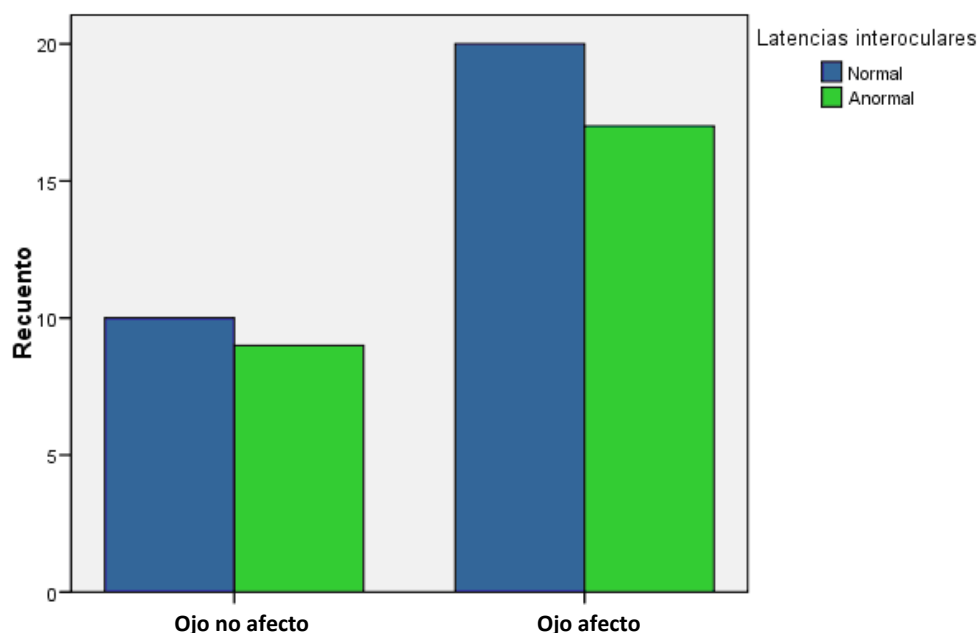


Fig. 76. Gráfico que muestra el porcentaje de afectación de la Latencia Interocular de los ojos no afectados y los ojos afectados. (0 meses).

Latencia media interocular + monocular (IO + MO) (mseg):

El valor medio de la Latencia IO + MO en los ojos controles fue de $0,145 \pm 0,93$ dB (rango de $-1,67$ a $1,35$), con una mediana y amplitud intercuartil de $0,31$ y $1,29$ dB, respectivamente, siendo el 100% normales.

El valor medio de la Latencia IO + MO en los ojos afectados fue de $-2,47 \pm 7,62$ dB (rango de $-12,46$ a $21,51$), con una mediana y amplitud intercuartil de $-0,05$ y $9,60$ dB, respectivamente, siendo el 54,1% normales y el 45,9 % anormales.

El valor medio de la Latencia IO + MO en los ojos no afectados fue de $-1,90 \pm 7,45$ dB (rango de $-12,46$ a $21,51$), con una mediana y amplitud intercuartil de $-1,49$ y $10,10$ dB, respectivamente, siendo el 52,6 % normales y el 47,4 % anormales.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ojos afectados – controles ($P < 0,05$), (Test U de Mann-Whittney).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo ojos afectados -ojos no afectados. (P= 0,00) y entre el grupo de ojos no afectados– controles. (Test U de Mann-Whittney).

Análisis Global (amplitudes + latencias):

El 18,9 % de los ojos afectados presentaron un valor del análisis global normal y el 81,1 % un valor fuera de los límites normales. De los ojos no afectados, el 15,8 % presentaron un valor del análisis global normal y el 84,2% un valor fuera de los límites normales, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (p<0,05) (Test de Chi-Cuadrado de Pearson).

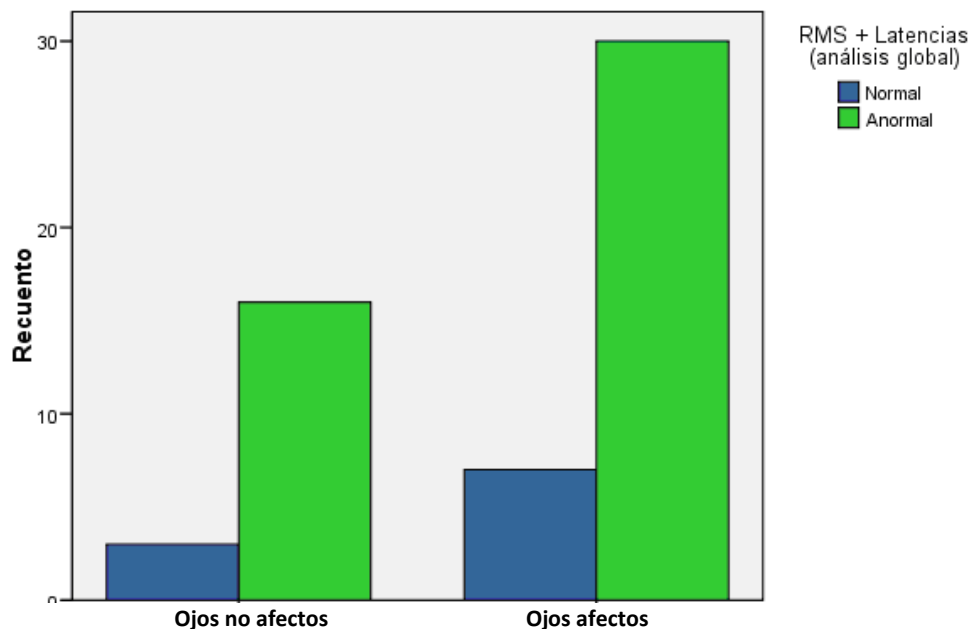


Fig. 77. Gráfico que muestra el porcentaje de afectación en el Análisis global de los ojos no afectados y los ojos afectados. (0 meses).

Tabla 14. Comparación de OJOS AFECTOS - CONTROLES mediante los PEVmf. (0 meses).

		OJO AFECTO	OJO CONTROL	P
AMPLITUD MONOCULAR (RMS)	Normal	51,4%	100%	0,000
	Anormal	48,6%	0%	0,000
AMPLITUD INTEROCULAR (RMS)	Normal	42,9%	100%	0,000
	Anormal	57,1%	0%	0,000
AMPLITUD INTEROCULAR +MONOCULAR (RMS)	Normal	22,1%	100%	0,000
	Anormal	77,9%	0%	0,000
LATENCIA MONOCULAR (mseg)	Normal	48,6%	100%	0,000
	Anormal	51,4%	0%	0,000
LATENCIA INTEROCULAR (mseg)	Normal	53,6%	100%	0,001
	Anormal	46,4%	0%	0,001

Datos en porcentajes. Normal: P>0,05; Anormal: P< 0,05. Prueba de Chi – Cuadrado.

	OJO AFECTO	OJO CONTROL	DIFERENCIA (IC 95%)	P
LAT.MONOCULAR (MEDIA) (mseg)	9,606 ± 9,59	-1,814 ± 4,52	11,420 (7,91 – 14,93)	0,000
LAT.MONOCULAR (MEDIANA) (mseg)	10,326 ± 9,82	-1,111 ± 3,66	11,438 (7,96 – 14,91)	0,000
LAT.INTEROCULAR (MEDIA) (mseg)	-2,479 ± 7,65	0,145 ± 0,93	0,393 (-2,60 – 3,39)	0,790
LAT.INTEROCULAR (MEDIANA) (mseg)	-0,297 ± 8,07	0,024 ± 0,75	-0,322 (-3,47 – 2,82)	0,835

Datos en medias ± DE. P: Prueba U Mann – Whitney

Tabla 15. Comparación de OJOS AFECTOS – OJOS NO AFECTOS mediante los PEVmf. (0 meses).

		OJO AFECTO	OJO NO AFECTO	P
AMPLITUD MONOCULAR (RMS)	Normal	51,4%	57,9%	0,642
	Anormal	48,6%	42,1%	
AMPLITUD INTEROCULAR (RMS)	Normal	45,9%	36,8%	0,515
	Anormal	54,1%	63,2%	
AMPLITUD INTEROCULAR +MONOCULAR (RMS)	Normal	35,1%	26,3%	0,503
	Anormal	64,9%	73,7%	
LATENCIA MONOCULAR (mseg)	Normal	48,6%	68,4%	0,159
	Anormal	51,4%	31,6%	
LATENCIA INTEROCULAR+MONOCULAR (mseg)	Normal	29,7%	26,3%	0,789
	Anormal	70,3%	73,7%	
AMPLITUDES+LATENCIAS (ANÁLISIS GLOBAL)	Normal	18,9%	15,8%	1,000
	Anormal	81,1%	84,2%	

Datos en porcentajes. Normal: P>0,05; Anormal: P< 0,05. Prueba de Chi – Cuadrado

	OJO AFECTO	OJO NO AFECTO	DIFERENCIA (IC 95%)	P
LAT.MONOCULAR (MEDIA) (mseg)	9,606 ± 9,59	3,793 ± 9,15	5,813 (0,46 – 11,16)	0,034
LAT.INTEROCULAR (MEDIA) (mseg)	-0,600 ± 7,62	-1,900 ± 7,45	2,501 (-1,77 – 6,78)	0,246

Datos en medias ± DE. P: Prueba U Mann – Whitney

Tabla 16. Comparación de OJOS NO AFECTOS - CONTROLES mediante los PEVmf. (0 meses).

		OJO NO AFECTO	OJO CONTROL	P
AMPLITUD MONOCULAR(RMS)	Normal	57,9%	100%	0,000
	Anormal	42,1%	0%	
AMPLITUD INTEROCULAR(RMS)	Normal	36,8%	100%	0,000
	Anormal	63,2%	0%	
AMPLITUD INTEROCULAR+MONOCULAR(RMS)	Normal	26,3%	100%	0,000
	Anormal	73,7%	0%	
LATENCIA MONOCULAR (mseg)	Normal	68,4%	100%	0,001
	Anormal	31,6%	0%	
LATENCIA INTEROCULAR (mseg)	Normal	52,6%	100%	0,000
	Anormal	47,4%	0%	

Datos en porcentajes. Normal: P>0,05; Anormal: P< 0,05. Prueba de Chi – Cuadrado

	OJO NO AFECTO	OJO CONTROL	DIFERENCIA (IC 95%)	P
LAT.MONOCULAR (MEDIA) (mseg)	3,793 ± 9,15	-1,814 ± 4,52	5,607 (0,98 – 10,22)	0,004
LAT.INTEROCULAR (MEDIA) (mseg)	-1,900 ± 7,45	0,145 ± 0,91	2,046 (-1,55 – 5,64)	0,107

Datos en medias ± DE. P: Prueba U Mann – Whitney

5.2 Estudio a los 6 meses.

5.2.1 Amplitudes.

Media de la Raíz Cuadrática (RMS) de la Amplitud Monocular:

A los 6 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor de RMS de la amplitud monocular basal en los ojos afectados ni en los ojos no afectados. ($P > 0,05$) (Prueba de McNemar). (Tablas 18 y 19).

A los 6 meses no existe diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados- no afectados. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson). (Tabla 17).

Media de la Raíz Cuadrática (RMS) de la amplitud interocular:

A los 6 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor de RMS amplitud interocular basal en los ojos afectados ni en los ojos no afectados. ($P > 0,05$) (Prueba de McNemar). (Tablas 18 y 19).

A los 6 meses tampoco existe diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados- ojos no afectados. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson). (Tabla 17).

Media de la Raíz Cuadrática (RMS) de la amplitud monocular + interocular:

A los 6 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor de RMS amplitud interocular + monocular basal en los ojos afectados ni en los ojos no afectados. ($P > 0,05$) (Prueba de McNemar). (Tablas 18 y 19).

A los 6 meses tampoco existe diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de afectación entre el grupo de ojos afectados- ojos no afectados. ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson). (Tabla 17).

5.2.2 Latencias.

Latencia media monocular (mseg):

A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor medio de la Latencia monocular basal en los pacientes

de los grupos de ojos afectados y ojos no afectados. ($P > 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tabla 18).

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor medio de la Latencia monocular entre ojos no afectados ($9,06 \pm 9,24$ mseg) y los ojos afectados ($4,22 \pm 9,51$ mseg) ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 17)

Latencia media interocular (mseg):

A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor medio de la Latencia interocular basal en los pacientes de los grupos de ojos afectados y ojos no afectados. ($P > 0,05$), (Test de Wilcoxon). (Tabla 18).

A los 6 meses de seguimiento, tampoco existe diferencia significativa en el valor medio de la Latencia interocular entre ojos no afectados ($-2,098 \pm 6,02$ mseg) y ojos afectados ($-0,059 \pm 7,12$ mseg) ($P > 0,05$), (Test U de Mann-Whittney). (Tabla 17)

Latencia media interocular + monocular (IO + MO) (mseg):

A los 6 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor de la Latencia interocular + monocular basal en los ojos afectados ni en los ojos no afectados ($P > 0,05$) (Prueba de McNemar). (Tabla 19).

A los 6 meses tampoco existe diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados (28,1% normales, 71,9% anormales) y el grupo de ojos no afectados (38,9% normales, 61,1% anormales). ($P < 0,05$), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson). (Tabla 17).

Análisis Global (amplitudes + latencias):

A los 6 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor del Análisis Global basal en los ojos afectados ni en los ojos no afectados. ($P > 0,05$) (Prueba de McNemar). (Tabla 20).

A los 6 meses tampoco existe diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados (9,4% normales, 90,6% anormales) y el grupo de ojos no afectados (16,7% normales, 83,3% anormales). (P<0,05), (Test de Chi-Cuadrado de Pearson). (Tabla 17).

Tabla 17. Comparación de OJOS AFECTOS – OJOS NO AFECTOS mediante los PEVmf. (6 meses).

		OJO AFECTO	OJO NO AFECTO	P
AMPLITUD MONOCULAR (RMS)	Normal	43,7%	55,6%	0,423
	Anormal	56,3%	44,4%	
AMPLITUD INTEROCULAR (RMS)	Normal	40,6%	38,9%	0,904
	Anormal	59,4%	61,1%	
AMPLITUD INTEROCULAR + MONOCULAR (RMS)	Normal	34,4%	38,9%	0,750
	Anormal	65,6%	61,1%	
LATENCIA MONOCULAR (mseg)	Normal	46,9%	72,2%	0,083
	Anormal	53,1%	27,8%	
LATENCIA INTEROCULAR (mseg)	Normal	65,6%	61,1%	0,750
	Anormal	34,4%	38,9%	
LATENCIA MONOCULAR + INTEROCULAR (mseg)	Normal	28,1%	38,9%	0,434
	Anormal	71,9%	61,1%	
ANALISIS GLOBAL	Normal	9,4%	16,7%	0,654
	Anormal	90,6%	83,3%	

Datos en porcentajes. Normal: P>0,05; Anormal: P< 0,05. Prueba de Chi – Cuadrado

	OJO NO AFECTO	OJO AFECTO	DIFERENCIA (IC 95%)	P
LAT.MONOCULAR (mseg)	4,22 ± 9,51	9,06 ± 9,24	4,83 (-0,69 – 10,37)	0,085
LAT.INTEROCULAR (mseg)	-2,09 ± 6,02	-0,05 ± 7,12	2,03 (-1,96 – 6,04)	0,311

Datos en medias ± DE. P: Prueba U Mann – Whitney

Tabla 18. Comparación de OJOS AFECTOS mediante los PEVmf. (0 – 6 meses)

	0 MESES	6 MESES	DIFERENCIA (IC 95%)	P
LAT.MONOCULAR (MEDIA) (mseg)	9,60 ± 9,59	9,06 ± 9,24	-0,05 (-2,05 – 1,94)	0,956
LAT.MONOCULAR (MEDIANA) (mseg)	10,32 ± 9,82	9,610 ± 10,00	0,129 (-1,92 – 2,18)	0,765
LAT.INTEROCULAR (MEDIA) (mseg)	-0,24 ± 7,65	-0,793 ± 6,82	-0,427 (-1,85 – 1,00)	0,543
LAT.INTEROCULAR (MEDIANA) (mseg)	-0,29 ± 8,07	-0,450 ± 6,92	-0,749 (-2,57 – 1,07)	0,405

Datos en medias y medianas ± DE. P: Prueba T Wilcoxon. Variables cuantitativas. Datos apareados.

Tabla 19. Comparación de OJOS NO AFECTOS mediante los PEVmf. (0 – 6 meses)

	0 MESES	6 MESES	DIFERENCIA (IC 95%)	P
LAT.MONOCULAR (MEDIA) (mseg)	3,79 ± 9,15	4,22 ± 9,51	-0,09 (-1,64 – 1,45)	0,901
LAT.INTEROCULAR (MEDIA) (mseg)	-1,90 ± 7,45	-2,09 ± 6,02	1,10 (-2,71 – 0,50)	0,311

Datos en medias y medianas ± DE. P: Prueba T Wilcoxon. Variables cuantitativas. Datos apareados.

Tabla 20. Comparación de OJOS AFECTOS mediante el CV, la OCT y los PEVmf.(0 – 6 meses).

	% CAMBIO NORMALES	% CAMBIO ANORMALES	P
DESVIACIÓN MEDIA (P)	4	1	0,375
DESVIACIÓN ESTANDAR (P)	4	1	0,375
GHT	4	5	1,000
AMPLITUD MONOCULAR(RMS)	2	3	1,000
AMPLITUD INTEROCULAR(RMS)	2	3	1,000
AMPLITUD INTEROCULAR +MONOCULAR(RMS)	2	1	1,000
LATENCIA MONOCULAR(mseg)	5	3	0,727
LATENCIA INTEROCULAR (mseg)	4	3	1,000
LATENCIAS IO+MO	4	4	1,000
AMPLITUDES+LATENCIAS (ANÁLISIS GLOBAL)	0	2	0,500

Datos en porcentajes de cambio. Prueba de McNemar. Normal: P>0,05; Anormal: P< 0,05. Variables categóricas. Datos apareados.

6 COMPARACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS

EDSS:

La EDSS mostró correlación estadísticamente significativa con el **Tiempo desde el primer Brote de EM** (R Spearman =0,366, $P= 0,026$).

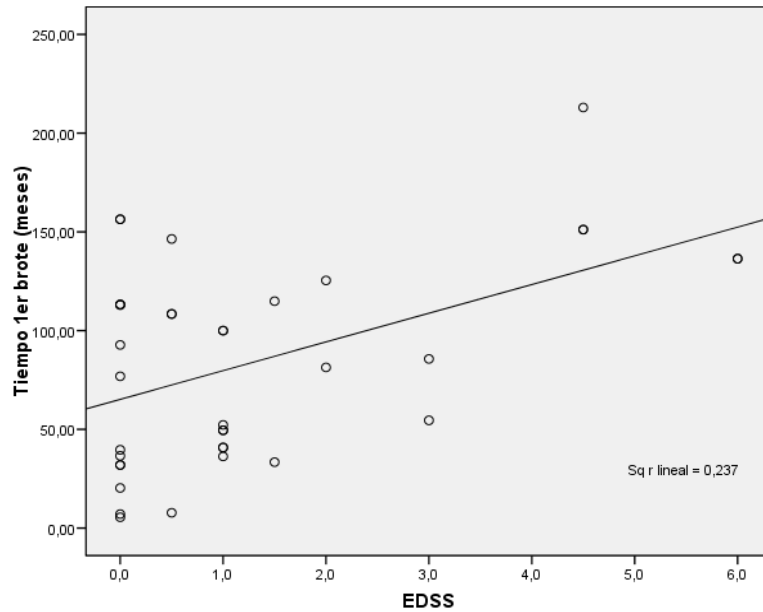


Fig. 78. Gráfico que muestra la correlación significativa entre el Tiempo desde el Primer Brote de EM y la EDSS.

La EDSS no mostró correlación estadísticamente significativa con el **Nº de Neuritis ópticas**. (R Spearman =0,282, $P= 0,09$).

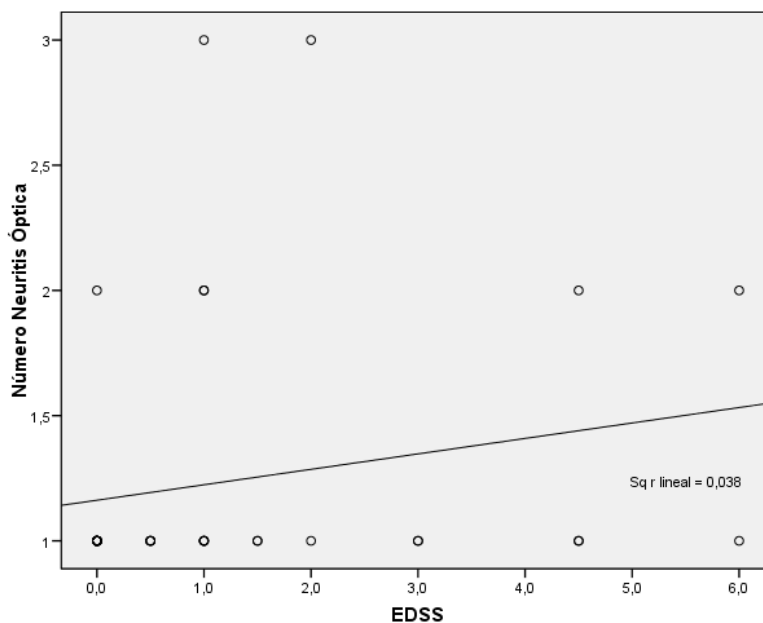


Fig. 79. Gráfico que muestra la ausencia de correlación entre la EDSS y el núm. de NO.

Agudeza Visual:

No existe correlación estadísticamente significativa al comparar la Agudeza visual con el **número de Neuritis Ópticas** ($R = -0,186$, $P = 0,325$).

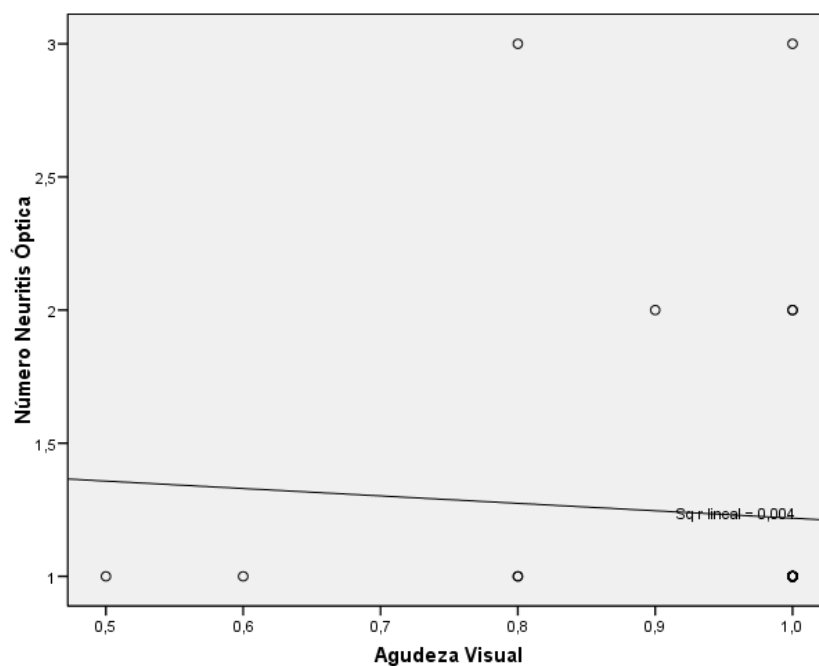


Fig. 80. Gráfico que muestra la ausencia de correlación entre la AV y el nº de NO.

7 COMPARACIÓN DEL CAMPO VISUAL CON VARIABLES CLÍNICAS

Desviación Media (DM):

La DM mostró correlación estadísticamente significativa con la **agudeza visual (AV)**

(R Spearman =0,504, P= 0,005) y la **EDSS** (R Spearman=-0,399, P= 0,014).

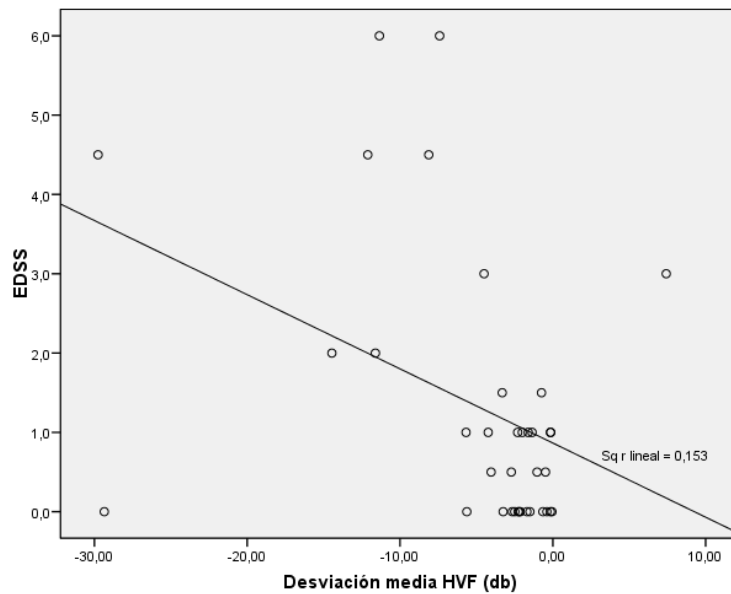


Fig. 81. Gráfico que muestra la correlación estadísticamente significativa entre la DM del CV y la EDSS

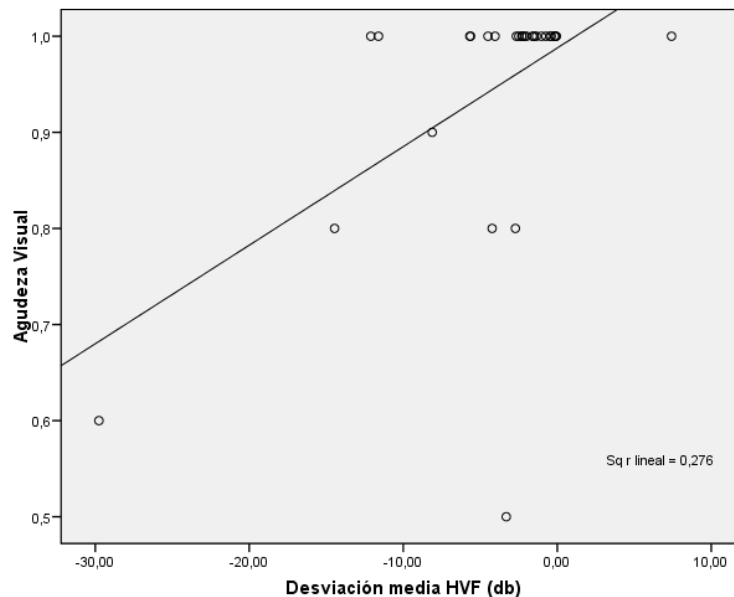


Fig. 82. Gráfico que muestra la correlación estadísticamente significativa entre la DM del CV y la Agudeza visual .

La DM no mostró correlación estadísticamente significativa con el Tº desde el primer BEM(R Spearman=-0,230, P= 0,171) ni con el Nº de Neuritis ópticas (R Spearman=-0,250, P= 0,136).

Desviación Media Estándar (DSM):

La DSM mostró correlación estadísticamente significativa con **Tiempo desde el primer BEM** (R Spearman= 0,490, P= 0,002) y con la **EDSS**(R Spearman=0,416, P= 0,010).

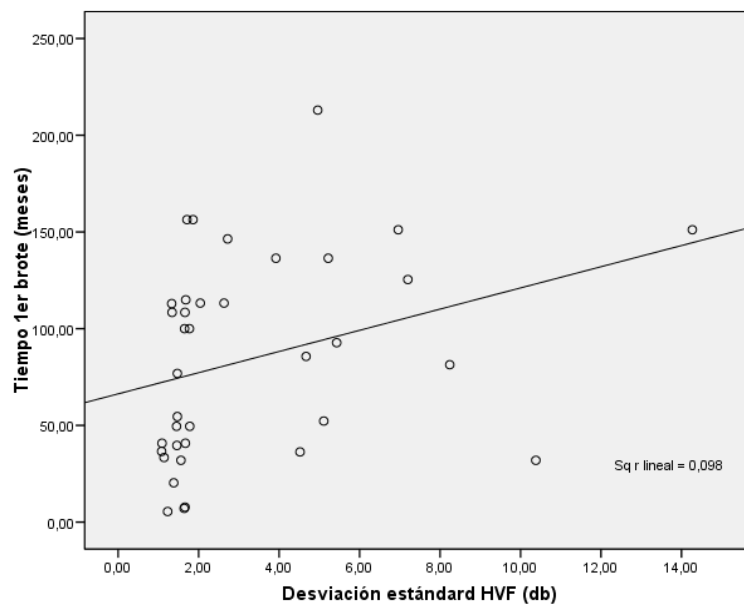


Fig. 83. Gráfico que muestra la correlación positiva entre la DSM del CV y el Tiempo desde el primer BEM.

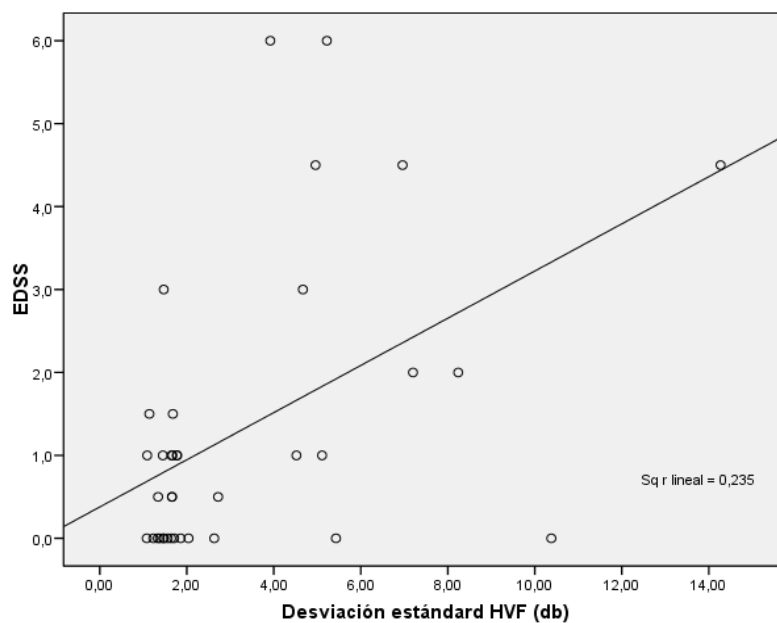


Fig. 84. Gráfico que muestra la correlación positiva entre la DSM del CV y la EDSS.

La DSM no mostró correlación estadísticamente significativa ni con la **AV** (R Spearman= - 0,305, P= 0,101) ni con el **Nº de NO** (R Spearman= 0,168, P= 0,320).

Test de Hemicampo para glaucoma (GHT):

El GHT mostró correlación estadísticamente significativa sólo con la **EDSS** (T= 2,998, P= 0,004). (T Student).

El GHT no mostró correlación estadísticamente significativa con la Agudeza Visual (P=0,578), con el Nº de NO (P= 0,416) ni con el Tiempo desde el Primer Brote de EM (P= 0,113).

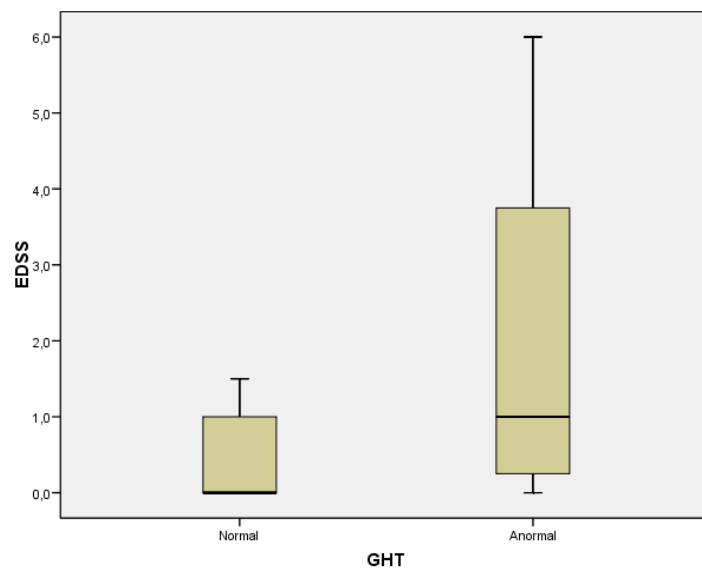


Fig. 85. Gráfico que muestra la correlación positiva entre la DSM del CV con la EDSS.

8 COMPARACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT) CON VARIABLES CLÍNICAS

Espesor medio total de la CFNR (*Avg RNFL Thick*):

El Avg RNFLThick mostró correlación estadísticamente significativa con **Tiempo desde el primer BEM** (R Spearman= - 0,437, P= 0,007) y con la **EDSS** (R Spearman= - 0,409, P= 0,012). No mostró correlación estadísticamente significativa con el resto de las variables.

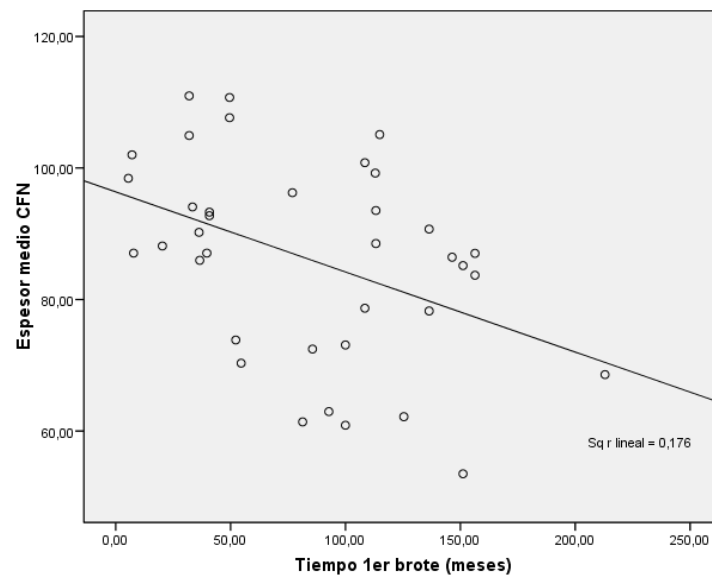


Fig. 86. Gráfico que muestra la correlación negativa entre el Avg RNFL Thick y el Tiempo desde el 1º BEM.

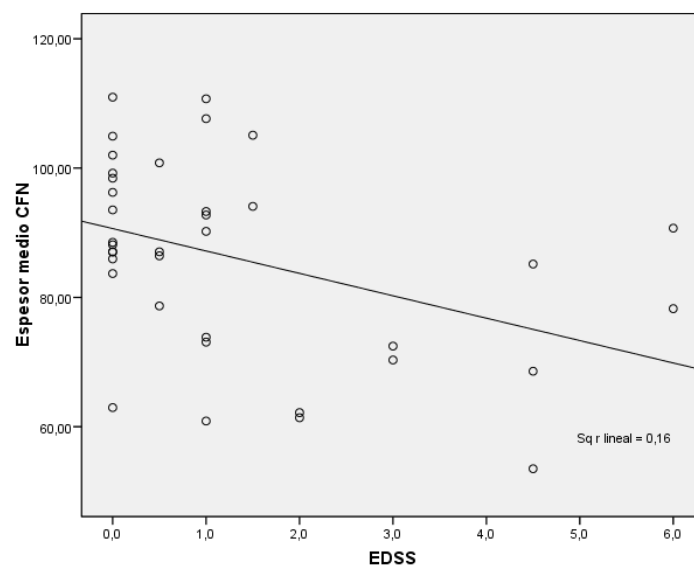


Fig. 87. Gráfico que muestra la correlación negativa entre el Avg RNFL Thick y la EDSS.

Espesor Temporal de la CFNR (Tvg RNFL Thick):

El Tvg RNFL Thick mostró correlación estadísticamente significativa con la **EDSS** (R Spearman= - 0,432 P= 0,008). No mostró correlación estadísticamente significativa con el resto de las variables.

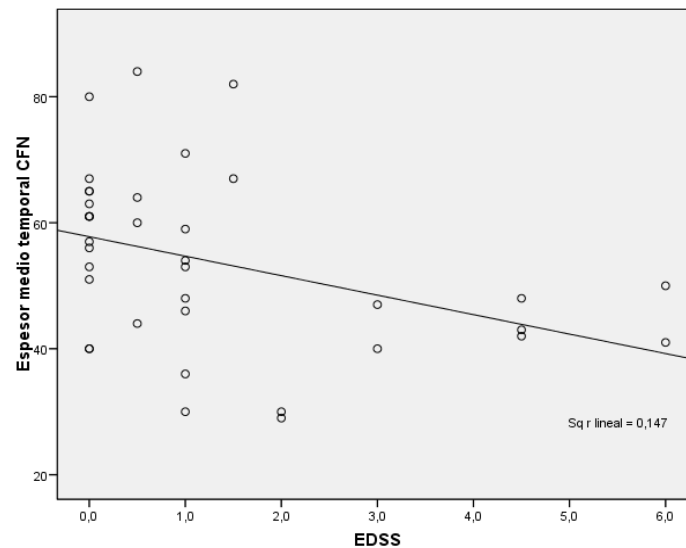


Fig. 88. Gráfico que muestra la correlación negativa entre el Tavg RNFL Thick y la EDSS.

Espesor Superior de la CFNR (Svg RNFL Thick):

El Svg RNFL Thick mostró correlación estadísticamente significativa con el **Tiempo desde el Primer Brote de EM** (R Spearman= - 0,431 P= 0,008). No mostró correlación estadísticamente significativa con el resto de las variables

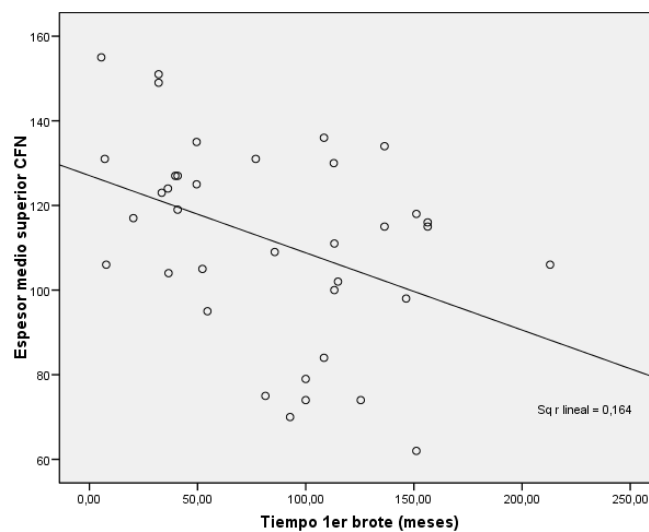


Fig.89. Gráfico que muestra la correlación negativa entre el Svg RNFL Thick y el Tiempo desde el primer BEM.

Espesor Nasal de la CFNR (Nvg RNFL Thick) :

El Nvg RNFL Thick mostró correlación estadísticamente significativa con el **Tiempo desde el Primer Brote de EM** (R Spearman= - 0,411 P = 0,011). No mostró correlación estadísticamente significativa con el resto de las variables.

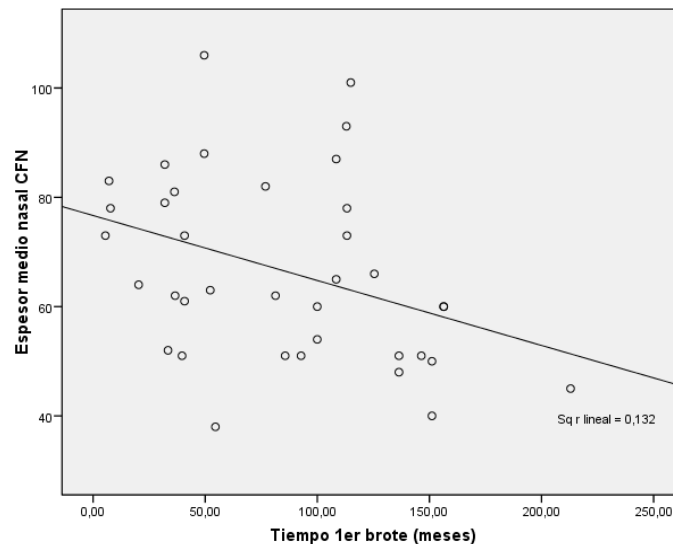


Fig. 90. Gráfico que muestra la correlación negativa entre el Nvg RNFL Thick y el tiempo desde el primer BEM.

Espesor Inferior de la CFNR (Infavg RNFL Thick):

El Infavg RNFL Thick **no** mostró correlación estadísticamente significativa con el tiempo desde el Primer Brote de EM (R Spearman= - 0,271 P = 0,104) ni con el resto de las variables.

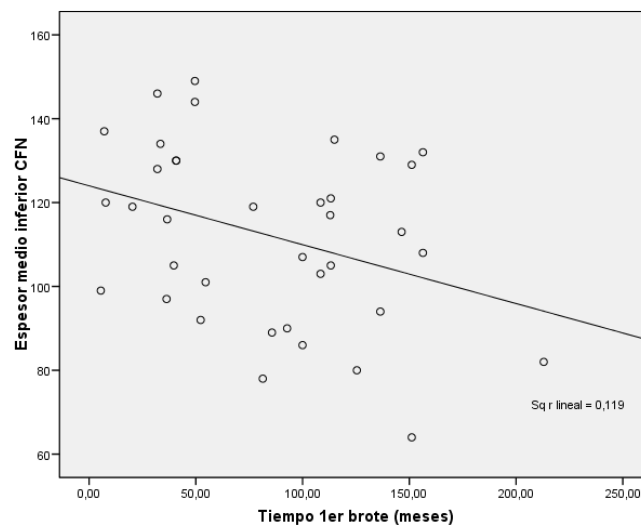


Fig. 91. Gráfico que muestra la ausencia de correlación entre el Infavg RNFL Thick y el tiempo desde el primer BEM.

Volumen Macular:

El Volumen Macular mostró correlación estadísticamente significativa con la **Agudeza Visual** (R Spearman= 0,502 P = 0,005). No mostró correlación estadísticamente significativa con el resto de las variables

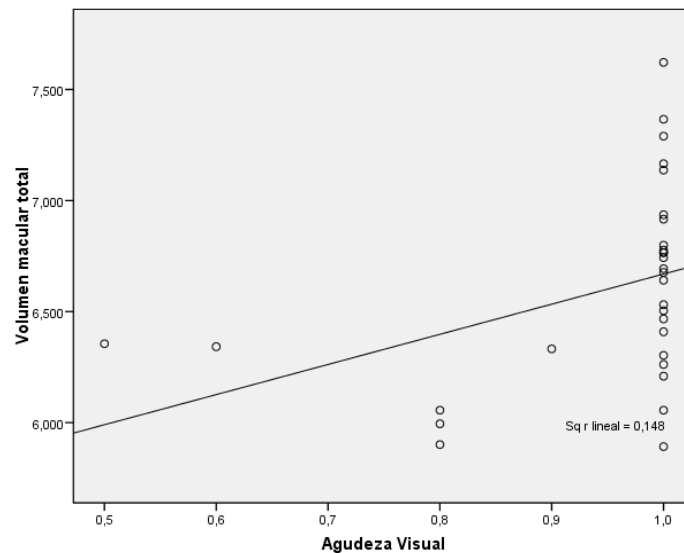


Fig. 92. Gráfico que muestra la correlación entre el Volumen Macular y la Agudeza Visual.

Espesor Medio de la Fóvea:

El Espesor Medio de la Fóvea mostró correlación estadísticamente significativa con la **EDSS** (R Spearman= -0,409, P = 0,012).

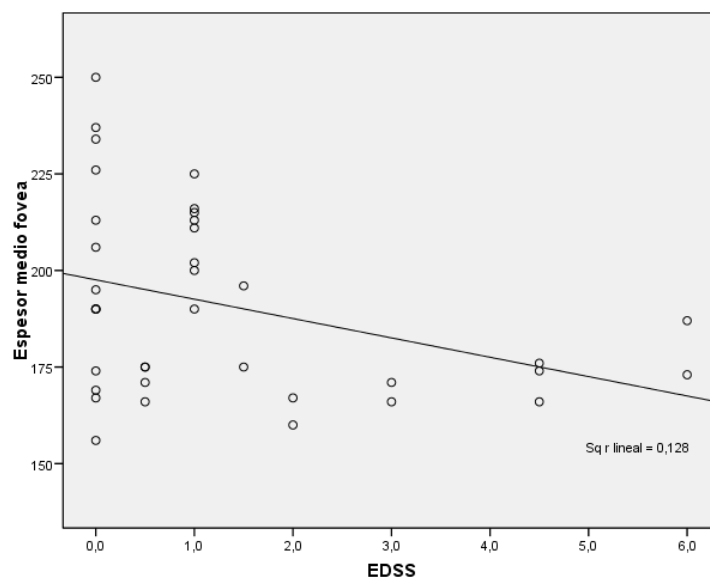


Fig. 93. Gráfico que muestra la correlación entre el Espesor medio foveal y la EDSS.

Tabla 21. Comparación entre las variables de la OCT y las variables CLÍNICAS.

	AGUDEZA VISUAL	TIEMPO DESDE 1ºBROTE	EDSS	Nº NO	BOC
ESPESOR TOTAL	R= 0,320 P= 0,085	R= -0,437 P= 0,007	R= -0,409 P= 0,012	T=0,474 P= 0,638	P= 0,155
ESPESOR TEMPORAL	R= 0,263 P= 0,160	R= -0,305 P= 0,066	R= -0,432 P= 0,008	T=1,432 P= 0,161	P= 0,099
VOLUMEN MACULAR	R= 0,502 P= 0,005	R= -0,163 P= 0,336	R= -0,319 P= 0,054	P= 0,933	P= 0,263
ESPESOR FOVEA	R= 0,274 P= 0,143	R= -0,163 P= 0,336	R=-0,409 P=0,012	T=0,982 P=0,933	T= 1,14 P= 0,263

Comparación de variables cuantitativas. R coeficiente de correlación de Pearson. T de Studen

Tabla 22. Comparación entre los distintos cuadrantes de la OCT y las variables CLÍNICAS.

	TIEMPO DESDE 1ºBROTE	Nº NO
ESPESOR TEMPORAL	R= -0,305 P= 0,066	T=1,432 P= 0,161
ESPESOR NASAL	R= -0,411 P= 0,011	T=1,121 P= 0,40
ESPESOR SUPERIOR	R= -0,431 P= 0,008	T=0,388 P= 0,885
ESPESOR INFERIOR	R= -0,271 P= 0,104	T=0,610 P= 0,955

Comparación de variables cuantitativas. R coeficiente de correlación de Pearson. T Student.

9 COMPARACIÓN DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES (PEVmf) CON VARIABLES CLÍNICAS

Amplitud Monocular (RMS Monocular):

La Amplitud Monocular mostró correlación estadísticamente significativa con el **Tiempo desde el primer BEM** ($T= 2,946$, $P= 0,006$), (T de Student) .

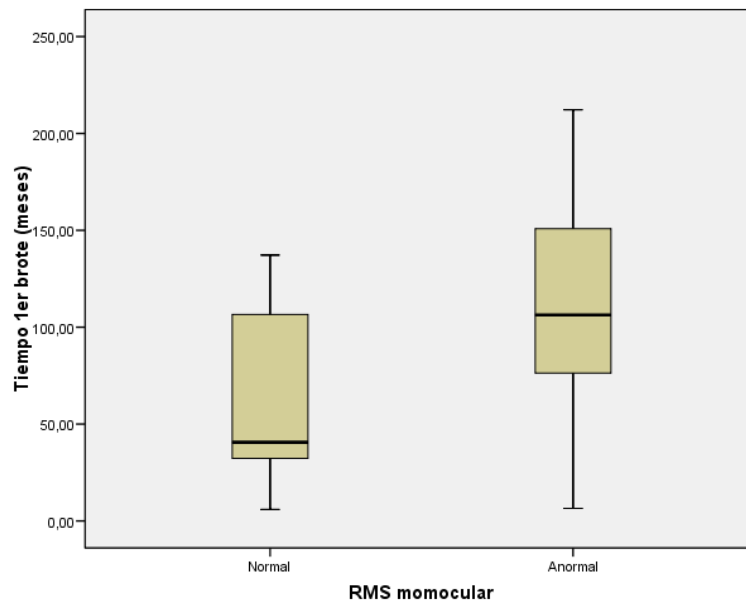


Fig. 94. Gráfico que muestra la correlación entre la Amplitud Monocular y el Tiempo desde el 1º BEM.

La Amplitud Monocular también mostró correlación estadísticamente significativa con la **EDSS** ($T= 3,95$, $P= 0,000$) y con la **Agudeza Visual** ($T= 2,24$, $P= 0,03$).

Amplitud Interocular (RMS Interocular):

La Amplitud Interocular mostró correlación estadísticamente significativa con la **EDSS** ($T= 2,54$, $P= 0,017$) y con la **Agudeza Visual** ($T= 2,77$, $P= 0,01$).

Amplitud Global (RMS Monocular+Interocular):

La Amplitud Global (Monocular+Interocular) mostró correlación estadísticamente significativa con la **EDSS** (T= 2,52, P= 0,019) y con la **Agudeza Visual** (T= 2,48 , P= 0,024).

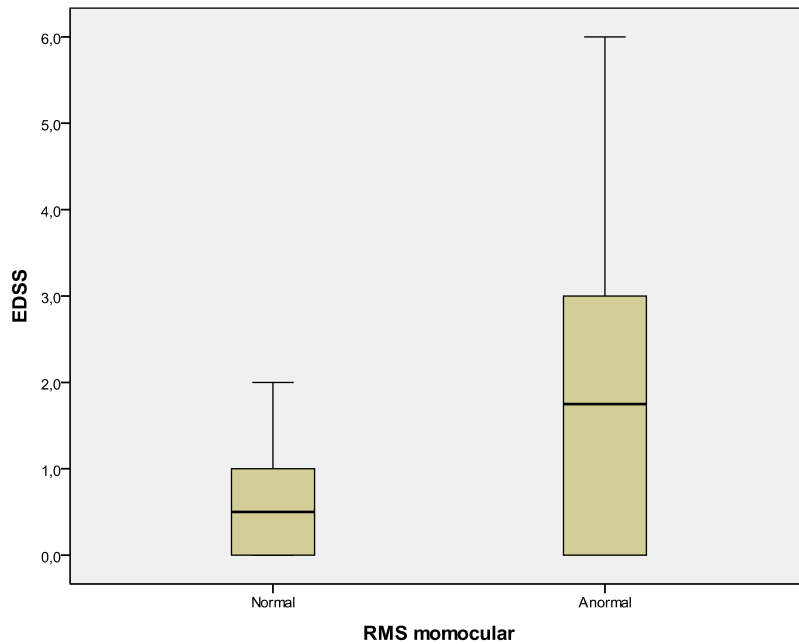


Fig. 95. Gráfico que muestra la correlación entre la Amplitud (RMS) Monocular y la EDSS.

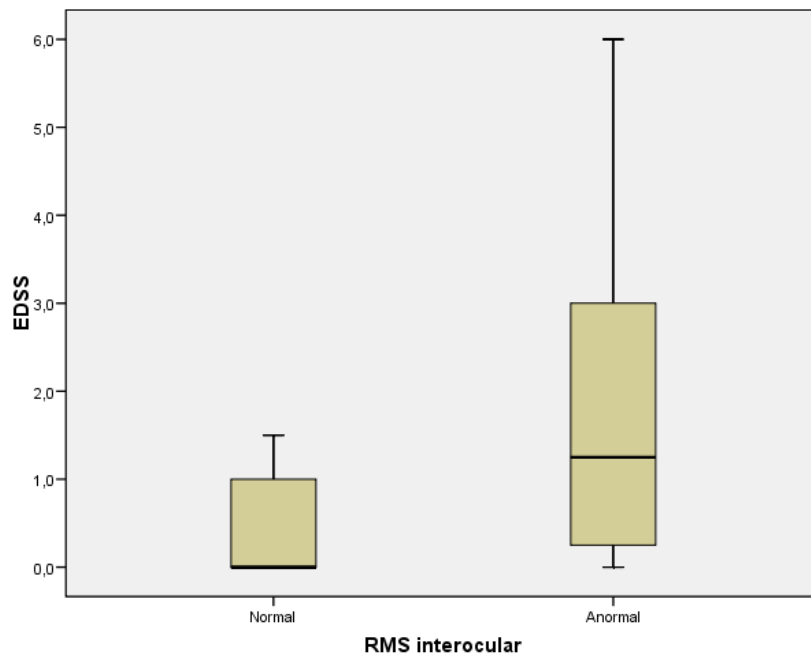


Fig. 96. Gráfico que muestra la correlación entre la Amplitud (RMS) Interocular y la EDSS.

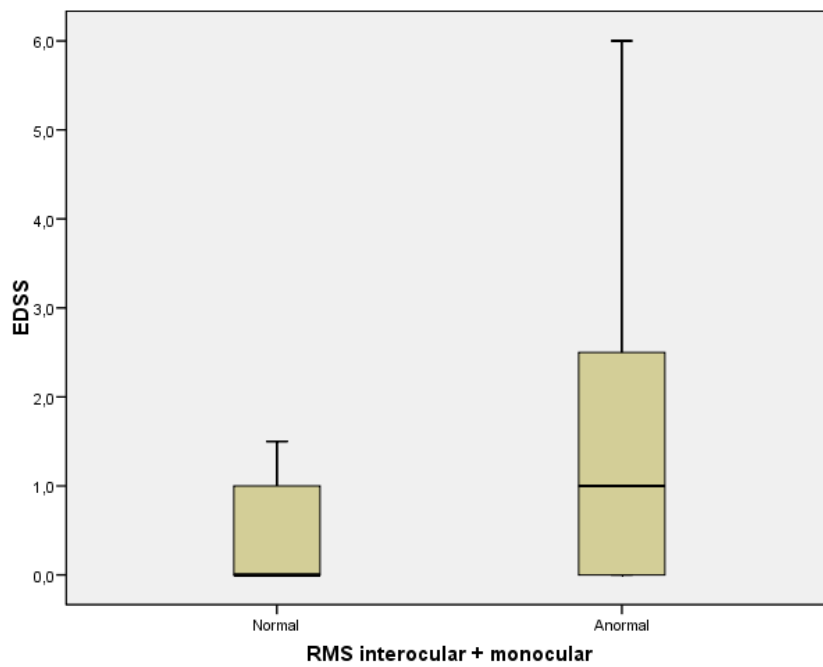


Fig.97. Gráfico que muestra la correlación entre la Amplitud (RMS) Interocular +Monocular y la EDSS.

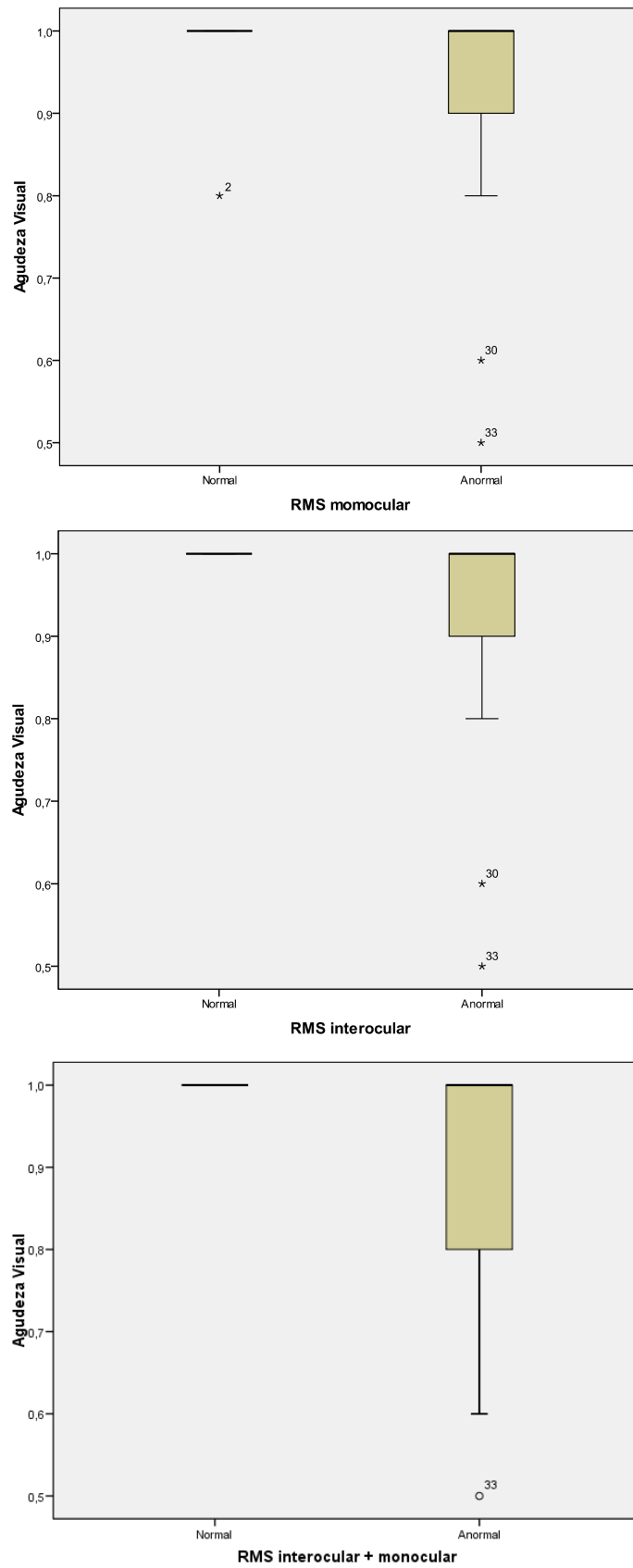


Fig. 98. Gráficos que muestran la correlación entre las Amplitudes (RMS) Monocular, Interocular y Global respectivamente con la Agudeza Visual

Latencia Monocular:

La Latencia Monocular mostró correlación estadísticamente significativa con el **Nº de Neuritis Ópticas**. ($T = 3,092$, $P = 0,004$)(T de Student) .

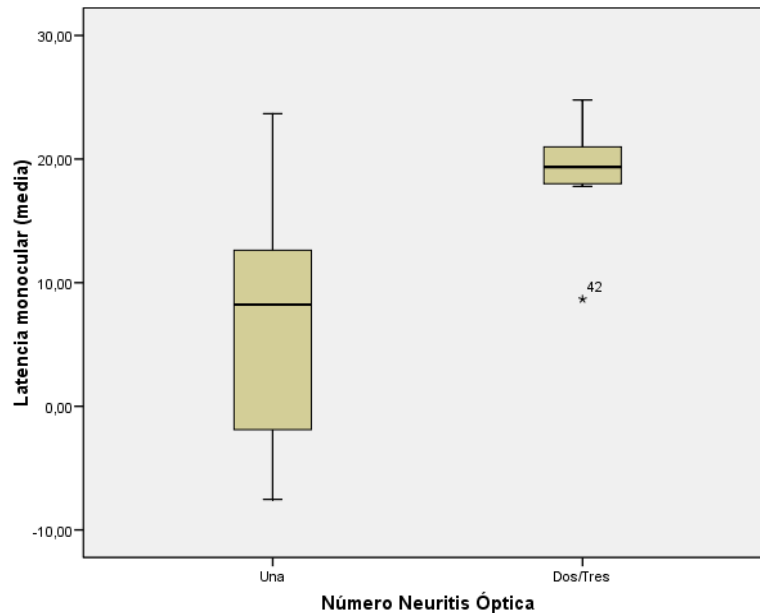


Fig. 99. Gráfico que muestra la correlación entre la Latencia Monocular Media de los PEVmf Y el Número de Neuritis Ópticas.

Latencia Interocular:

La Latencia Interocular, mostró correlación estadísticamente significativa con el **Nº de Neuritis Ópticas**. ($T = 0,2,535$, $P = 0,017$) (T de Student) .

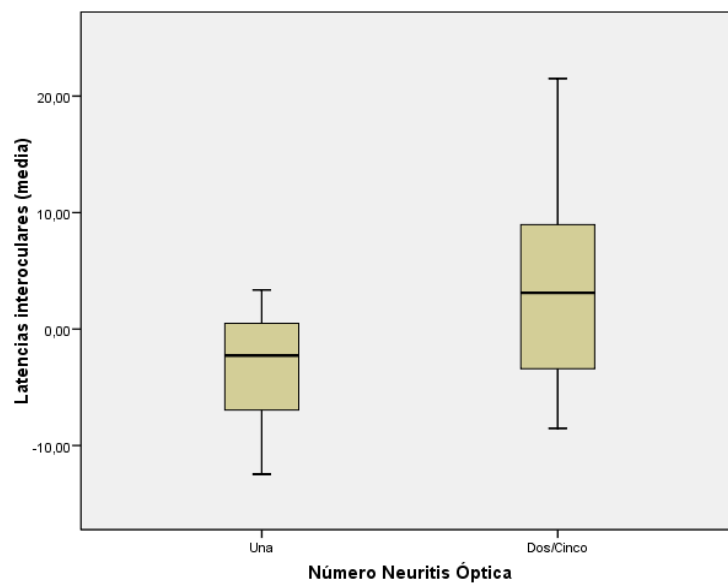


Fig. 100. Gráfico que muestra la correlación entre la Latencia Interocular en los PEVmf y el Número de Neuritis Ópticas.

Análisis Global (amplitudes+latencias):

El Análisis Global de los PEVmf mostró correlación estadísticamente significativa con la **Agudeza Visual (AV)**. (T= 2,66, P= 0,011). (T de Student).

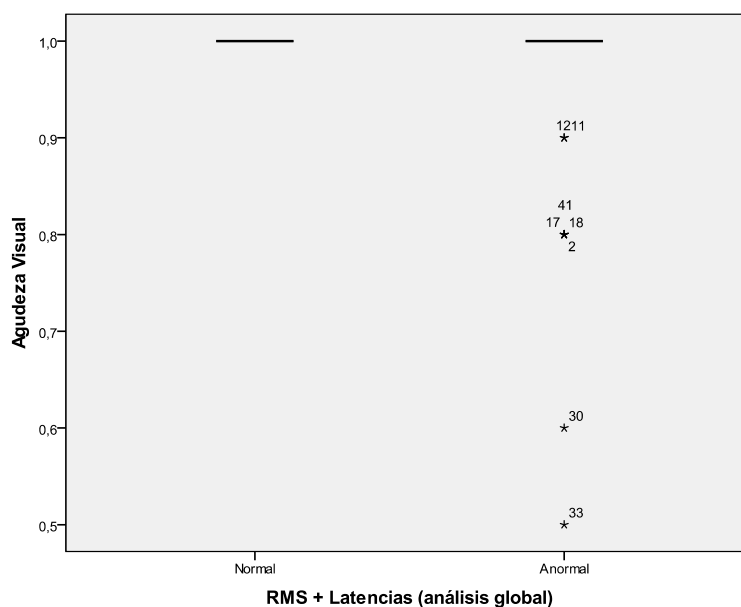


Fig.101. Gráfico que muestra la correlación entre el Análisis global de los PEVmf y la Agudeza Visual.

Tabla 23. Comparación entre las variables de los PEVmf y las variables CLÍNICAS.

	AGUDEZA VISUAL	TIEMPO DESDE 1ºBROTE	EDSS	Nº NO
LATENCIA MONOCULAR	R= -0,144 P= 0,448	R= 0,196 P= 0,245	R= 0,034 P= 0,843	T= 3,092 P= 0,004
LATENCIA INTEROCULAR	R= 0,004 P= 0,977	R= 0,188 P= 0,337	R= 0,288 P= 0,137	T=2,555 P= 0,017
LATENCIA IO+MO	T= 0,558 P= 0,581	T= 0,230 P= 0,820	T= 0,164 P= 0,871	P= 1,000
AMPLITUD MONOCULAR	T= 2,24 P= 0,03	T=2,946 P=0,006	T= 3,95 P= 0,00	P= 0,532
AMPLITUD INTEROCULAR	T= 2,77 P= 0,01	T=1,485 P=0,150	T=2,540 P=0,017	P=0,912
AMPLITUD IO+MO	T= 2,48 P= 0,024	T= 0,234 P= 0,217	T= 2,52 P= 0,019	P= 1,000
AMPLITUD+ LATENCIA (ANÁLISIS GLOBAL)	T= 2,66 P= 0,011	T= 0,568 P= 0,575	T= 0,966 P= 0,343	P= 1,000

Comparación de variables cuantitativas. R coeficiente de correlación de Pearson. T de Student.

10 COMPARACIÓN ENTRE LA CAMPIMETRÍA VISUAL (CV) Y LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

Espesor medio total de la CFNR(Avg RNFL Thick):

El Avg RNFL Thick mostró correlación estadísticamente significativa con **todos** los parámetros del CV, con los siguientes grados de significación (Ver figuras):

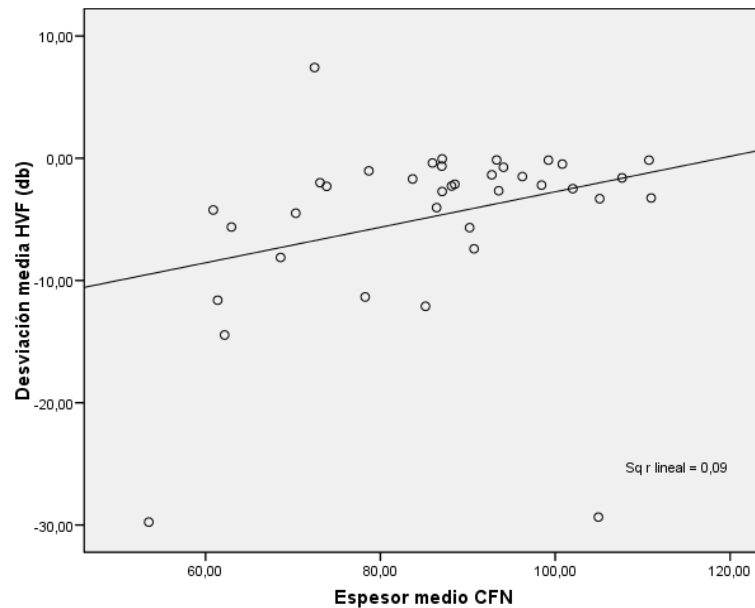


Fig. 102. Gráfico que muestra la correlación positiva entre la DM del CV y el Avg RNFL Thick en el OCT. ($R = 0,364$, $P=0,027$).

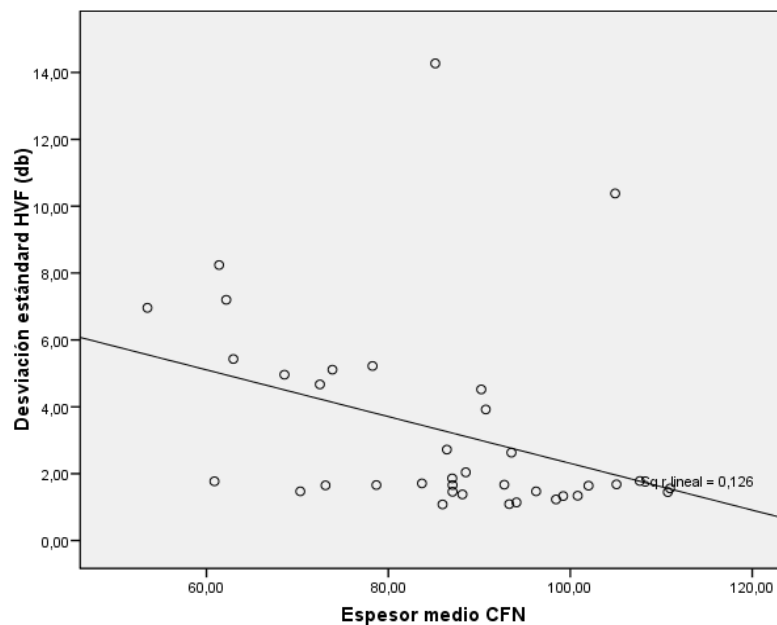


Fig.103. Gráfico que muestra la correlación entre la DSM del CV y el Avg RNFL Thick del OCT. ($R = -0,485$ y $T= 0,037$).

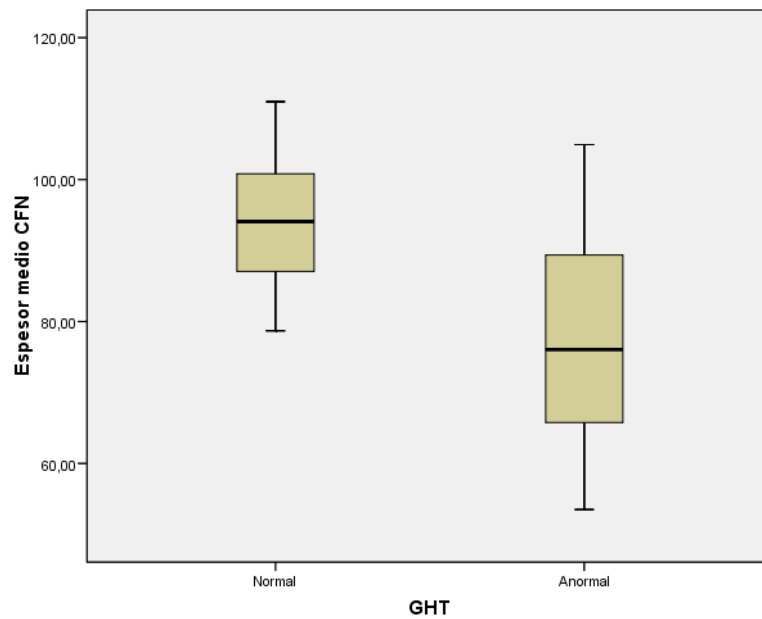


Fig.104. Gráfico que muestra la correlación entre el GHT del CV y el Avg RNFL Thick del OCT. (T= 0,037 y P= 0,000).

Espesor medio Temporal de la CFNR (Tavg RNFL Thick):

El Tavg RNFL Thick mostró correlación estadísticamente significativa con la **DSM** (R de Spearman = - 0,523, P=0,001) y con el **GHT** (T= 0,176, P= 0,010). La correlación con la **DM** es prácticamente significativa ((R de Spearman = 0,316, P=0,056).

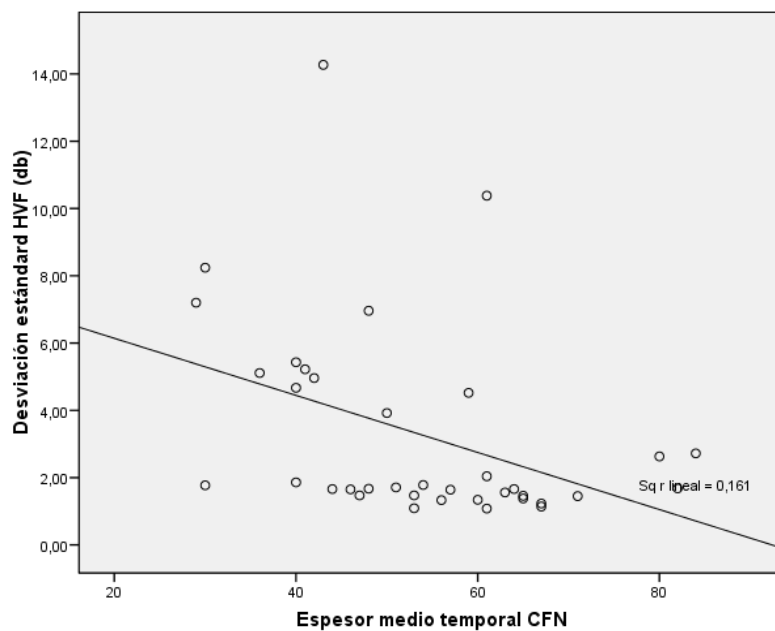


Fig. 105. Gráfico que muestra la correlación entre el Tavg RNFL Thick del OCT y la DSM del CV.

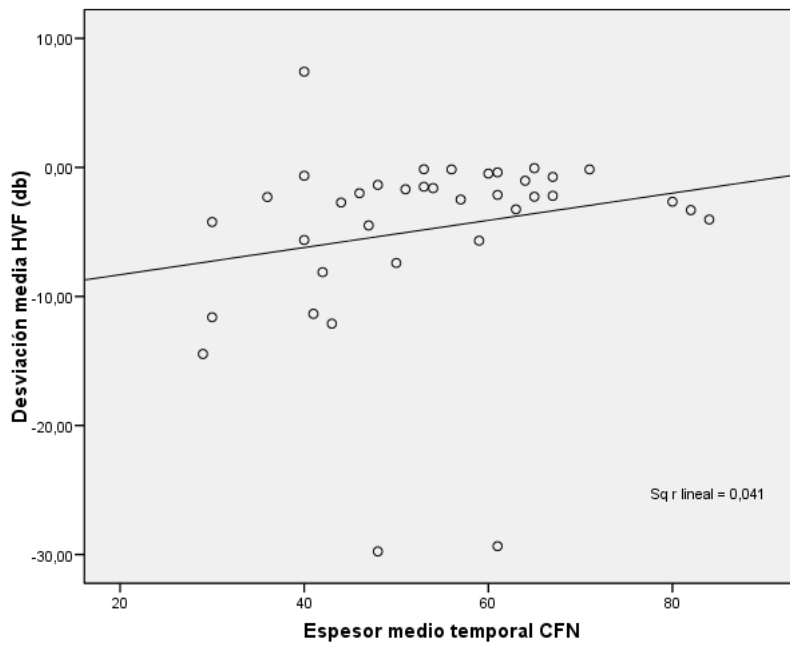


Fig. 106. Gráfico que muestra la correlación entre el Tavg RNFL Thick del OCT y la DM del CV .

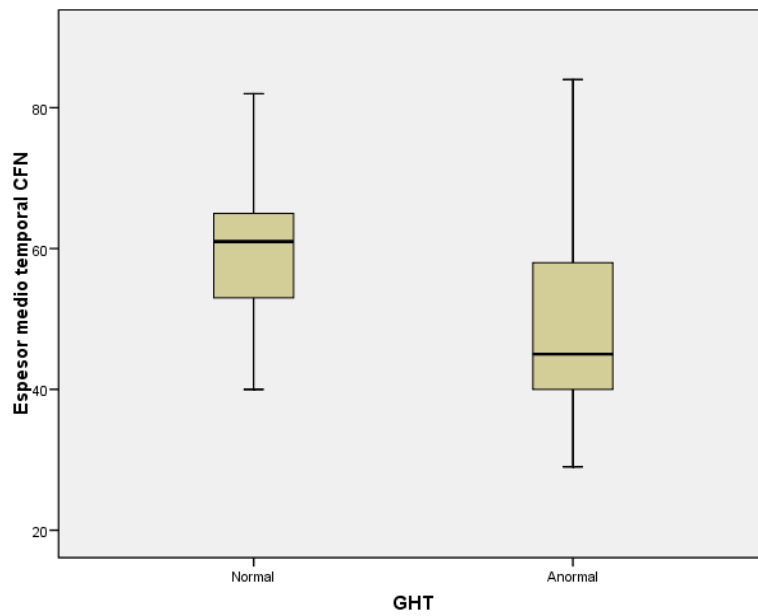


Fig.107. Gráfico que muestra la correlación entre elmTavg RNFL Thick del OCT y el GHT del CV .

Espesor medio Foveal de la CFNR:

El Espesor medio Foveal de la CFNR mostró correlación estadísticamente significativa con la **DM** ($R = -0,449$, $P=0,005$) y con la **DSM** ($R = -0,316$, $P= 0,05$). No mostró correlación significativa con el GHT ($T= 1,759$, $P= 0,087$).

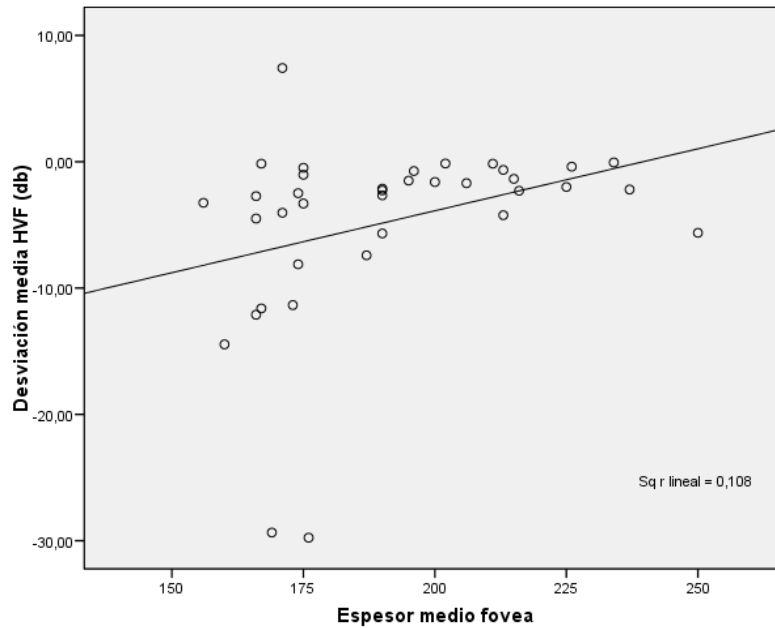


Fig. 108. Gráfico que muestra la correlación positiva entre el Espesor Medio Foveal en el OCT y la DM del CV.

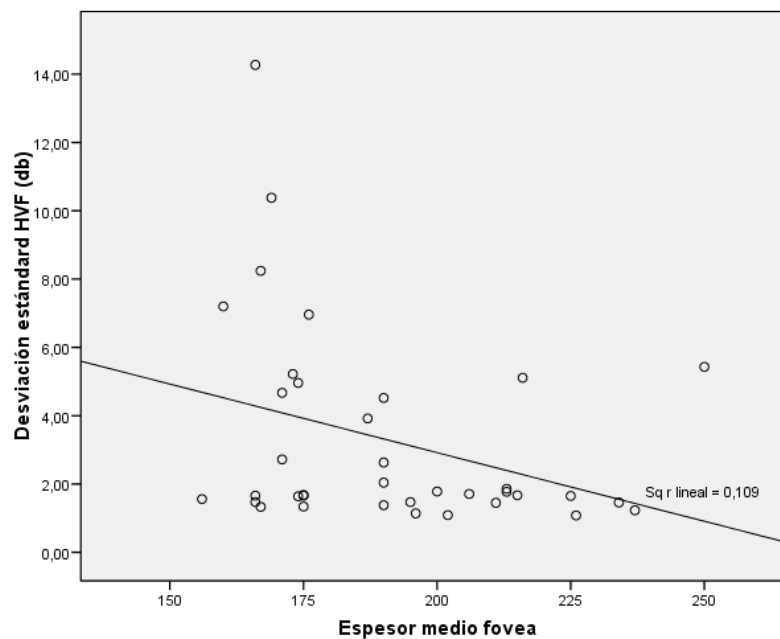


Fig. 109. Gráfico que muestra la correlación positiva entre el Espesor Medio Foveal en el OCT y la DSM del CV.

Volumen Macular:

El Volumen Macular mostró correlación estadísticamente significativa con la **DM** (R de Spearman = 0,354, P=0,032) y con el **GHT** (T= 2,145, P= 0,039) . No existe correlación con la DSM.

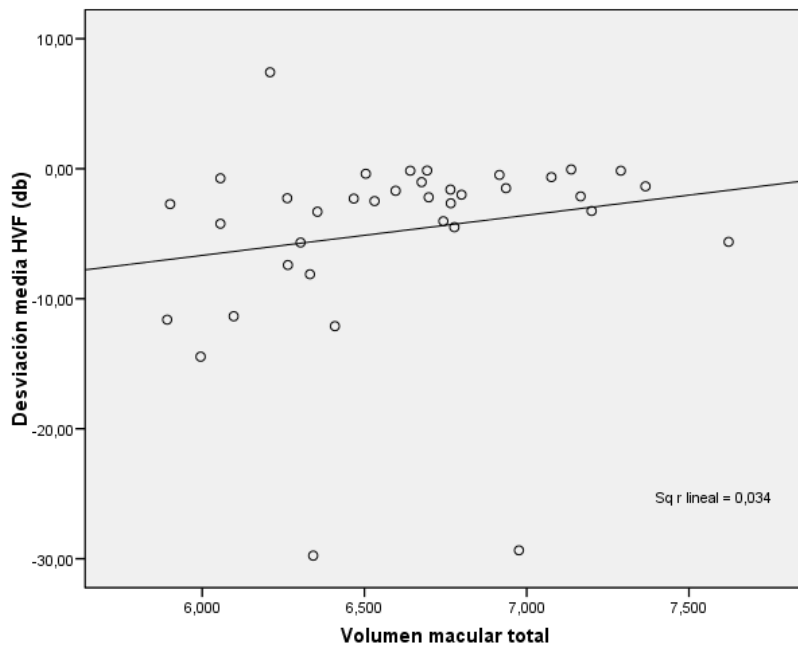


Fig.110. Gráfico que muestra la correlación entre el Volumen Macular del OCT y la DM del CV .

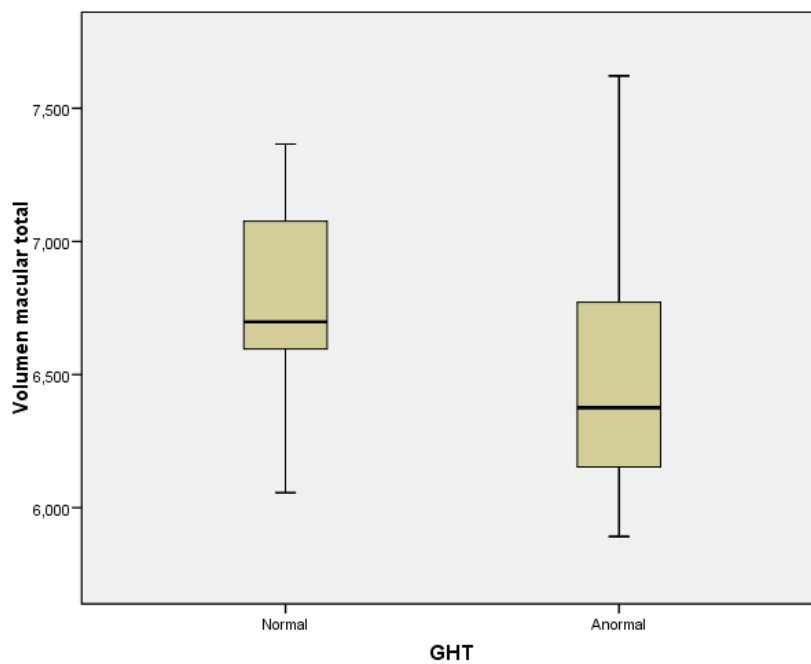


Fig. 111. Gráfico que muestra la correlación entre el Volumen Macular del OCT y el GHT del CV.

Tabla 24. Comparación entre las variables de la OCT y del CV.

	ESPEJOR CFN	ESPEJOR TEMPORAL	ESPEJOR FOVEA	VOL. MACULAR
DESVIACIÓN MEDIA (dm)	R= 0,364 P= 0,027	R= 0,316 P= 0,056	R= 0,449 P= 0,005	R= 0,354 P= 0,032
DESVIACIÓN ESTANDAR	R= -0,485 P= 0,002	R= -0,523 P= 0,001	R= -0,316 P= 0,056	R= -0,253 P= 0,132
GHT	T= 0,037 P= 0,000	T= 0,176 P= 0,010	T= 1,759 P= 0,087	T= 2,145 P= 0,039

Comparación de variables cuantitativas. R coeficiente de correlación de Pearson. T de Student.

11 COMPARACIÓN ENTRE LA CAMPIMETRÍA VISUAL (CV) Y LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCAL (PEVmf)

Latencia Monocular:

No existe correlación estadísticamente significativa entre la Latencia Monocular con ninguno de los parámetros del CV ($P > 0,05$).

Latencia Interocular:

No existe correlación estadísticamente significativa entre la Latencia Interocular con ninguno de los parámetros del CV ($P > 0,05$).

Latencia Interocular+Monocular:

No existe correlación estadísticamente significativa entre la Latencia Interocular con ninguno de los parámetros del CV ($P > 0,05$).

Amplitud Interocular+Monocular (RMS Interocular+Monocular):

Existe correlación estadísticamente significativa entre la Amplitud (RMS) interocular+monocular de los PEVmf y todos los parámetros del CV.

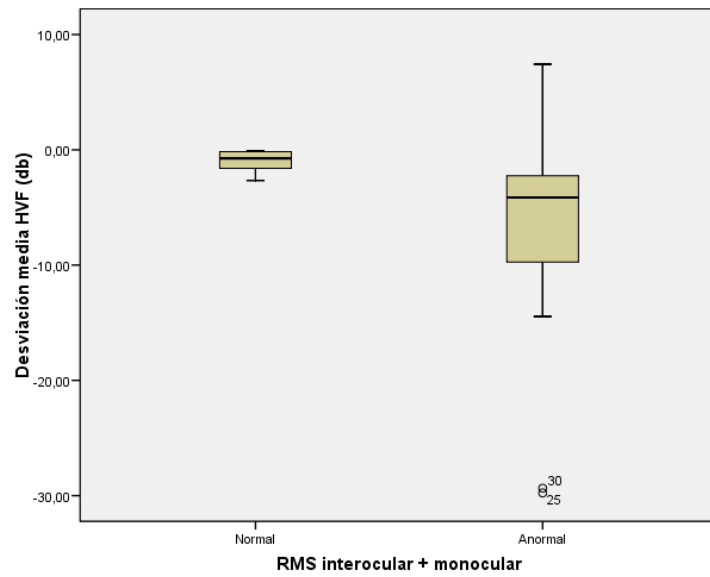


Fig. 112. Gráfico que muestra la correlación entre la Amplitud Interocular + Monocular y la DM del CV. (T= 2,466, P= 0,019).

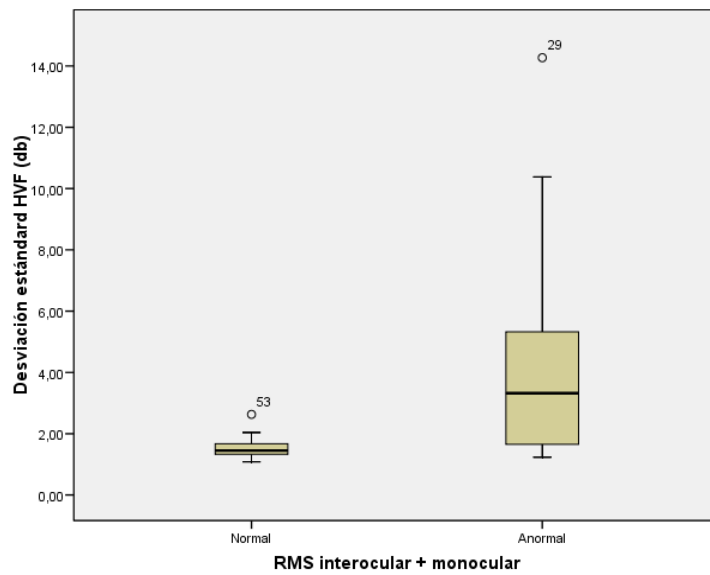


Fig. 113. Gráfico que muestra la correlación entre la Amplitud (RMS) Interocular + Monocular y la DSM del CV. (T= 2,879, P= 0,007).

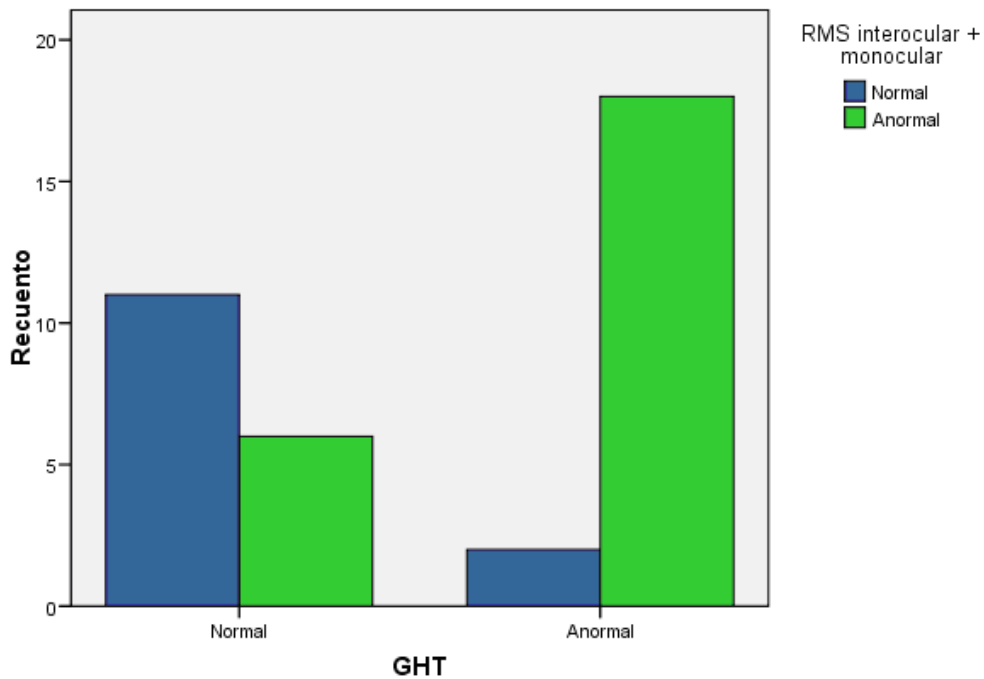


Fig. 114. Gráfico que muestra la correlación entre la Amplitud Interocular + Monocular y el GHT del CV. (T= 0,0001, P= 0,0019).

Tabla 25. Comparación entre las variables del CV y de los PEVmf.

	LATENCIA MONOCULAR	LATENCIA IO+MO	RMS IO+MO
DESVIACIÓN MEDIA (dm)	R=-0,086 P= 0,611	T= 0,176 P= 0,581	T= 2,466 P= 0,019
DESVIACIÓN ESTANDAR	R= 0,241 P= 0,151	T= 0,932 P= 0,358	T= 2,879 P= 0,007
GHT	T= 0,949 P= 0,349	T=0,160 P= 0,279	T= 0,001 P= 0,001

Comparación de variables cuantitativas. R coeficiente de correlación de Pearson. T de Student.

12 COMPARACIÓN ENTRE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT) Y LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES (PEVmf)

Espesor medio total de la CFNR (Avg RNFL Thick)

El Avg RNFL Thick mostró correlación estadísticamente significativa con la **Amplitud interocular + monocular**. ($T = 2,468$, $P = 0,010$). (T de Student).

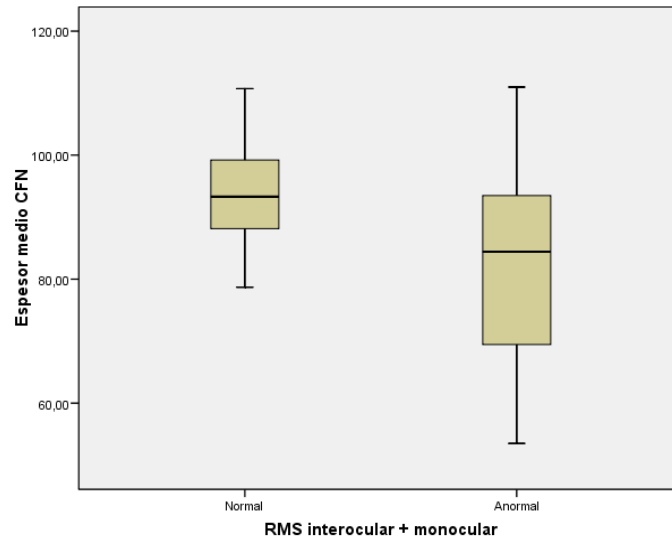


Fig.115. Gráfico que muestra la correlación entre la Amplitud Interocular + Monocular y el Avg RNFL Thick del OCT.

Espesor Temporal (Tvg RNFL Thick):

El Tvg RNFL Thick mostró correlación estadísticamente significativa con la **Amplitud interocular + monocular**. ($T = 2,87$, $P = 0,007$). (T de Student).

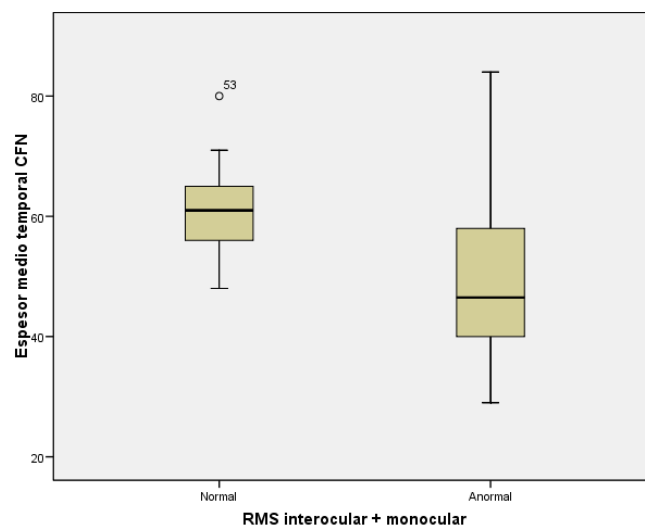


Fig. 116. Gráfico que muestra la correlación entre la Amplitud Interocular + Monocular y el Tvg RNFL Thick .

El Tvg RNFL Thick también mostró correlación negativa estadísticamente significativa con la **Latencia Media Monocular** (R de Spearman = -0,397, P= 0,015).

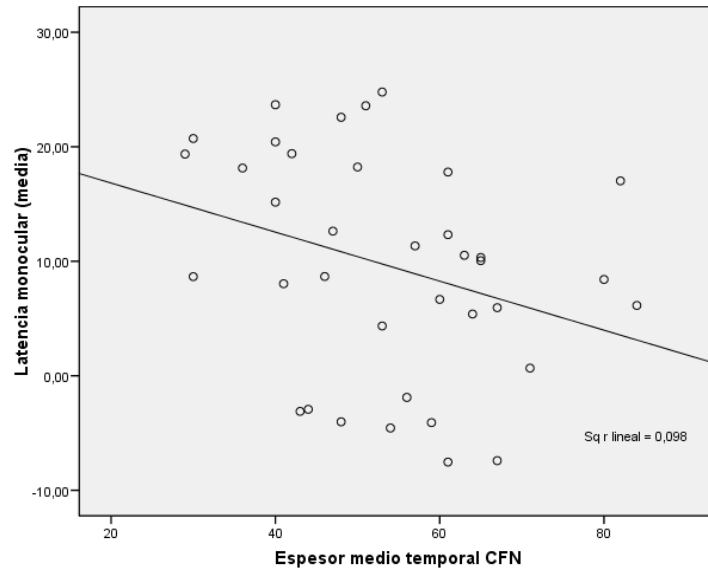


Fig. 117. Gráfico que muestra la correlación negativa entre el Tvg RNFL Thick del OCT y la Latencia Media Monocular de los PEVmf.

Espesor Medio Foveal:

El Espesor Medio Foveal del OCT no mostró correlación estadísticamente significativa con ninguno de los parámetros más significativos de los PEVmf. (P> 0,05).

Volumen Macular:

El Volumen Macular del OCT no mostró correlación estadísticamente significativa con ninguno de los parámetros más significativos de los PEVmf. (P> 0,05). Prueba Estadística de Spearman para variables cuantitativas ó T de Student para comparación de variables cuantitativas-categoría.

Tabla 26. Comparación entre las variables de los PEVmf y de la OCT.

		LATENCIA MO (MEDIA)	LATENCIA IO-MO	RMS IO+MO
ESPESOR	CFN	R= -0,257 P= 0,125	T= 0,468 P= 0,637	T= 2,468 P= 0,010
ESPESOR TEMPORAL		R= -0,397 P= 0,015	T= 0,559 P= 0,580	T= 2,870 P= 0,007
ESPESOR	FOVEA	R= 0,095 P= 0,577	T= 0,765 P= 0,449	T= 1,257 P= 0,217
VOLUMEN MACULAR		R= 0,108 P= 0,524	T= 0,817 P= 0,419	T= 1,823 P= 0,077

Comparación de variables cuantitativas. R coeficiente de correlación de Pearson. T de Student.

DISCUSIÓN

El propósito de este trabajo fue evaluar el sistema visual (funcional y estructural) en una muestra de pacientes afectados de esclerosis múltiple diagnosticada mediante los criterios de McDonald que hubieran padecido episodios de neuritis óptica en algún momento de su enfermedad. Se estudiaron variables clínicas (agudeza visual, escala EDSS, tiempo desde el primer brote de esclerosis múltiple, número de episodios de neuritis óptica), se realizó análisis funcional de la vía visual mediante los potenciales evocados visuales multifocales, análisis estructural del nervio óptico mediante la tomografía de coherencia óptica (OCT) y análisis psicofísico mediante la Campimetría Visual. Se evaluó, asimismo, la utilidad de las distintas técnicas, su reproducibilidad, la capacidad de detectar el daño axonal en la esclerosis múltiple y el grado de correlación existente entre éstas técnicas.

Con este objetivo se reclutaron 28 pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple mediante los criterios de McDonald que habían padecido un episodio de neuritis óptica al menos seis meses antes.

El criterio de incluir pacientes con neuritis óptica en fase no aguda se decidió en base a los resultados de varios estudios que describen que existe un tipo de degeneración anterógrada de las células ganglionares de la capa de fibras nerviosas de la retina cuando la inflamación del nervio óptico se produce en las porciones orbitaria, intracanalicular o intracraneal. Este tipo de degeneración, se aprecia hacia las cuatro semanas del daño axonal, estabilizándose hacia el sexto mes.¹⁷⁶ Los parámetros de función visual que se alteran inicialmente con la disfunción del nervio óptico, también se recuperan durante los primeros meses de seguimiento, con pocos cambios a largo plazo. *Costello et al*, detectaron adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina sólo en el 4% de todos los pacientes con neuritis óptica en fase aguda estudiados, lo que respalda la elección de seis meses como periodo de seguimiento.²²⁹

1 VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

La edad de aparición típica de la neuritis óptica está entre los veinte y los cincuenta años con un pico máximo en la década de los treinta.¹ En nuestra muestra la edad media es de $30,4 \pm 6,5$ años, con una mediana de 30,3 años, similar a la descrita en otros estudios epidemiológicos.

La esclerosis múltiple y la neuritis óptica es más frecuente en mujeres. Se han descrito razones comprendidas en entre 1,4:1 y 2,2:1.⁴ En nuestra muestra, se estudiaron veintiún mujeres (75%) y siete varones (25%), con una razón mujer/varón igual a 3/1, superior a la esperada. Los estudios realizados hasta ahora, no han demostrado que las neuritis ópticas evolucionen de manera diferente según el sexo ni que el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina sea distinto, por lo que esta distribución de sexos no debería afectar a los resultados¹⁸⁵.

El 21,4% de los pacientes tenían una alteración significativa (moderada - leve) en la agudeza visual (0,5- 0,8) en la escala de Snellen en los ojos afectados a pesar de que la neuritis óptica ya no estaba en fase aguda. Ningún paciente presentó una agudeza visual por debajo de 0,5. El resto de los pacientes (78,6%) tenían agudeza visual normal (0,8-1). Este dato es similar a los descritos en otras series, en las que un 80% o más de pacientes alcanzan visiones de al menos 20/40 tras el primer episodio de neuritis óptica.^{254, 255} En el estudio ONTT, hasta el 95% de los pacientes alcanzaron agudezas visuales iguales o superiores a 20/40 al año de seguimiento, sin que se relacionara con la gravedad del déficit visual inicial.¹¹⁵

Fleishman et al, realizaron un estudio en treinta y cinco pacientes con neuritis óptica y esclerosis múltiple y evaluaron la función visual seis meses después. La mayoría de ellos (90%) había recuperado la agudeza visual a los seis meses, persistiendo únicamente sensibilidad al contraste alterada en el 70 % de los casos, valorada mediante el test de Farnsworth-Munsell.²⁵⁴

En un estudio posterior realizado por *Fisher et al*, describieron que la sensibilidad al contraste podía estar alterada en algunos pacientes en ausencia de atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina y con agudeza visual normal. Estos datos sugieren la mayor sensibilidad del test de contraste respecto a la agudeza visual para estimar el daño funcional tras un brote de neuritis óptica.²⁵⁵ El interés de nuestro estudio radicaba principalmente en la evaluación de las nuevas técnicas de la tomografía de coherencia óptica y los PEV multifocales y su relación con los datos clínicos, por los que no se realizó el estudio con los tests de contraste.

Al comparar los valores de agudeza visual con las variables de los potenciales evocados visuales multifocales, vemos que se correlaciona con las amplitudes (análisis de probabilidad monocular e interocular), por lo que la agudeza visual estaría relacionada con la degeneración axonal residual del nervio óptico, tal como ha sido descrito previamente. La agudeza visual se correlacionó asimismo con el volumen macular de la tomografía de coherencia óptica, reflejando el mayor daño axonal que sufren los axones de las células ganglionares maculares.

Se analizó la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes de nuestro estudio. De los veinticuatro pacientes a los que se había realizado estudio del líquido cefalorraquídeo, el 57% tenía bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo. La cuantificación de Inmunoglobulinas en líquido cefalorraquídeo de estos pacientes, mostró datos similares; 54% tenían valores normales (es decir, ausencia de actividad inflamatoria en el sistema nervioso central), 33% valores elevados y el 12 % muy elevados. En nuestro estudio, el análisis del líquido cefalorraquídeo al realizarse en la mayoría de los pacientes en el momento de su diagnóstico, no se puede descartar que existiera algún grado de actividad inflamatoria aguda y el objetivo del presente estudio es valorar el daño axonal y desmielinizante en fase no aguda. En este sentido, estudios previos han analizado la utilidad del estudio del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple. *Sölderström et al*, entre otros, argumentan que la detección de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo no aporta información pronóstica adicional a la resonancia magnética nuclear, dado que sólo casos en que la resonancia magnética nuclear sea normal, puede resultar de alguna utilidad.²⁵⁶

2 CAMPIMETRÍA VISUAL.

En los estudios con la campimetría visual Humphrey (CV/HVF) , el 54,1% de los ojos afectados mostraron algún tipo significativo de escotoma visual. Esta proporción es similar a los resultados del estudio ONTT, donde a los seis meses de evolución, el 49% de los campos visuales de los ojos con neuritis ópticas eran clasificables como anormales.⁷⁷ De los ojos no afectados, el 21.1% de los resultados del test de hemicampo GHT fueron asimismo anormales. Este resultado es inferior al 46 % obtenido en el ensayo clínico ONTT⁷⁷ en los ojos contralaterales sin antecedentes de neuritis óptica e inferior al 53% obtenido en el estudio ONMRG.²⁵⁷ Esta diferencia podría explicarse porque en estos estudios se incluyeron neuritis ópticas en fase aguda y podría existir daño contralateral subclínico o porque nuestro estudio se realizó en pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

Al evaluar la Desviación Media (DM), sólo encontramos diferencia significativa entre el grupo de ojos afectados y controles, no existiendo diferencias significativas entre el grupo de ojos no afectados y controles y entre los ojos afectados versus ojos no afectados. Por otro lado, en los valores de desviación estándar (DSM), hallamos diferencias estadísticamente significativas tanto en la comparación entre los ojos afectados versus ojos controles como en la comparación entre ojos no afectados versus ojos controles, reflejando la mayor sensibilidad de este último parámetro de la campimetría visual Humphrey para la detección de defectos visuales.

En el estudio a los seis meses, sólo se observó diferencia estadísticamente significativa en la variable de la desviación media al comparar los ojos afectados de los cero y seis meses. Este dato podría estar en relación con el factor aprendizaje que se ha descrito en otros estudios²⁵³ ó quizás con una posible progresión de la enfermedad.

2.1 Comparación de la Campimetría visual con las variables clínicas

En nuestro estudio se observó una correlación estadísticamente significativa entre todas las variables de la campimetría visual Humphrey (DM, DSM y GHT) y la EDSS. La desviación estándar (DSM) mostró también una correlación estadísticamente significativa con el tiempo desde el primer brote de esclerosis múltiple y la desviación media mostró correlación significativa con la agudeza visual. Estos datos, tomados en su conjunto, nos indican que aunque la campimetría visual Humphrey sea una técnica poco sensible para detectar defectos leves, sí se altera conforme disminuye la agudeza visual y aumenta la EDSS, es decir, conforme aumenta la discapacidad.

3 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA OPTICA (OCT).

En los últimos años se han publicado numerosos artículos evaluando los cambios que ocurren en la la capa de fibras nerviosas de la retina en la esclerosis múltiple mediante análisis con la técnica de la tomografía óptica computerizada. Así, *Parisi et al* en 1999 evaluaron la relación entre los daños detectables con la tomografía de coherencia óptica frente a los hallazgos con potenciales evocados visuales convencionales y electroretinografía en catorce pacientes con esclerosis múltiple que hubiesen sufrido un episodio de neuritis óptica de al menos doce meses de evolución con recuperación

completa de agudeza visual y los compararon con controles, demostrando una disminución significativa del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en los pacientes con neuritis óptica, con respecto al grupo control.¹⁷⁶ Por otro lado, *Tripp et al*, demostraron una disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en veinticinco pacientes con disminución de agudeza visual tras haber sufrido un brote de neuritis óptica al menos un año después de la fase aguda. La reducción del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina resultó predictiva de peor agudeza visual, desviación media en la campimetría y visión cromática.²²⁴ *Costello et al*, realizaron un estudio prospectivo en pacientes con neuritis óptica. Realizaron medidas con la tomografía de coherencia óptica en fase aguda y cada tres meses a lo largo de un año. Demostraron adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina más marcado entre el tercer y sexto mes (85%), sólo el 4% tenía un grosor disminuido después de los seis meses en este estudio.²²⁹ *Sergot et al*, describieron que existía todavía una reducción del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina seis meses después de haber padecido una neuritis óptica, a pesar de haber recuperado por completo la visión.²³¹ *Fisher et al*, observaron adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina en al 74% de los pacientes con neuritis óptica no aguda; el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina era significativamente menor en los ojos afectados comparados con los ojos no afectados. El grado de adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina se relacionaba con una disminución de la función visual y con la EDSS.²²⁸ Otros estudios, asimismo, han relacionado el grado de adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina con el daño axonal medido mediante resonancia magnética craneal.⁸¹

En nuestro estudio, se objetivó una disminución significativa del grosor total de la Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), en cada uno de los cuadrantes (Temporal, nasal superior e inferior) y en el volumen macular total en los ojos afectados de neuritis óptica respecto los ojos no afectados y de los controles. Estos resultados apoyan otros estudios anteriores donde también se objetivó adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina en fase post-aguda de la neuritis óptica. Al igual que en el estudio de *Sergot et al*,²³¹ esta reducción de la capa de fibras nerviosas de la retina no se correlacionó con la agudeza visual, ya que existía un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina a pesar de que la mayoría habían recuperado la agudeza visual. El único de los parámetros de la tomografía de coherencia óptica que se correlacionó de forma estadísticamente significativa con la agudeza visual fue el volumen macular, una variable a tener en cuenta para la utilización de la OCT en el seguimiento clínico de estos pacientes.

La diferencia de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina fue también estadísticamente significativa para la comparación entre ojos afectados de neuritis óptica versus ojos controles y entre ojos no afectados versus ojos controles. Sin embargo, no se objetivó diferencia significativa al comparar el grupo de ojos afectados de neuritis óptica versus ojos no afectados, resultado similar al observado en el estudio de *Sepulcre et al*. Estos datos indican una disminución significativa del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en los ojos no afectados atribuibles a una degeneración neuronal de las células ganglionares de la retina subclínica.

En este sentido, son varios los estudios que utilizando la técnica de tomografía de coherencia óptica han demostrado que también existe un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina en ojos no afectados de neuritis óptica clínica de pacientes con esclerosis múltiple :

1. Pro et al, demostraron adelgazamiento en la capa de fibras nerviosas de la retina en los ojos afectados de neuritis óptica y en los no afectados, aunque las diferencias a partir del cuarto mes sólo fueron significativas para el cuadrante temporal de la retina.²¹⁴

2. *Sepulcre et al*, hallaron una disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple con/sin neuritis óptica comparado con los controles sanos, en todos los cuadrantes excepto el nasal, por lo que demuestran el daño axonal subclínico. Sin embargo, no encontraron diferencia significativa entre ojos afectados y no afectados, al igual que otros estudios previos, lo que indica que también existe daño axonal del nervio óptico en los ojos no afectados.²³² En los pacientes con una EDSS más elevada, el cuadrante más afectado era el temporal y se relacionaba con el número de brotes de esclerosis múltiple.
3. *Henderson et al*, demostraron en un estudio disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y del volumen macular, en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva sin que hubieran padecido neuritis óptica, lo que también demuestra un daño axonal subclínico en la evolución de la esclerosis múltiple, detectable por esta técnica.²³⁴
4. *Naismith et al*, realizaron también un estudio con pacientes con esclerosis múltiple y neuritis óptica. Demostraron reducción del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina también en ojos no afectados, aunque no pudieron relacionar el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina con la discapacidad, la agudeza visual ni el tiempo de progresión de la enfermedad. Se comparó con los potenciales evocados visuales convencionales y éstos tenían mayor sensibilidad a la hora de detectar neuritis óptica clínica y subclínica, por lo que se defiende que la tomografía de coherencia óptica sigue siendo una prueba diagnóstica de apoyo a los potenciales evocados visuales convencionales.²⁴⁰

Los resultados obtenidos en nuestro estudio tras comparar el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina entre ojos no afectados versus ojos controles son similares también a los descritos en la literatura. Así, existe diferencia significativa entre el grosor total de la capa de fibras nerviosas de la retina, entre cada uno de los cuadrantes y entre el volumen macular total, entre los ojos no afectados y los ojos controles.

Estos resultados apoyan la hipótesis de que existe daño axonal residual en los pacientes con esclerosis múltiple en la fase post-aguda de neuritis óptica y daño axonal subclínico en los ojos que no han padecido neuritis óptica (ojos no afectados). En el caso de nuestro estudio, la agudeza visual sí se relacionó con volumen macular.

En el estudio realizado a los seis meses, no se objetivaron diferencias significativas en la mayoría de las variables de la tomografía de coherencia óptica tanto en los ojos afectados de neuritis óptica como los ojos no afectados cuando se compararon con su valor basal. Solamente se demostró diferencia significativa a los seis meses en el espesor temporal de la capa de fibras nerviosas de la retina, cuando se realizó la comparación entre ojos afectados y ojos no afectados, estando más disminuido en los primeros. Este resultado es similar al publicado por *Pro et al*, quienes describieron que el sector temporal es el sector más afectado tras una neuritis óptica en fase no aguda, ya que fue el único sector en el que estos autores demostraron disminución del grosor cuatro meses después de haber padecido una neuritis óptica clínica.²¹⁴

La práctica ausencia de modificaciones en el grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina en seis meses de seguimiento, podría ser debido al pequeño número muestral ó que quizá sea necesario más de seis meses de seguimiento para poder demostrar cambios en la evolución de la esclerosis múltiple en la mayoría de las variables de la tomografía de coherencia óptica, salvo la variable de espesor temporal, que sigue siendo la variable más sensible y rápida de la tomografía de coherencia óptica para reflejar la degeneración axonal de la capa de fibras nerviosas de la retina en la neuritis óptica.

3.1 Comparación de las variables de la tomografía de coherencia óptica con variables clínicas

Algunos de los valores de la tomografía de coherencia óptica como el espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina, el espesor temporal y el espesor foveal se correlacionaron con la discapacidad media mediante la escala EDSS.

En este sentido, Sepulcre *et al*²³² también hallaron correlación entre el sector temporal de la capa de fibras nerviosas de la retina y la EDSS, pero no con el resto de cuadrantes de la capa de fibras nerviosas de la retina, ni el espesor global, ni de las variables maculares. Fisher *et al*,²²⁸ también comprobaron que el grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina disminuye a medida que empeora el estado neurológico del paciente medido mediante la EDSS.

En base a los resultados de nuestro estudio y los previos, podemos postular que esta medida del espesor temporal de la capa de fibras nerviosas de la retina podría servir como prueba objetiva para medir la discapacidad y la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en nuestro estudio no hallamos correlación entre los valores de la tomografía de coherencia óptica y el número de episodios de neuritis óptica, como en otros estudios²³². Por el contrario, sí hallamos correlación entre el grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina, el cuadrante nasal y el cuadrante superior con el tiempo desde el primer brote de esclerosis múltiple. Éste último dato también nos indicaría que la tomografía de coherencia óptica podría servir como marcador del tiempo de evolución de la enfermedad.

El Volumen macular mostró correlación significativa con la agudeza visual, ya que razonablemente la visión se afecta más cuanto más afectación macular existe, aunque este dato no ha sido descrito en estudios previos.

3.2 Comparación de las variables de la tomografía de coherencia óptica con la campimetría visual

El grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina se relaciona con los principales parámetros de la campimetría visual, de acuerdo con lo descrito en estudios previos.^{206, 210, 211} El grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina está disminuido de forma significativa en todos los casos afectados y no afectados con respecto de los controles. Sin embargo, la campimetría visual sólo está alterada en el 54% de los ojos afectados y en el 21,1% de los ojos no afectados. Este dato indicaría una mayor sensibilidad de la tomografía de coherencia óptica con respecto a la campimetría visual para detectar alteraciones en el nervio óptico, siendo una prueba más objetiva, no influida por factores psicofísicos (no se altera con el cansancio, refracción ocular ni con el efecto aprendizaje).

Nuestros datos nos sugieren que la técnica de la tomografía de coherencia óptica es útil en la clínica para el estudio de patología degenerativa de las células ganglionares de la retina y sus axones, incluso el daño subclínico en pacientes con la esclerosis múltiple y puede ser útil como método diagnóstico para medir el daño axonal desde el diagnóstico inicial y como marcador pronóstico. Además, la tomografía de coherencia óptica es una prueba más rápida, objetiva y está menos expuesta a la fatiga del paciente que la prueba "gold estándar" en la clínica que es la campimetría visual.

Sin embargo, la tomografía de coherencia óptica nos aporta datos únicamente estructurales del daño axonal, ya que los axones de la capa de fibras nerviosas de la retina, que es lo que esencialmente estamos midiendo, no están mielinizados, necesitando de otros estudios, como los potenciales evocados visuales, que nos indiquen el estado funcional de toda la extensión del nervio óptico, mediante el estudio conjunto de la desmielinización y del daño axonal.

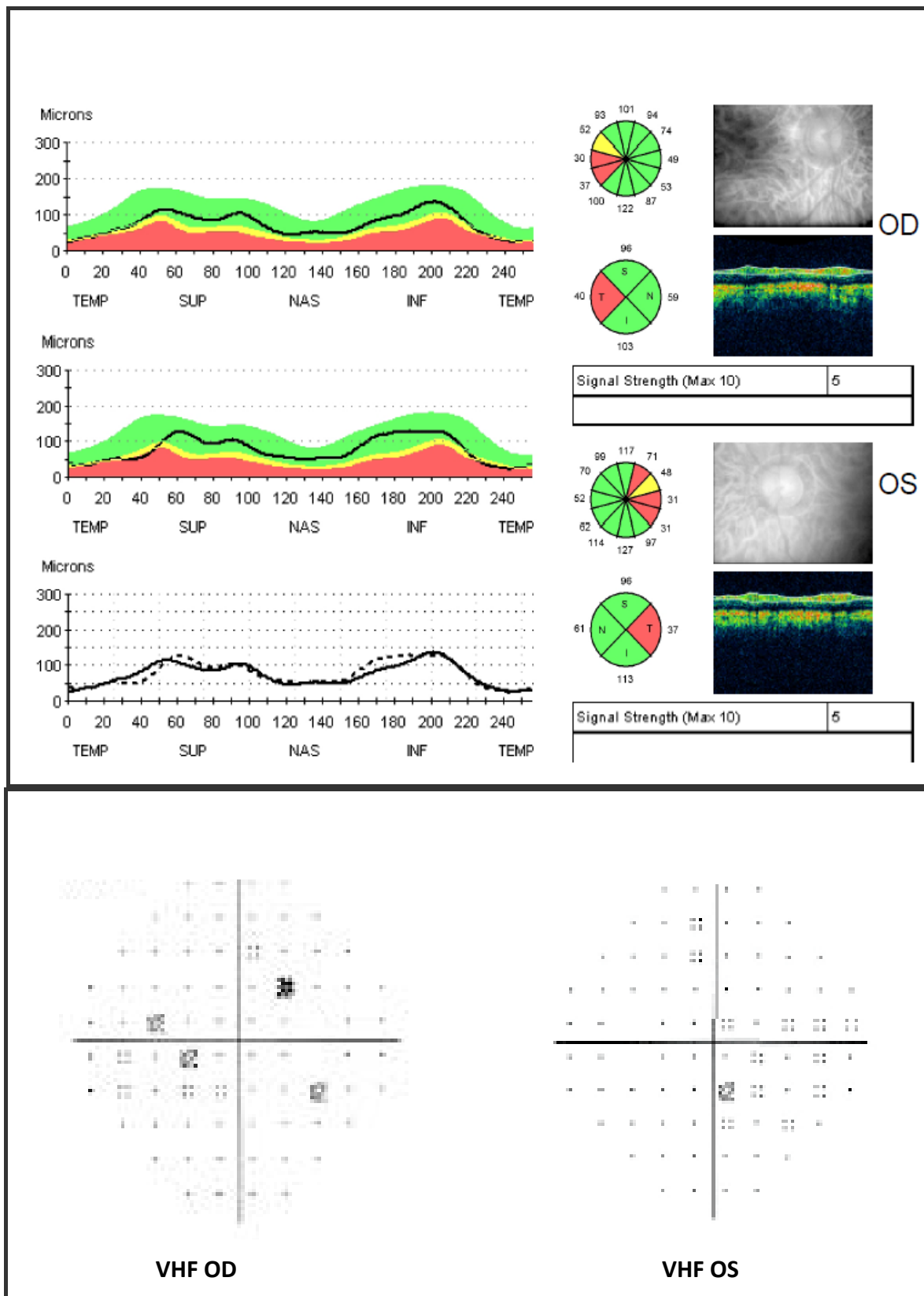


Fig.117 Ejemplo de paciente con NO Bilateral, con CV normales y adelgazamiento de la CFNR en ambos cuadrantes temporales.

4 POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES (PEVmf).

Esta técnica, descrita por *Sutter et al* en 1991, basada esencialmente en la técnica desarrollada para la electrorretinografía multifocal, permite el registro simultáneo de potenciales evocados en múltiples sectores del campo visual.¹²¹ Los potenciales evocados visuales multifocales permiten un estudio topográfico de la vía visual con la medida de la amplitud y latencia de respuestas en un campo de 24º, lo que permite identificar defectos focales del nervio óptico con una elevada sensibilidad y especificidad.^{159, 160} Inicialmente, los potenciales evocados visuales multifocales se utilizaron para el estudio del glaucoma, aunque en los últimos años se han utilizado para el estudio de las neuritis ópticas desmielinizantes y otras neuropatías.¹⁵⁸

En los últimos años, se han publicado diversos estudios comparando los potenciales evocados visuales convencionales (PEVc) y los potenciales evocados visuales multifocales (PEVmf) en pacientes con neuritis óptica. Todos ellos apuntan a una sensibilidad superior de los potenciales evocados visuales multifocales con respecto de los PEV convencionales, siendo los potenciales evocados visuales multifocales especialmente adecuados para detectar defectos focales y daño subclínico del nervio óptico no detectables mediante otras técnicas diagnósticas estructurales o funcionales.^{29, 152, 156, 157}

En los últimos años, son diversos los estudios que se han realizado con los potenciales evocados visuales multifocales en pacientes con neuritis óptica y esclerosis múltiple. Así, por ejemplo, *Fraser et al*, *Pakrou et al*, y *Laron et al*, detectaron alteración en los potenciales evocados visuales multifocales en 97,3% , en el 96% y en el 91% respectivamente, de los ojos de pacientes con esclerosis múltiple que habían padecido neuritis óptica .^{160, 163, 164} *Laron et al* han publicado una sensibilidad de la técnica del 91% y una especificidad del 95% en pacientes con esclerosis múltiple y neuritis óptica.¹⁶⁴ Estos estudios sugieren, en conjunto, que los potenciales evocados visuales multifocales son una técnica con una alta sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones en la vía visual en pacientes con esclerosis múltiple y neuritis óptica, e incluso sirven para detectar lesiones subclínicas y defectos focales y se postula como

una técnica potencialmente útil para monitorizar la recuperación y la progresión de la enfermedad en la clínica.

Asimismo, algunos de estos estudios han demostrado alteración de los potenciales evocados visuales multifocales en los ojos de pacientes con esclerosis múltiple no afectados de neuritis óptica. *Laron et al*,¹⁶⁴ identificaron alteraciones en los potenciales evocados visuales multifocales en el 25% de los ojos de pacientes con esclerosis múltiple no afectados de neuritis óptica, lo que confirma la capacidad de esta técnica diagnóstica para detectar lesiones subclínicas. Estos resultados son similares a los publicados por *Noval et al* para la tomografía de coherencia óptica.¹⁷² En nuestro estudio, hemos estudiado mediante los potenciales evocados visuales multifocales, pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple que habían padecido neuritis óptica en fase no aguda (pasados al menos seis meses del episodio de neuritis óptica). Así, hemos detectado defectos significativos en el análisis de las amplitudes monoculares de los potenciales evocados visuales multifocales de un 48,6% para los ojos afectados y un 42,1% para los ojos no afectados. En el caso del análisis de las amplitudes Interoculares, esta proporción de defectos significativo es del 54,1% para los ojos afectados y del 63,2% para los ojos no afectados. Al combinar ambos análisis (monocular e interocular) , se detectaron defectos de amplitud en un 77,9% de los ojos afectados y en un 73,7% de los ojos no afectados. Al realizar el estudio comparativo entre todos los grupos, existen diferencias significativas al comparar cada una de estas variables entre *ojos afectados versus ojos controles* y entre ojos no afectados versus ojos controles. Sin embargo, no existen diferencias significativas en los defectos de la amplitud de los potenciales evocados visuales multifocales al comparar los ojos afectados versus ojos no afectados. Hay que tener en cuenta que este estudio se realizó en neuritis óptica en fase no aguda, cuando la resolución de la inflamación, la redistribución de los canales de sodio axolemales para reinstaurar la conducción nerviosa en axones desmielinizados descrita por *Compston et al*²⁵⁸ y la remielinización descrita por *Brusa et al*,²⁴⁴ ya se ha producido.

Destaca la elevada proporción de alteración en los análisis de amplitud monocular e interocular en el grupo de los ojos no afectados, lo que indica que los potenciales evocados visuales multifocales son capaces de detectar el daño axonal subclínico de la esclerosis múltiple existente también en el nervio óptico de pacientes con esclerosis múltiple que no han padecido evidencia de una neuritis óptica clínica. Este resultado también lo apoya el hecho de que no exista diferencia significativa al comparar ojos afectados con ojos no afectados, ya que existe una elevada proporción de ojos no afectados de neuritis óptica clínica alterados.

En el análisis de las latencias monoculares (media sectores) hemos detectado alargamientos significativos tanto en los ojos afectados como en los no afectados. Sin embargo, los defectos son más pronunciados ($p < 0,034$) en los ojos afectados ($9,6 \pm 2,96$ mseg) que en los no afectados ($3,79 \pm 2,30$ mseg). El análisis de latencia monocular detectó cambios significativos en el 51.4% de los ojos afectados y en un 31.6% de los ojos no afectados, proporción superior al 25% detectado por *Laron et al.*²⁴⁷ Sin embargo, en nuestro grupo no hemos detectado diferencias significativas al comparar el grupo de ojos afectados versus ojos no afectados. Estos resultados demuestran que los potenciales evocados visuales multifocales son también capaces de detectar desmielinización en el nervio óptico de pacientes con esclerosis múltiple que no han sufrido neuritis óptica clínica. En el análisis de latencias Interoculares, no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ojos afectados versus ojos no afectados y entre el grupo de ojos no afectados versus ojos controles, esencialmente debido a que estamos ante una afectación bilateral y este tipo de análisis interocular de las latencias de los potenciales evocados visual multifocales no es suficientemente sensible en estos casos. Asimismo, sí existían diferencias significativas en la afectación de la latencia Interocular en los ojos afectados respecto los ojos controles.

Estos resultados, en conjunto, muestran una sensibilidad algo inferior a los descritos por *Fraser et al*, *Pakrou et al* y *Laron et al*,^{160, 163, 164} si bien, estos estudios se realizaron con neuritis óptica en fase aguda, por lo que los resultados varían, ya que todavía existe inflamación²⁵⁸ y no se ha producido la remielinización descrita por *Brusa et al*.²⁴⁴

Nuestros resultados han demostrado que los valores de las amplitudes (análisis interocular y monocular) están correlacionados de forma estadísticamente significativa con la escala de discapacidad EDSS y con la agudeza visual. Estos datos nos indicarían que la medida de la amplitud de los potenciales evocados visuales multifocales puede servirnos de marcador del daño axonal y por tanto de la discapacidad, siendo útil para el seguimiento y eficacia del tratamiento. El análisis monocular de la amplitud también mostró correlación con el tiempo desde el primer brote de esclerosis múltiple.

Al comparar los análisis monocular e interocular de las latencias con las variables clínicas, sólo obtuvimos correlación estadísticamente significativa con el número de neuritis ópticas. Por lo tanto, el análisis de las latencias no sería un buen indicador de la discapacidad, aunque como se ha demostrado previamente, es una medida sensible y representa el estado funcional de la conducción del nervio óptico, no medible con la tomografía de coherencia óptica que únicamente cuantifica las células de la capa de fibras nerviosas de la retina que no están mielinizadas.

Kistorner et al,²⁴⁶ confirmaron, al igual que otros estudios, que existe disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en el estado post-agudo de la neuritis óptica. El mayor adelgazamiento se observó en el sector temporal, al igual que estudios previos.²³² También se objetivó reducción de la amplitud de los potenciales evocados visuales multifocales en los ojos con neuritis óptica en todas las áreas del campo visual, aunque la mayor reducción se observó en la parte nasal que se corresponde con el sector temporal de la tomografía de coherencia óptica.²⁴⁶ Este estudio objetivó una mayor afectación espacial de la amplitud de los potenciales evocados visuales multifocales que el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina. Estos datos podrían estar explicados esencialmente por dos razones:

- Mayor sensibilidad de los potenciales evocados visuales multifocales para detectar la pérdida axonal comparado con la tomografía de coherencia óptica.
- Los potenciales evocados visuales multifocales registran también el proceso inflamatorio de toda la vía visual que puede ser subclínica. Esto justificaría la reducción de la amplitud de los potenciales evocados visuales multifocales debido al bloqueo en algunas fibras no correspondientes a la capa de fibras nerviosas de la retina, por lo tanto no identificada por la tomografía de coherencia óptica.

Al igual que en nuestro estudio, *Klistorner et al* demostraron una significativa correlación topográfica entre el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y los valores de la amplitud de los potenciales evocados visuales multifocales en los ojos con neuritis óptica, así como con una mayor sensibilidad para la detección espacial de defectos en el campo visual. *Laron et al*, en un estudio reciente, compararon los resultados del estudio de la campimetría visual, los potenciales evocados visuales multifocales y la tomografía de coherencia óptica en cuarenta y siete pacientes con esclerosis múltiple y neuritis óptica. En este estudio demostraron una mayor sensibilidad de los potenciales evocados visuales multifocales (89%) para detectar alteraciones en los ojos con neuritis óptica con respecto a la tomografía de coherencia óptica (62%) y de la campimetría visual (72%). Asimismo, los potenciales evocados visuales multifocales también fueron superiores para detectar el daño subclínico en ojos sin antecedentes de neuritis óptica clínica.²⁴⁷ *Klistorner et al*, han publicado recientemente otro estudio en veinticinco pacientes con neuritis óptica y esclerosis múltiple a los que se les estudió mediante la tomografía de coherencia óptica y los potenciales evocados visuales multifocales en fase aguda y después a los seis y doce meses. En este sentido, se observó que las latencias de los potenciales evocados visuales multifocales mejoraron tanto a los seis como a los doce meses de seguimiento, aunque la capa de fibras nerviosas de la retina seguía adelgazada. La explicación a este fenómeno, también detectado por nosotros, podría estar relacionada con el proceso de remielinización que comienza ya desde fases iniciales y a la reorganización funcional del córtex occipital que hace que disminuya la latencia de

los potenciales evocados visuales incluso en casos en los que existe atrofia óptica y la capa de fibras nerviosas de la retina está muy adelgazada.²⁴⁸

En nuestro estudio, hemos obtenido una correlación estadísticamente significativa entre el grosor medio de la la capa de fibras nerviosas de la retina, el espesor temporal y la amplitud de los potenciales evocados visuales multifocales (análisis monocular e interocular). Estos valores de los potenciales evocados visuales multifocales en estadios no agudos reflejan esencialmente el daño axonal, que como hemos descrito anteriormente, se ha detectado en una elevada proporción tanto en los ojos afectados como en los ojos no afectados con ambas pruebas.

A los seis meses y al repetir los potenciales evocados visuales multifocales, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de las amplitudes ni de las latencias en los ojos afectados ni en los ojos no afectados con respecto a los resultados de los potenciales evocados visuales multifocales basales. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de afectación entre los grupos de ojos afectados y el grupo de ojos no afectados, como en el estudio inicial. Estos resultados a los seis meses demuestran una buena reproducibilidad de los potenciales evocados visuales multifocales. Esto podría ser debido al pequeño número muestral o que quizá sean necesarios más de seis meses de seguimiento para poder demostrar cambios significativos en el estudio funcional del nervio óptico mediante los potenciales evocados visuales multifocales, ya que la evolución de la esclerosis múltiple es desconocida y variable entre los pacientes.

Por lo tanto, en base a los resultados de nuestro estudio, podemos concluir que los potenciales evocados visuales multifocales son una técnica sensible, objetiva y reproducible para el estudio funcional del nervio óptico en toda su trayectoria, desde la capa de fibras nerviosas de la retina hasta el córtex visual occipital. Debido a su capacidad de estudiar el nervio óptico en toda su extensión y a su capacidad de análisis del daño axonal (medida de las amplitudes) y del daño desmielinizante (medida de las latencias), los resultados muestran mayor sensibilidad que las técnicas utilizadas hasta el momento actual, como son la campimetría visual (gold estándar) y la tomografía de coherencia óptica. Asimismo, estudios previos han demostrado ya una sensibilidad mucho mayor que los potenciales evocados visuales convencionales.

Los resultados obtenidos de los potenciales evocados visuales multifocales se correlacionan con las variables clínicas como la EDSS y la agudeza visual, por lo que esta técnica podría utilizarse para el seguimiento de la evolución de la enfermedad y evaluar la respuesta a tratamientos. Es muy importante la capacidad de detección del daño axonal subclínico, lo que nos aporta más información para realizar el diagnóstico precoz, pronóstico y el desarrollo de nuevos tratamientos en una patología tan heterogénea como es la esclerosis múltiple. El proceso de reparación que ocurre en la esclerosis múltiple y que se ha demostrado que existe desde fases iniciales, consiste en la remielinización, pero ésta nunca llega a reestablecer una conducción nerviosa eficaz como la inicial.

Gracias a estos fenómenos, las secuelas funcionales son leves, sin embargo no excluyen la presencia de daño axonal residual, tal y como ha quedado demostrado con nuestro estudio y los estudios previos.

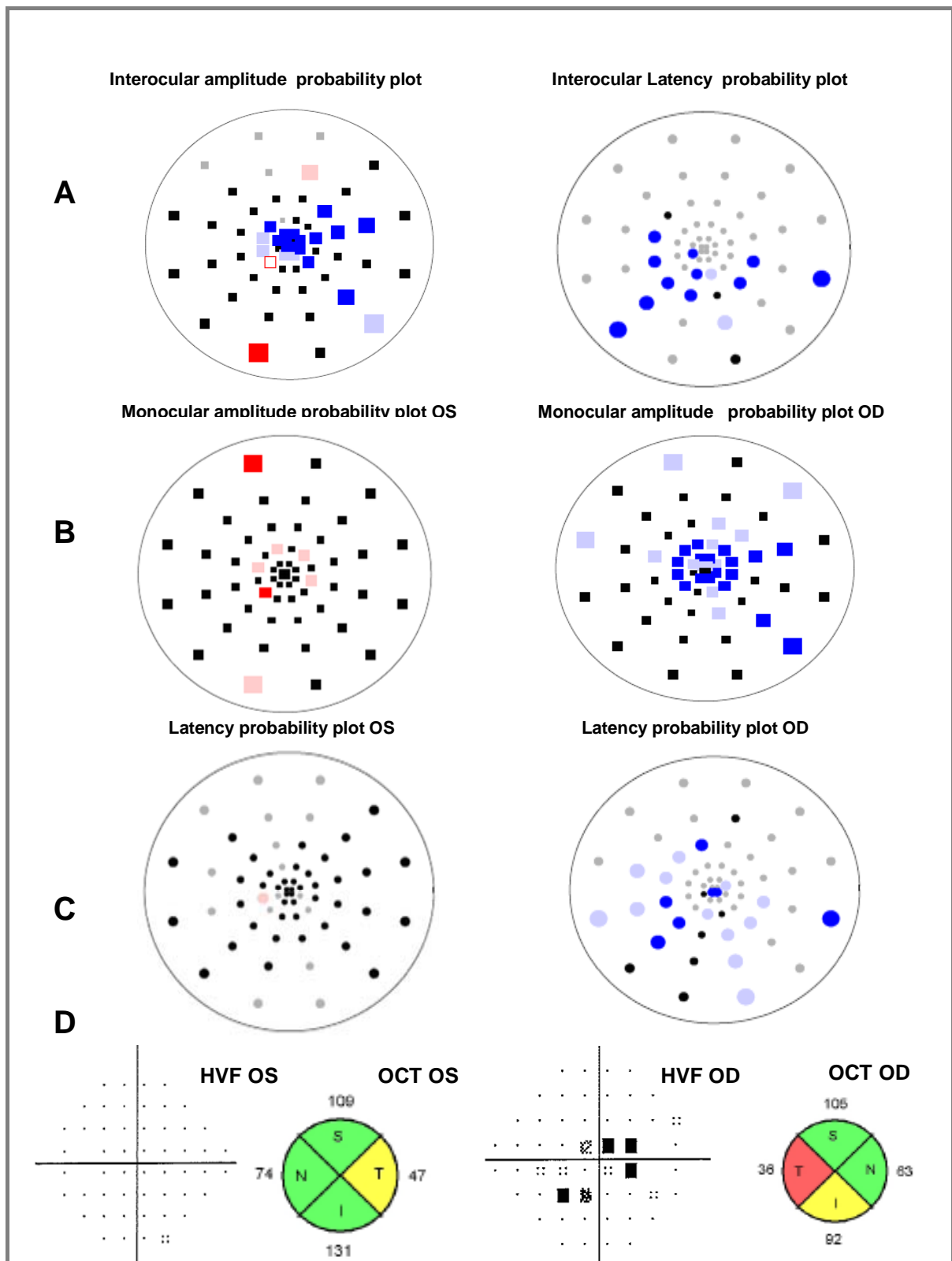


Fig. 118. Ejemplo de paciente con NO Derecha, con alteración en el CV, en la OCT y en el PEVmf. **A)** Análisis interocular de amplitudes y latencias (ambos alterados en OD); **B)** Análisis monocular de amplitudes en ambos ojos, alterado en OD; **C)** Análisis monocular de latencias en ambos ojos alterado en OD.; **D)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) alterado en OD, y gráfica del espesor de la CFNR en la OCT por cuadrantes, alterado en OD.

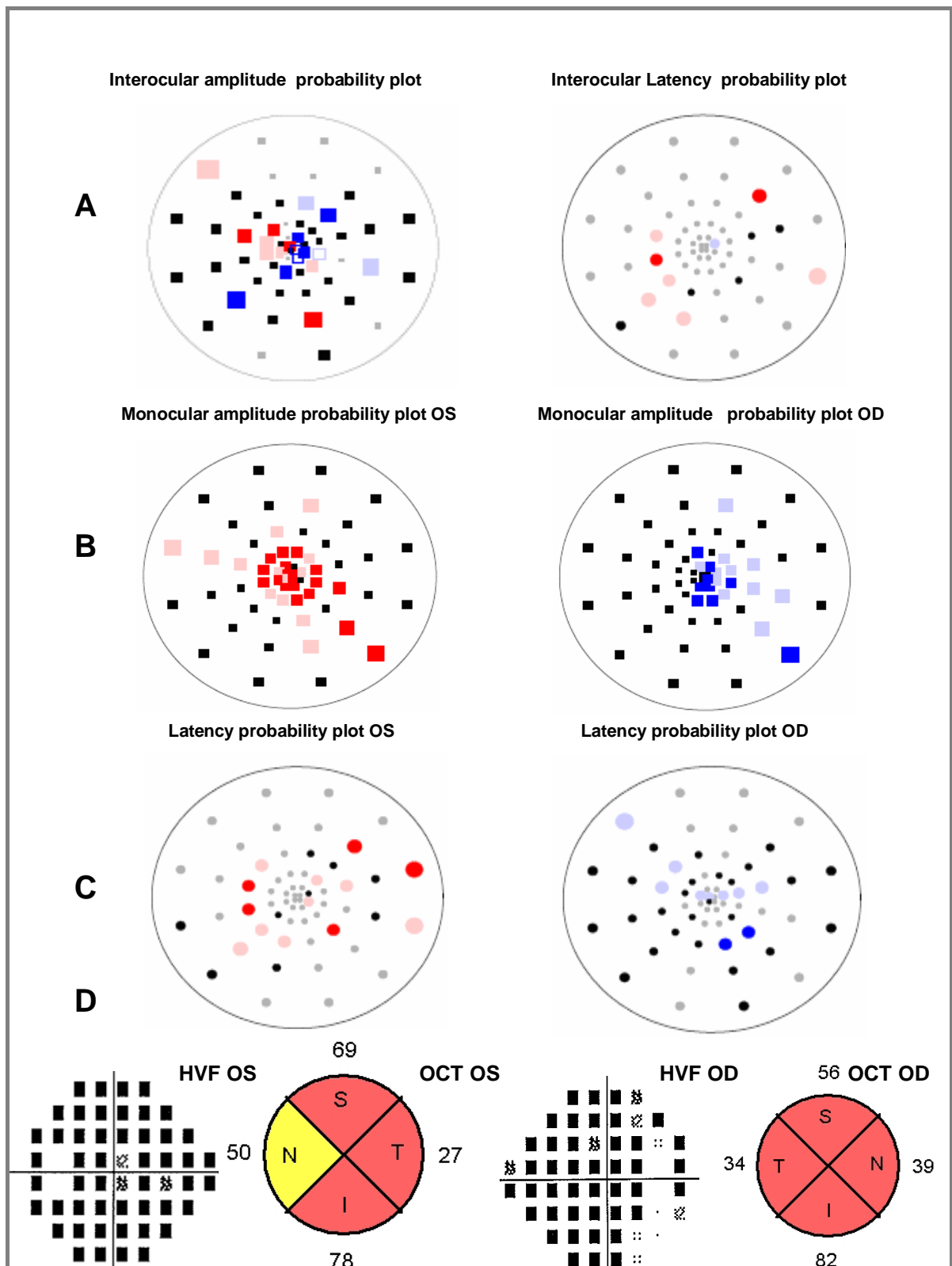


Fig. 119. Ejemplo de paciente con NO Bilateral y afectación de CV, OCT y PEV en ambos ojos.

A) Análisis interocular de amplitudes y latencias (alterada amplitud en ambos ojos); **B)** Análisis monocular de amplitudes alterado en ambos ojos; **C)** Análisis monocular de latencias alterado en ambos ojos, **D)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) alterado en ambos ojos, y gráfica del espesor de la CFNR en la OCT por cuadrantes, alterado en ambos ojos.

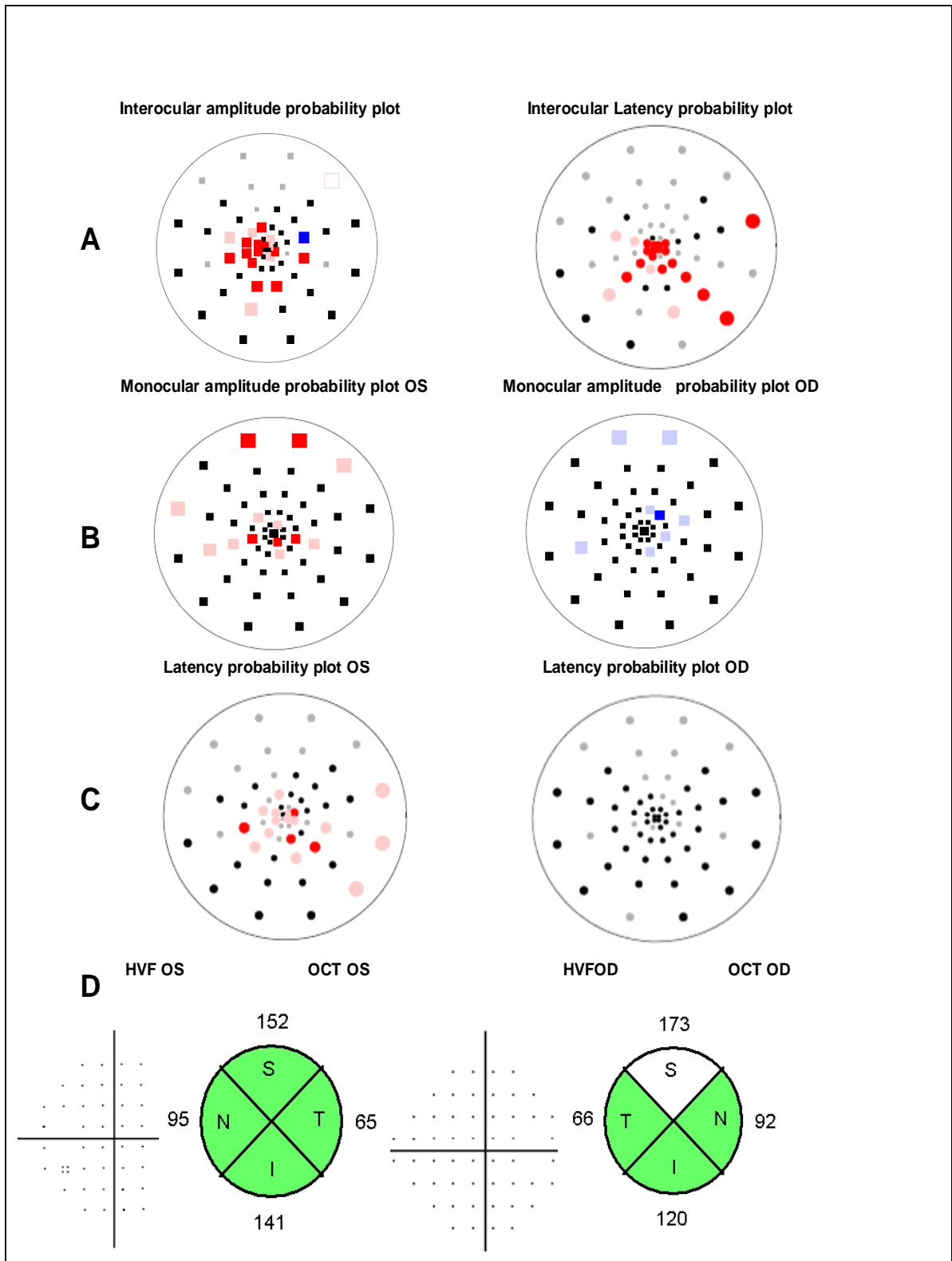


Fig. 120. Ejemplo de paciente con NO en Olzdo. resuelta, con AV, CV y OCT normales.

El PEVmf muestra defecto central en OI para amplitudes y latencias .

A) Análisis interocular de amplitudes y latencias (ambos alterados en OI); **B)** Análisis monocular de amplitudes en ambos ojos, alterado en OI; **C)** Análisis monocular de latencias en ambos ojos alterado en OI.; **D)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) normales y gráfica del espesor de la CFNR en la OCT por cuadrantes normales.

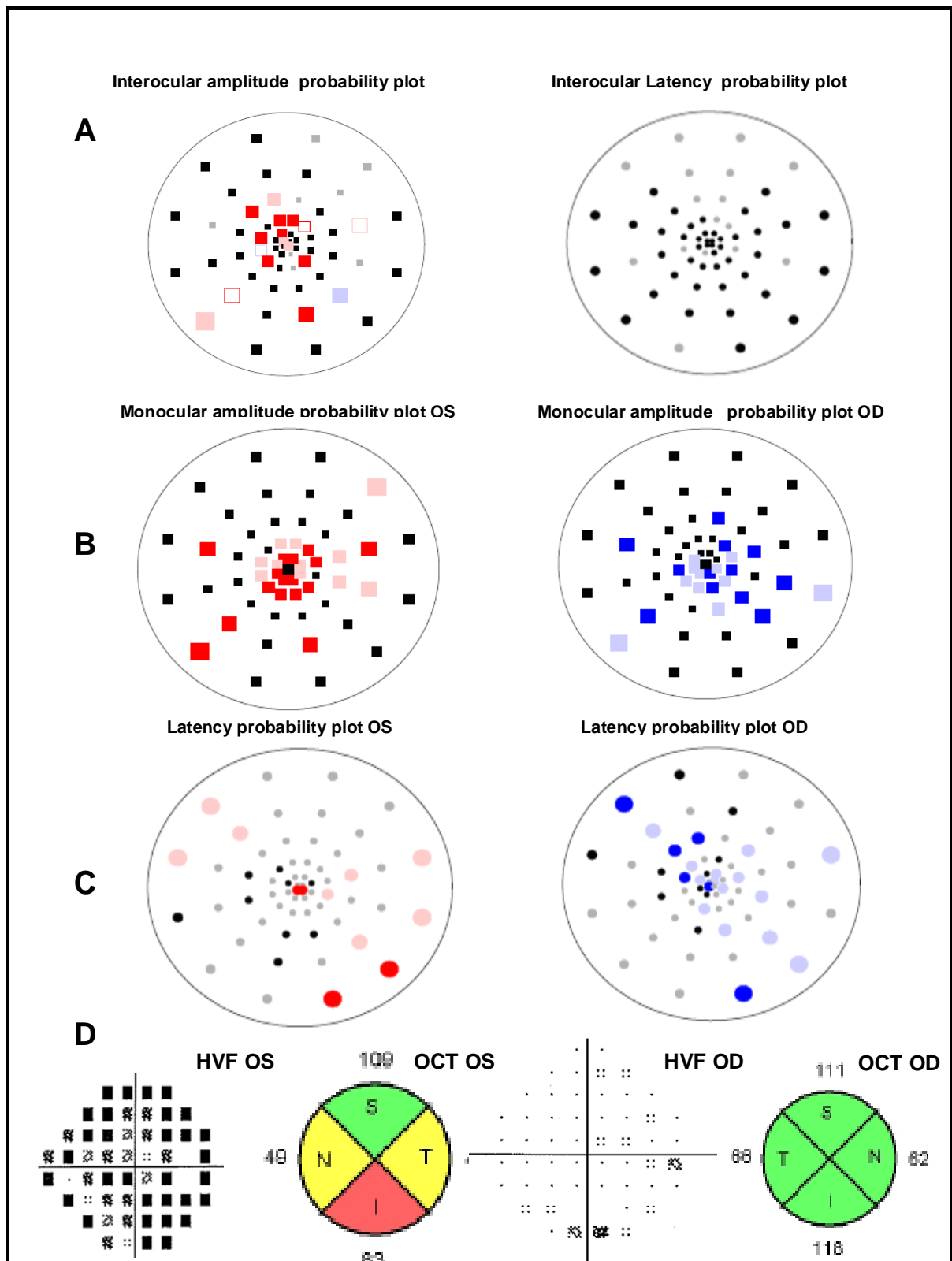


Fig. 121. Ejemplo de paciente con NO izquierda, con afectación del CV, OCT y PEVmf en ojo izdo. El PEVmf detecta además daño subclínico desmielinizante y axonal en OD (ojo no afecto).

- A) Análisis interocular de amplitudes y latencias (amplitud alterada en OI);
- B) Análisis monocular de amplitudes alterado en ambos ojos;
- C) Análisis monocular de latencias alterado en ambos ojos;
- D) Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) alterado en OI y gráfica del espesor de la CFNR en la OCT por cuadrantes alterada en ojo izdo.

CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, la agudeza visual se ha correlacionado de forma estadísticamente significativa con la amplitud de los potenciales evocados visuales multifocales y con el volumen macular medido mediante la tomografía de coherencia óptica. Asimismo, la discapacidad, medida por la escala EDSS, se correlacionó significativamente con la desviación media de la campimetría visual, con el espesor total, temporal y foveal de la tomografía de coherencia óptica y con las amplitudes de los potenciales evocados visuales multifocales. Otra variable clínica como el tiempo desde el primer brote de esclerosis múltiple se correlacionó de forma significativa con el espesor total de la capa de fibras nerviosas de la retina y con la amplitud de los potenciales evocados visuales multifocales. Finalmente, el número de episodios de neuritis óptica se correlacionó de forma estadísticamente significativa con las latencias de los potenciales evocados visuales multifocales. Estos datos nos sugieren que la agudeza visual, el tiempo desde el primer brote de esclerosis múltiple, el número de brotes de esclerosis múltiple, el número de neuritis óptica y la discapacidad medida por la escala de discapacidad EDSS, son variables que pueden servirnos en la clínica como potenciales indicadores de severidad de la afectación de la degeneración neuronal de la vía visual y de la patología de base.
2. Todos los parámetros de la campimetría visual (desviación media, desviación estándar de la media y el test de hemicampo para glaucoma) se correlacionaron de forma significativa con la escala de discapacidad EDSS. Asimismo, la desviación media de la campimetría se correlacionó de forma estadísticamente significativa con la Agudeza Visual. La desviación media y el test de hemicampo para glaucoma de la campimetría visual se correlacionan de forma estadísticamente significativa con el espesor global, espesor temporal, espesor foveal y volumen macular de la capa de fibras nerviosas de la retina.

3. Hemos descrito una disminución estadísticamente significativa del espesor de la capa fibra nerviosa de la retina global, en cada uno de sus cuadrantes y en el volumen macular tanto en los ojos afectados de neuritis óptica como en los no afectados en nuestro estudio con la tomografía de coherencia óptica. Esta es una técnica diagnóstica que en la clínica hoy en día nos puede ser especialmente útil, por su rapidez y facilidad de uso, para estimar en fases no agudas el grado de severidad de la afectación del nervio óptico en pacientes con esclerosis múltiple.
4. Hemos descrito una correlación estadísticamente significativa de la disminución del grosor de la la capa fibra nerviosa de la retina total, del cuadrante temporal de la retina, el espesor foveal y el volumen macular de la tomografía de coherencia óptica con la escala de discapacidad EDSS. Asimismo, el espesor total, nasal, temporal y superior de la capa fibra nerviosa de la retina también se ha correlacionado de forma estadísticamente significativa con el tiempo transcurrido desde el primer brote. Así, en su conjunto, estas variables de la tomografía de coherencia óptica pueden servirnos como marcador objetivo y estructural del daño axonal y de la evolución de la enfermedad, siendo el espesor temporal la variable más sensible de la Tomografía, de acuerdo a lo descrito previamente en la literatura científica.
5. Los resultados de nuestro estudio en la evaluación de los potenciales evocados visuales multifocales nos sugieren que pueden ser una herramienta especialmente útil en la clínica para el diagnóstico precoz y monitorización objetiva de las anomalías del nervio óptico en la esclerosis múltiple. En este sentido, en los ojos con antecedentes de neuritis óptica hemos demostrado una alteración significativa en las amplitudes en un setenta y siete por ciento y cambios significativos en las latencias en un cincuenta y uno por ciento. Asimismo, un setenta y tres por ciento de los ojos sin antecedentes de neuritis óptica presentaron alteraciones significativas en las amplitudes y un treinta y uno por ciento en las latencias, indicando la presencia de una significativa incidencia de neuropatía óptica subclínica. La aplicación combinada del análisis de probabilidad monocular e

interocular de las amplitudes y latencias en las señales de los potenciales evocados visuales multifocales mostró una mayor sensibilidad diagnóstica que el análisis de probabilidad monocular individual para la identificación de defectos de la vía visual.

6. Las amplitudes de los potenciales evocados visuales multifocales se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con las siguientes variables clínicas: el tiempo desde el primer brote de esclerosis múltiple, la agudeza visual y la escala de discapacidad EDSS. Asimismo, las latencias se correlacionaron significativamente con el número de episodios de neuritis ópticas. Por otro lado, las amplitudes de los potenciales evocados visuales multifocales se correlacionaron significativamente con el espesor global y temporal de la capa de fibras nerviosas de la retina y las latencias con el espesor temporal retiniano. Estos resultados, en su conjunto, nos indican que los potenciales evocados visuales multifocales pueden ser una herramienta especialmente útil en la clínica para estudiar el grado de lesión del nervio óptico de forma global, ya sea daño axonal y /o desmielinización, en pacientes con esclerosis múltiple, tanto si han sufrido neuritis óptica clínica como en los ojos asintomáticos. En estudios a más largo plazo, los potenciales evocados multifocales nos pueden servir como herramienta de diagnóstico precoz de la Esclerosis Múltiple y para detectar la evolución a formas más avanzadas de la esclerosis múltiple, cuando se supera el umbral de pérdida axonal.

ANEXO I

PATOGÉNESIS DE LAS LESIONES EN EM.

Históricamente, la EM se ha considerado una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central, con preservación de los axones, a pesar de que la existencia de daño axonal en la placa de EM ya fue descrito por Charcot en la descripción inicial de la esclerosis múltiple en 1868.^{260, 261}

Sin embargo, estudios recientes han hecho cambiar esta creencia.

El desarrollo de la tinción para la proteína precursora del amiloide (APP) y su aplicación como marcador de daño axonal agudo, ha permitido demostrar daño axonal en las lesiones agudas, lo que demuestra que la lesión axonal se produce en el desarrollo temprano de las lesiones de EM, asociado con la inflamación.²⁶²

Estudios posteriores confirman este hallazgo y demuestran que la sección axonal es ubicua y extensa en las lesiones desmielinizantes; más marcada en las lesiones inflamatorias agudas, pero también en menor importancia en lesiones crónicas inactivas.^{87, 263, 264} El daño axonal se ha objetivado desde fases iniciales de la enfermedad.²⁶³

La patogénesis del daño axonal permanece todavía en especulación. Se piensa que la degeneración axonal sería secundaria a la desmielinización por la acción de los mediadores de la inflamación y el ataque de los componentes que influyen en la respuesta inflamatoria,²⁶⁵ pero podría ser un daño primario.²⁶⁶

Bruce et al,²⁶⁸ demostraron que en las placas de EM tanto activas como crónicas, existe lesión axonal por objetivarse:

- Rotura de las terminaciones axonales.⁸⁷
- Depósito de proteína precursora de amiloide (APP) en ovoides axonales.²⁶²
- Incremento de neurofilamentos no fosforilados en axones desmielinizados y mielinizados.⁸⁷
- Degeneración walleriana en los axones mielinizados.⁸⁷

En la Resonancia Magnética por espectroscopia se ha objetivado disminución del ácido N-acetil aspártico (NAA), marcador específico neuronal y atrofia cerebral.^{269, 270}

Estas observaciones, indican que la lesión axonal puede iniciarse de forma muy temprana en el proceso de la EM y se relaciona con la inflamación y desmielinización. *Bruce et al*, defienden que es posible que los axones desmielinizados en las placas activas de EM puedan seccionarse por la acción de las citoquinas, enzimas proteolíticas, productos de la oxidación y radicales libres producidos por la activación de las células inmunológicas y gliales.²⁶⁸

Brück et al, defienden que la inflamación se inicia por infiltración masiva de células T estimuladas por un proceso autoinmune, que atacan la mielina y oligodendrocitos. Este proceso estimularía la fagocitosis por macrófagos y estimulación de la inmunidad humoral, con secreción de anticuerpos contra la mielina y destrucción de la mielina y el oligodendrocito por los macrófagos. Este proceso libera gran cantidad de citoquinas, anticuerpos, complemento y otras sustancias tóxicas como óxido nítrico, glutamato, metaloproteasa. La aparición de este proceso inflamatorio se relacionaría con las fases de actividad clínica.²⁷¹

La patogénesis de la lesión axonal se piensa que es también multifactorial, mediada por la inmunidad celular, humoral y los productos tóxicos liberados por la destrucción de la mielina.²⁷² Los macrófagos activados liberan óxido nítrico y glutamato. La exposición de los axones a elevada concentración de óxido nítrico produce degeneración walleriana y daño de la membrana axonal con su posterior ruptura.^{273,}
274

En estadios finales de EM, un 60% de los axones presentes en las placas escleróticas han desaparecido. *Bjartmar et al*, describieron degeneración axonal extensa en la médula cervical y troncoencéfalo de una paciente con EM Remitente-Recurrente de reciente comienzo, con una pérdida de un 22% de los axones en la médula cervical.¹³

La idea de que el daño axonal se desarrolla fuera del foco inflamatorio también está apoyado por un reciente estudio de *Barnet et al*, que objetivaron en autopsias de pacientes con EMRR inicial, extensos focos de apoptosis de oligodendrocitos y activación microglial en la sustancia blanca sin evidencia de actividad inflamatoria.²⁷⁵ El hallazgo de daño axonal agudo en ausencia de inflamación, sugiere que estos dos procesos sean independientes.

Se postula que la degeneración axonal es un proceso continuo en pacientes con EM. Se ha evidenciado transección axonal en ausencia de inflamación aguda en múltiples terminales axonales en placas crónicas activas de EM. Este concepto sería la causa de deterioro neurológico crónico progresivo en pacientes con EM sin evidencia de actividad en las RM, sin pleocitosis en el LCR y no respondedores a la terapia antiinflamatoria.⁸⁷

Por lo anteriormente descrito, podemos deducir que existen dos causas histopatológicas que producen discapacidad: la inflamación-desmielinización y la transección axonal.

- La inflamación-desmielinización es episódica y reversible por la resolución del edema e inflamación, la remielinización y la reorganización de los canales de sodio en los axones desmielinizados.²⁷⁶
- La transección axonal comienza desde el inicio de la enfermedad, pero sería clínicamente silente porque el sistema nervioso puede compensar funcionalmente una pérdida importante neuronal.^{277, 278}

Sin embargo, una vez se alcanza un límite de destrucción axonal, los pacientes inician un deterioro progresivo que se correspondería con la fase secundaria progresiva.²⁷⁹

Se acepta que la desmielinización contribuye a la discapacidad, aunque estudios recientes apoyan la posibilidad de que la destrucción axonal es la mayor causa de discapacidad irreversible en pacientes con EM y que marca la progresión y la gravedad de la enfermedad.^{87, 269, 280}

Por lo tanto, hoy día se acepta que el origen de las lesiones de la EM, son el resultado de una desmielinización focal y parcheada en el sistema nervioso central, con inflamación y daño axonal.²⁷¹

Por lo tanto, los esfuerzos del tratamiento se deben dirigir a evitar el daño axonal desde las primeras fases de la enfermedad.

Estudios histológicos y experimentales, han demostrado que la restauración de la mielina puede empezar inicialmente desde el episodio de desmielinización.^{18, 281}

La extensión de la remielinización es variable, pudiendo ser desde nula a completa.²⁸¹

La remielinización de las lesiones de la Esclerosis Múltiple tiene distintas funciones, como la reparación, la protección de los axones y la restauración de la velocidad de conducción.⁸⁷

Sin embargo, este proceso de reparación que consiste en la remielinización y que se ha demostrado que existe desde fases iniciales de la enfermedad, nunca llega a reestablecer una conducción nerviosa eficaz como la inicial.

Los principales cambios descritos que explican la recuperación de las funciones neurológicas tras un brote inflamatorio son la resolución de la inflamación, la redistribución de los canales de sodio axolemales para reinstaurar la conducción nerviosa en axones desmielinizados, la remielinización que habitualmente es incompleta y sólo parcialmente efectiva para restituir la conducción y la adaptación compensatoria del SNC.^{244, 258} Gracias a estos fenómenos, las secuelas funcionales son leves, sin embargo no excluyen la presencia de daño axonal residual, tal y como ha quedado demostrado con nuestro estudio y los estudios previos.

SUMMARY

1 INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system.¹ The etiology is unknown. Environmental,⁷ genetic⁶ and infectious⁸ factors have been proposed but none of them have been demonstrated to be the cause of the disease.

The diagnosis is made by McDonald Criteria by clinical, radiological (RM) and bioquimical markers.¹⁶ The course of the disease has a great variability, and can affect to the total central nervous system. The most common course of the disease is the relapsing-remitting form.²³ The disability is measured by the Expanded Disability Status Scale of EDSS Kurtke (EDSS).³⁴

Optic neuritis (ON) is an inflammatory optic neuropathy and is the presenting symptom of multiple sclerosis (MS) in around 20% of patients affected by MS.^{55, 56} ON occurs in more than 50% of patients with MS at some point during the disease course^{58, 59} In the Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) 38% of the patients who experienced an episode of ON developed MS within 10 years.¹¹⁵ After an acute attack of ON, visual acuity (VA) typically recover to near normal levels.⁶⁷

Optical coherence tomography (OCT) is a relatively recent optical imaging technique that measures cross-sectional retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness with high resolution and good reproducibility.^{83,175,176,186,191} Reduced retinal nervous fiber layer thickness (RNFL) has been demonstrated by optical coherence tomography (OCT) in patients with MS-ON and MS-no-ON eyes.^{222,224,231} OCT is a promising new tool for measuring structural damage of optic nerve in the retina, evaluating atrophy in the RNFL, but not in the complete optic nerve.

The visual evoked potential (VEP), has been found to reveal optic nerve conduction delays (demyelinating damage) and small amplitudes (axonal damage) in patients with MS-ON and MS-no-ON.⁹⁷

However, the clinical usefulness of the full VEP (fVEP) is limited by the fact that it is greatly dominated by the macular region . For this reason, local defects can be missed.

Recent studies have argued that the multifocal Visual Evoked Potentials (mfVEP) should be superior to the fVEP in detecting local damage to the optic nerve, with a high sensibility and specificity.^{132,133,152,153,155,157}

Multifocal visual evoked potentials (mfVEP) provide a method to diagnose optic pathway conditions by assessing the VEP not as a single global response, but as responses from multiple individual segments of the visual field.¹²³ This allows for objective information on topographic visual field deficits (amplitude) to be combined with information on the speed of conduction along the visual pathways (latency).^{159,36} Several recent studies have demonstrated the sensitivity of the mfVEP technique in identifying defects following recovery from an episode of ON.^{157, 160} However, to date, little information is available regarding the effect of optic nerve dysfunction in MS by mean of the mfVEP.

The aim of the present study was to analyse the axonal and demyelinating damage in MS-ON and MS-no-ON eyes, to assess the ability of the mfVEP for detecting axonal damage in MS and to detect early subclinical changes in the optic nerve in MS-no-ON eyes.

We wanted to evaluate the relationship between abnormalities detected by the mfVEP compared with those detected by static achromatic automated perimetry (SAPP), optical coherence tomography (OCT) and clinical examination by EDSS and visual acuity by Snellen test.

2 PATIENTS AND METHODS

Twenty eight patients with multiple sclerosis and optic neuritis were recruited for this prospective, observational, case-control study.

All patients had suffered at least one optic neuritis episode passed six months (after acute phase).

Exclusion criteria were the age before 18 years and after 55 years, acute ON (before 6 months), ON of unknown origin and psychiatric, neurological, systemic or ophthalmologic pathology.

Neurological exploration by EDSS scale, measurement of the Visual Acuity by Snellen test, Optical coherence tomography (OCT) (OCT-3, Zeiss Instruments) and mfPEV (Veris system, EDI) are made in all patients simultaneously. The study was performed at baseline and at 6 months to validate the first results.

Control group age-matched subjects with normal ophthalmic examination results, normal visual field, OCT and mfVEP with no history of optic neuritis were included.

The study protocol was approved by the Institutional Review Boards of Alcalá University affiliated Hospitals. All participants provided informed consent. The design of the study protocol adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki for biomedical research.

2.1 Multifocal visual-evoked potential recordings and analysis

MfVEP recordings were obtained using VERIS software (Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, California, USA). The stimulus was a scaled dartboard with a diameter of 44.5°, contained 60 sectors, each with 16 checks alternating, 8 white (luminance 200 cd/m²) and 8 black (luminance < 3 cd/m²) with a Michelson contrast of ~99%. The sectors were cortically scaled with eccentricity to stimulate approximately equal areas of the visual cortex.¹⁶⁶ The dartboard pattern reversed according to a pseudorandom m-sequence at a frame rate of 75 Hz.¹²⁸ Three recording channels were connected to gold cup electrodes (Astro-Med Inc., West Warwick, RI, USA). For the midline channel, electrodes were placed 4 cm above theinion (active), at theinion (reference) and on the forehead (ground). For the other two active channels, the same ground and reference electrodes were used but the active electrode was placed 1 cm up and 4 cm lateral to theinion on either side. By subtracting different combinations of pairs of channels, three additional derived channels were obtained resulting effectively in six channels representing the six possible pairs of the four electrodes. The channel providing the best recording for each sector was selected during the analysis as Best channel response.^{36,140} The signals were amplified, band-pass filtered from 3 to 100 Hz and sampled at 1200 Hz. Each patient completed two monocular recordings per eye and the time recording was about 8 minutes.

SAP was performed using Humphrey visual field Strategy SITA 24-2 (Humphrey Instruments, Dublin, California). To allow a comparison of the visual-field sensitivity to the mfVEP responses, estimates of sensitivity for each sector of the multifocal stimulus were obtained from the visual field values (total deviation). These estimates and all analyses were obtained with programs written in MATLAB^{36,140} (MATLAB software; The Mathworks, Natick, Massachusetts, USA).

A normative database was used for analyses. Amplitudes of the responses were calculated by obtaining root mean square (RMS) of the amplitude for each mfVEP response over time intervals from 45 to 150 ms.^{159,140,133}

Signal-to-noise ratios were calculated for each response by dividing the RMS of the signal window by the average of the 60 RMS values of the noise only window.^{140,155} Each of these values was compared to values for normative group subjects¹⁴⁸ and monocular probability plot were derived. Interocular amplitude differences for each patient were also calculated by taking the logarithm of the interocular ratio at each location¹⁴⁰ and interocular probability plot were derived. The amplitude probability plot are a colour code with saturated red squares (left eye), saturated blue squared (right eye), depicting a difference significant at a P value <0,05 and desaturated colours at a P value <0,01. Black squares indicate no significant differences and grey squares indicate a signal too small to be compared.

Monocular and interocular latencies were measured as the temporal shift producing the best cross correlation value between the corresponding responses of the patient's eye and a template based on control eyes (monocular analysis)¹⁴⁹ or between the corresponding responses from two eyes (interocular analysis)¹⁵⁰ using the cross-correlation function in MATLAB. The signal-to-noise ratio is <1,7.

An eye was defined as abnormal when met the abnormal cluster criteria. An abnormal cluster had two or more contiguous points at P<0,05, or three or more contiguous points at P>0,01 with at least one point at P<0,05.

2.2 Statistical analysis

Differences in proportions were evaluated by the chi-square test. Difference in the means between groups were calculated using the Student's t-test or by the Mann-Whitney U-test. Differences of means for paired groups were calculated using the Student's t-test for paired samples or by the Wilcoxon T-test. The association between two quantitative variables was evaluated by Pearson's or Spearman's correlations coefficients. P values below 0,05 were considered statistically significant. The SPSS version 15 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) were used.

3 CONCLUSIONS:

1. Visual Acuity and EDSS scale have been correlated with mfVEP amplitudes, total average, sector thickness nerve fiber layer and macular volume of the retina in OCT. Number of episodes of optic neuritis have been correlated with latencies of mfVEP. Time since first event has been correlated with total average thickness layer of the retina in OCT and amplitudes in mfVEP. These clinical parameters could be useful in clinical practice to indicate the severity of optic nerve lesion in multiple sclerosis.
2. All parameters obtained in Perimetry (Humphrey visual field) correlated with EDSS scale. Media deviation (DM) of SAPP correlated with Visual Acuity. DM and GHT correlated with total, temporal, foveal thickness nerve fiber layer and macular volume of the retina in OCT and only with global amplitudes in mfVEP. These results indicate that defects detected by Perimetry are correlated with OCT and mfVEP . But perimetry visual field defects have less sensitivity than mfVEP and have a great variability by subjectivity.
3. Our study have demonstrate reduction of total average, sector, foveal thickness nerve fiber layer and macular volume of the retina in OCT in MS-ON and MS-no-ON eyes. The OCT is a useful and non invasive tool to determine the severity of damage of optic nerve in patients with multiple sclerosis in post-acute phase and to detect subclinical axonal damage in eyes without clinical optic neuritis.

4. Significant correlation exists between total average, temporal, foveal thickness nerve fiber layer and macular volume of the retina in OCT and EDSS. Total average, temporal, nasal, superior thickness nerve fiber layer of the retina are correlated with time since first event of multiple sclerosis. These results are the same described in literature. These parameters of OCT could be objective and structural markers of axonal damage in optic nerve and of progression of the disease.
5. Seventy-three per cent of the eyes without optic neuritis (MS-no-ON eyes) showed significant alterations in amplitudes and thirty one in latencies in mfVEP probability analysis. mfVEP is an objective, non-invasive technique that provides the detection of demyelinating and axonal lesions in the whole visual field, in MS-ON and MS-no-ON eyes. This technique can detect local or peripheral lesions of the visual field. Our study demonstrates subclinical axonal lesion in MS-no-ON eyes, so these results confirm that the mfVEP can detect subclinical axonal damage.

The interocular mfVEP amplitudes and latencies probability analysis showed a higher diagnostic sensitivity than the monocular mfVEP probability analysis.

6. Significant correlation exists between mfVEP amplitudes, Visual acuity, EDSS scale and time since first event of multiple sclerosis. Significant correlation exists between latencies of the mfVEP and the number of optic neuritis. Significant correlation exists between amplitudes of mfVEP and total average, temporal thickness nerve fiber layer of the retina. Correlation exists between temporal thickness nerve fiber layer of the retina. The ability of the mfVEP to detect subclinical demyelination and axonal damage could be important for the diagnosis of MS and subsequent monitoring of treatment and disease progression, with a good correlation with EDSS and Visual Acuity. Six months later there were no statistical differences between the main results in perimetry, OCT and mfVEP. This result shows a good repeatability of these techniques.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA.

1. Forman EM, Forman TC, Zee DS, et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:111-121.
2. Weinshenker BG. Epidemiology of múltiple sclerosis. *Neurol Clin* 1996;14(2):291-308.
3. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis Múltiple. In: McGraw-Hill. Interamericana; 2005:10-11.
4. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures. *Neuroimaging Clin N Am* 2000;10:611-624.
5. Giovantesnoni G, Ebers G. Múltiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol* 2007;20: 261-268.
6. Compston A, Wekwele H. The genetics of multiple sclerosis. In *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 113-181.
7. Compston A, Confavreux Ch. The environmental factor in multiple sclerosis. In *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 107-107.
8. Compston A, Confavreux Ch. The distribution of multiple sclerosis. In *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 95-104.
9. Yeo TW, De Jager PL, Gregory SG y cols. A second major histocompatibility complex susceptibility locus for múltiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:228-236.
10. Fowler TJ. Demyelinating disease of the central nervous system. En: Marsden CD, Fowler TJ (eds). *Clinical Neurology*. London: Edward Arnold, 1989. pp:344-354.
11. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis. *N England J Med* 1998;338:278-285.
12. De SN, Narayanan S, Francis SJ, et al. Diffuse axonal and tissue injury in patients with múltiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol* 2002;59:1565-71.
13. Bjarmar C, Kinkel RP, Kidd G, Rudick RA, Trapp BD. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology* 2001;57:1248-52.
14. Fergurson B, Matyszak MK, Esiri MM, et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120:393-399.
15. Kuhlmann T, Lingfield G, Bitsch A, et al. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002;125:2202-2212.
16. Lovas G, Szilagyi N, Majtenyi K, et al. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain* 2000;123:308-317.

17. Mews I, Bergmann M, Bunkowski S, et al. Oligodendrocyte and axon pathology in clinically silent multiple sclerosis lesions. *Mult Scler* 1998;4:55-62.
18. Prineas J, Connell F. Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1979;5:22-31.
19. Morales Y, Parisi JE, Lucchinetti CF. The pathology of multiple sclerosis: evidence of heterogeneity. In: M.S. F, ed. *Multiple sclerosis and demyelinating diseases*. Vol. 98. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005:27-44.
20. Bruck W, Kuhlmann T, Stadelmann C. Remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206:181-185.
21. Kornek B, Storch MK, Weissert R et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative study of axonal injury in active, inactive and remyelinated lesions. *Am J Pathol*. 2000;157:267-276.
22. De Groot CJA, Ruuls SR, Theeuwes JMW, et al. Immunocytochemical characterization of the expression of inducible and constitutive isoforms of nitric oxide synthase in demyelinating multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56:10-20.
23. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA). Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:90.
24. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-31.
25. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
26. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127 .
27. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-2069.
28. Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: Comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand* 2004;109:385-389.
29. Hood DC, Odel JG, Winn BJ et al. The multifocal visual evoked potential. *J. Neuro-Ophthalmol* 2003;23:279-289.
30. Keltner JL, Jonson CA, Spurr JO, et al. Baseline visual field profile of optic neuritis: the experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1993;111:231-234.
31. Fortune B, Hood DC. Conventional pattern reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1364-1375.

32. Fraser C, Klistorner A, Graham S et al. Multifocal Visual Evoked Potential Latency Analysis. Predicting Progression to Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63:847-850.
33. Nilsson P, Larsson EM, Maly Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wolheim M. Predicting the outcome of optic neuritis evaluation of risk factors after 30 years of follow up. *J Neurol* 2005;252(4):396-402.
34. Kurtke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
35. Kupersmith MJ, Kaufmann D, Paty DW y cols. Megadose corticosteroids in múltiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1.
36. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51:529.
37. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878.
38. Interferon β 1b is effective in relapsing-remitting múltiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFN β Múltiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:655.
39. Interferon β 1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomised controlled trial. The IFN β Múltiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45:1277.
40. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA y cols. Intramuscular interferon β -1 a for the disease progresión in relapsing múltiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285.
41. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon- β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628.
42. Jonson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268.
43. Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology* 2005;64:987.
44. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1 a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911.
45. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Forman EM. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy on Neurology 2003;61:1332.

46. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1 a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2000;343_898-904.
47. CHAMPS Study Group. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:463-71.
48. Comi G, Filippi M, Barkoff F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to define multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
49. O'Connor P. The effects of intramuscular interferon beta-1 a in patients at high risk for development of múltiple sclerosis: a post hoc análisis of data from CHAMPS. *Clin Ther* 2003;25:2865-2874.
50. Fraser C, Klistorner A, Stuart M, et al. Multifocal Visual Evoked Potential Latency Analysis Predicting Progresión to Múltiple Sclerosis. *Arch Neurol*, 2006;63:847-850.
51. Rose JW, Watt HE, White AT, Carlson NG. Treatment of multiple sclerosis with an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. *Ann Neurol* 2004M56:864.
52. Capos L, Antel J, Comi G et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124.
53. Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology* 2005;64:987.
54. O'Connor PW, Li D, Freedman MS et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66:894.
55. Cantore WA. Optic neuritis. *Pa Med* 1996;53:473-8.
56. Swanson JW. Multiple sclerosis: update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:577-586.
57. Optic Neuritis Study Group. The 5 –year risk of MS after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis.
58. Fernández O, Fernández VE, Herrero M. Esclerosis Múltiple. En: McGraw-Hill eds. *Interamericana*, 2005;:41-44.
59. Soderstrom M. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:223-227.
60. McDonald I, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. En: Compston A, Confavreaux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H. Eds *McAlpine's Multiple sclerosis*. London, Churchill Livingstone, 2005:291-346.
61. Sorensen TL, Frederiksen JL, Bronnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of múltiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology* 1999;53:473-8

62. Jacobs L, Munschauer FE, Kaba SE. Clinical and magnetic resonance imaging in optic neuritis. *Neurology* 1991;41:15-19.
63. Druschky A, Heckmann JG, Claus D, et al. Progresión of optic neuritis to multiple sclerosis: an 8-year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101:189-192.
64. Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, et al. Predicting the outcome of optic neuritis. *J Neurol* 2005;252:396-402.
65. Rodriguez M, Siva A, Cross SA et al. Optic neuritis: A population-based study in Olmsted Country, Minnesota. *Neurology* 1995;45:244-255.
66. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO et al. Visual field profile of optic neuritis. One-year follow-up in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1994;112:946-953.
67. Kaur P, Bennelt JL. Optic Neuritis and the neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Rev Neurobiol* 2007;79:633-663.
68. Beck R, Cleary PA, Backlund JC. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1994;101:1771-1778.
69. Kattah JC. Optic neuritis and múltiple sclerosis: long-term prognostic considerations. *Arch Neurol* 2005;62:506.
70. Jacobs DA, Galetta SI. Múltiple sclerosis and the visual system. *Ophthalmol Clin N Am* 2004;17:265-73.
71. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210-215.
72. Beck RW, Trobe JD, Moke PS et al. High-and low-risk profiles for the development of múltiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-949.
73. CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite multiple sclerosis in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002;59:998-1005.
74. Dalton CM, Brex PA, Miszkil KA, Hickman SJ, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47-53.
75. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in the first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30.
76. Beck RW, Arrington J, Murtagh FR, et al. Brain magnetic resonance imaging in acute optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Study Group. *Arch Neurol* 1993;50:841-846.
77. Keltner JL, Jones SJ, Beck RW, et al. Quality control functions of the visual field reading center (VFRC) for the Optic Neuritis Treatment Trial (ONNT). *Control Clin Trials* 1993;14:143-159.

78. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, et al. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002;360:1953-1962.
79. Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10:161-186.
80. Van Stavern GP. Management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:400-407.
81. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Optic neuritis atrophy and retinal nerve fiber layer thinning following optic neuritis: Evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage* 2006;31:286-93
82. Ogden TE. Nerve fiber layer of the primate retina: thickness and glial content. *Vision Res* 1983;23:581-7.
83. Sergott RC. Optical coherent tomography: measuring in-vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:346-50.
84. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 1995;37:210-5.
85. Frohman EM, Costello F, Zivakinov R, et al. Optical coherent tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5:853-63.
86. Lim ET, Sellebjerg F, Jensen CV, et al. Acute axonal damage predicts clinical outcome in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005;11:532-6.
87. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
88. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol* 1999;44:S54-S62S.
89. Diem R, Tschirne A, Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J Clin Neurosci* 2003;10(1):67-70.
90. Reagan D. Human Brain Electrophysiology: Evoked potentials and Evoked Magnetic fields in Science and Medicine. New York.NY: Elsevier; 1989.
91. Holmes G. *Brain* 1931(159):470-479.
92. DeVoe RC, Ripps H, Vaughan HG, Jr. Cortical responses to stimulation of the human fovea. *Vision Res* 1968;8(2):135-47.
93. Oken BS, Chiappa KH, Gill E. Normal temporal variability of the P100. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68(2):153-6.
94. Sokol S, Moskowitz A, Towle VL. Age-related changes in the latency of the visual evoked potential: influence of check size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;51(5):559-62.
95. Sokol S, Moskowitz A. Effect of retinal blur on the peak latency of the pattern evoked potential. *Vision Res* 1981;21(8):1279-86.
96. Odom J, Bach M, Barber C. Visual evoked potentials standard. *Doc Ophthalmol* 2004;108:115-123.

97. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *BMJ* 1973;1:661-664.
98. Daniel LA, Wooden BR. The representation of the visual field on the cerebral cortex in monkeys. *J Physiol* 1961;159:203-221.
99. Riggs LA, Wooden BR. Electrical measures and psychophysical data on human vision. In: Jamison d, Hurvich LM (eds). *Handbook of sensory physiology*, 1972, vol 7/4. Springer-Verlag, New York, pp 690-731.
100. Yannikas C, Walsh JC. The variation of the pattern shift visual evoked response with the size of the stimulus field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55:427-435.
101. Spekreijse H, van der Tweel LH, Zuidma T (1973) Contrast evoked response in man. *Vision Res* 35:153-163.
102. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972; 2:982-985.
103. Ebers GC. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985; 42:702-704.
104. Jones SJ, Brusa A Neurophysiological evidence for long-term repair of MS lesions: implications for axon protection. *J Neurol Sci* 2003;206:193-198.
105. Celesia GG, Kaufman D, Cone SB. Simultaneous recording of pattern electroretinography and visual evoked potentials in multiple sclerosis: a method to separate demyelination from axonal damage to the optic nerve. *Arch Neurol* 1986;43:1247-1252.
106. Bobak P, Bodis-Wollner I, Harnois C, et al. Pattern electroretinograms and visual-evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*.1983;96:72-83.
107. Regan D, Spekreijse H. Evoked potentials in vision research 1961-1986. *Vision Res*.1986;26:1461-1480.
108. Czopf J. Flash and pattern presentation and pattern-reversal evoked potentials in multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol* 1985;59:129-141.
109. Bynke H, Rosen I, Sandberg-Wollheim M. Correlation of visual evoked potentials, ophthalmological and neurological findings after unilateral optic neuritis. *Acta Ophthalmol* 1980;58:673-687.
110. Shahrokhi F, Chiappa KH, Young RR.. Pattern shift visual evoked responses. Two hundred patients with optic neuritis and/or multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1978;35:65-71.
111. McDonald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. Abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:747-52.
112. Diem R, Tschirne A, Bähr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *Journal of Clin Neuroscience* 2003;10:6770.
113. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999;12:295-302.

114. Safran AB, Landis T. Plasticity in the adult visual cortex: implications for the diagnosis of visual field defects and visual rehabilitation. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7:53-64.
115. ONTT Group. The clinical profile of optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1991 ;109:1673-1678.
116. Baseler HA, Sutter EE. M and P components of the VEP and their visual field distribution. *Vis Res* 1997;37:675-90.
117. Baseler HA, Sutter EE, Klein SA, Carney T. The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;90:65-81.
118. Daniel P, Whittridge D. The representation of the visual field on the cerebral cortex in monkeys. *J Physiol* 1961; 159: 203-221.
119. Fortune B, Hood DC. Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1364-1375.
120. Harding GF, Odom JV, Spileers W, et al. Standard for visual evoked potentials 1995. The International society for clinical electrophysiology of vision. *Vision Res*. 1996;36:3567-3572.
121. Sutter EE. The Fast m-transform: a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *SIAM J Comput* 1991;20:686-694.
122. Sutter EE, Tran D. The field topography of the ERG components in man: the photopic luminance response. *Vision Res* 1992;32:433-466.
123. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR et al. Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:937-950.
124. Hasegawa S, Abe H. Mapping of glaucomatous visual field defects by multifocal VEPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:3341-3348.
125. Goldberg I, Graham SL, Klistorner AI. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol* 2002;133:29-39.
126. Hood DC, Greenstein VC. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:201-251.
127. Hood DC, Zhang X, Winn BJ. Detecting glaucomatous damage with the mfVEP: how can a monocular test work? *J Glaucoma*. 2003;12:3-15.18.
128. Hood DC, Greenstein, VC. The multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Ret Eye Res*. 2002;22:201-251.19.
129. Graham SL, Klistorner AI, Grigg JR, et al. Objective VEP perimetry in glaucoma: asymmetry analysis to identify early deficits. *J Glaucoma*. 2000;9:10-19.
130. Goldberg I, Graham SL, Klistorner AI. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol* 2002;133:29-39.
131. Klistorner AI, Graham SL. Objective perimetry in glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107:2283-2299.

132. Hood DC, Zhang X, Greenstein VC, et al. An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41: 1580–1587.
133. Hood DC, Zhang X, Hong JE, et al. Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Doc Ophthalmol.* 2002;104:303–320.
134. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR, et al. Electrode position and the multi-focal visual-evoked potential: role in objective visual field assessment. *J Ophthalmol* 1998;26:91-94.
135. Meigen T, Krämer M. Optimizing electrode positions and analysis strategies for multifocal VEP recordings by ROC analysis. *Vision Res.* 2007;47:1445-1454.
136. Sutter EE. Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. *Vision Res.* 2001;41:1241–1255.
137. Chen CS, Hood DC, Zhang X, et al. Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma.* 2003;12:399–408.
138. Brindley GS. The variability of the human striate cortex. *Proc Physiol Soc.* 1972;225:1-3.
139. Stensaas SS, Eddington DK, Dobbelle WH et al. The topography and variability of the primary visual cortex in man. *J Neurosurg.* 1974;40:747-755.
140. Steinmetz H, Gunter F, Bernd-Ulrich M. Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1989;72:499-506.
141. Fortune B, Zhang X, Hood DC, Demirel S, Johnson CA. Normative ranges and specificity of the multifocal VEP. *Doc Ophthalmol* 2004;109:87-100.
142. Hood DC, Ohri N, Yang EB, et al. Determining abnormal latencies of multifocal visual evoked potentials: a monocular analysis. *Doc Ophthalmol* 2004;109:189-199.
143. Hood DC, Zhang X, Rodarte C, et al. Determining abnormal interocular latencies of multifocal visual evoked potential. *Doc Ophthalmol* 2004;109:177-187.
144. Betsuin Y, Mashima Y, Ohde H, Inoue R et al. Clinical application of the multifocal VEPs. *Curr Eye Res* 2001;22(1):54-63.
145. Holder GE. Multiple sclerosis. In: Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principles and Practices of Clinical Electrophysiology of Vision.* St. Louis: Mosby, 1991:797–805.
146. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol.* 1999;44:54–62.
147. Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Ret Eye Res.* 2000;19:607–646.
148. Zhang X, Hood DC, Chen CS, et al. A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. *Doc Ophthalmol.* 2002;104:287–302.

149. Menz MD, Poloschek CM, Menz MK, et al. The effect of fixation error on the multifocal VEP. Annual Meeting Abstract and Program Planner. Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2002; abstract nr. 4740.
150. Winn BJ, Shin EH, Greenstein VC, et al. Interpreting the multifocal visual evoked potential (mfVEP): The influence of cataracts, refraction and fixation. Annual Meeting Abstract and Program Planner. Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2003; abstract nr. 32.
151. Bengtsson M, Andréasson S, Andersson G. Multifocal visual evoked potentials—a method study of responses from small sectors of the visual field. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1975-1983.
152. Hood DC, Odel JG, Zhang X. Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: a multifocal VEP study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4032-4038.
153. Hood DC. Electrophysiologic Imaging of retinal and optic nerve damage: the multifocal visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 2004;17:69-88.
154. Fortune B, Goh K, Demirel S, et al. Detection of glaucomatous visual field loss using the multifocal visual evoked potential. In: Henson DB, Wall M (eds). *Perimetry update 2002/2003; Proceeding of the XVth international perimetric society meeting. 2003 Kugler, The Hague, 251-260.*
155. Ruseckaite R, Maddess T, Danta G, et al. Sparse multifocal stimuli for the detection of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2005;57:904-913.
156. Klistorner A, Fraser C, Garrick R, et al. Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. *Doc Ophthalmol* 2008;116:19-27.
157. Grover L, Hood D, Ghadiali Q, et al. A comparison of multifocal and conventional visual evoked potential techniques in patients with optic neuritis/multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol* 2008;117:121-128.
158. Klistorner A, Graham SL, Fraser C et al. Electrophysiological evidence for heterogeneity of lesions in optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4549-4556.
159. Baseler HA, Sutter EE, Klein SA et al. The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90:65-81.
160. Fraser C, Klistorner A, Graham SL et al. Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis. *Ophthalmol* 2006;117:2283-2299.
161. Graham SL, Klistorner A, Goldberger I, et al. Clinical application of objective perimetry using multifocal VEP in glaucoma practice. *Arch Ophthalmol* 2005;123:729-739.
162. Hood DC, Thienprasiddhi P, Greenstein VC, et al. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:492-498.

163. Pakrou N, Casson R, Kaines A, Selva D. Multifocal objective perimetry compared with Humphrey full-threshold perimetry in patients with optic neuritis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:562-567.
164. Laron M, Ching H, Zhang B, et al. Assessing visual pathway function in multiple sclerosis patients with multifocal visual evoked potentials. *Multiple Sclerosis* 2009;15(12):1431-1441.
165. Klistorner AI, Graham SL. Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials: effect on inter-subject amplitude variability. *Invest Ophthalmol vis Sci* 2001;42:2145-52.
166. Bjerre A, Grigg JR, Parry NR et al. Test-retest variability of multifocal visual evoked potential and SITA standard perimetry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(11):4035-40.
167. Horton JC, Hoyt WF. The representation of the visual field in human striate cortex. *Arch Ophthalmol* 1991;109:816-24.
168. Slotnick SD, Klein SA, Carney T et al. Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1793-800.
169. Kikichi Y, Yoshii M, Yanashima K, et al. Multifocal visual evoked potential is dependent on electrode position. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:533-9.
170. James AC. The pattern-pulse multifocal visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:879-890.
171. James AC, Ruseckaite R, Maddess T, et al. Effect of temporal sparseness and dichoptic presentation on multifocal visual evoked potentials. *Vis Neurosci* 2005;22:45-54.
172. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:790-794.
173. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Fellow eye changes in optic neuritis correlate with the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:928-932.
174. Fraser C, Klistorner A, Graham SL et al. Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;43: 847-850.
175. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-81.
176. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2520-2527.
177. Repta MX, Quigley HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. *Ophthalmology* 1989;96:26-32.
178. Guedes V, Shuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:177-89.

179. Hong S, Ahn H, Ha SJ, et al. Early glaucoma detection using the Humphrey Matrix Perimeter, GDx VCC, Stratus OCT, and retinal nerve fiber layer photography. *Ophthalmology* 2007;114:210-5.
180. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, Noval S. Evaluation of changes in peripapillary nerve fiber layer thickness after deep sclerectomy with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; 114:488-93.
181. Jeoug JW, Park KH, Kim TW, et al. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 2005;112:2157-63.
182. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-98.
183. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):325-32.
184. Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 2005;112:120-6.
185. Varna R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography-measured retinal fiber layer thickness in normal latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3369-73.
186. Hougaard JL, Kessel L, Sander B, et al. Evaluation of heredity as a determinant of retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3011-6.
187. Neubauer AS, Krieglstein TR, Chryssafis C, et al. Comparison of optical coherence tomography and fundus photography for measuring the optic disc size. *Ophthalm Physiol Opt* 2006;26:13-8.
188. Chen TC, Cense B, Miller JW, Rubin PA, Deschler DG, Gragoudas ES, et al. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *Am J Ophthalmol* 2006;141(6):1165-8.
189. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110(1):190-5.
190. Hoffmann EM, Bowd C, Medeiros FA, Boden C, Grus FH, Bourne RR, et al. Agreement among 3 optical imaging methods for the assessment of optic disc topography. *Ophthalmology* 2005;112(12):2149-56.
191. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000;118(1):22-6.
192. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107(12):2278-82.

193. Kanamori A, Escano MF, Eno A, et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2003;217(4):273-8.
194. Hougaard JL, Ostensfeld C, Heijl A, Bengtsson B. Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1607-14.
195. Menke MN, Fekke GT, Trempe CL. OCT measurements in patients with optic disc edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3807-11.
196. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* 2004;138(2):218-25.
197. Hoh ST, Greenfield DS, Mistlberger A, et al. Optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2000;129:129-35.
198. Marraffa M, Mansoldo C, Morbio R, De Natale R, Tomazzoli L, Bonomi L. Does nerve fiber layer thickness correlate with visual field defects in glaucoma? A study with the nerve fiber analyzer. *Ophthalmologica* 1997;211(6):338-40.
199. Soliman MA, Van Den Berg TJ, Ismaeil AA, De Jong LA, De Smet MD. Retinal nerve fiber layer analysis: relationship between optical coherence tomography and red-free photography. *Am J Ophthalmol* 2002;133(2):187-95.
200. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(2):395-400.
201. Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, Hitchings RA. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1774-82.
202. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 1998;105(2):224-31.
203. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):41-6.
204. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69(22):2085-92.
205. Jeoung JW, Pak KH, Kim TW, et al. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 2005;112:2157-63.
206. Williams ZY, Schuman JS, Gamell L, Nemi A, Hertzmark E, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol* 2002;134(4):538-46.

207. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107(7):1309-15.
208. Pons ME, Ishikawa H, Gurses-Ozden R, Liebmann JM, Dou HL, Ritch R. Assessment of retinal nerve fiber layer internal reflectivity in eyes with and without glaucoma using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000;118(8):1044-7.
209. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):586-96.
210. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110(11):2185-91.
211. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107(10):1809-15.
212. Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3712-7.
213. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol* 2003;18(2):50-7.
214. Pro MJ, Pons ME, Liebmann JM, Ritch R, Zafar S, Lefton D, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis. *J Neurol Sci* 2006;250(1-2):114-9.
215. Medeiros FA, Moura FC, Vessani RM, Susanna R, Jr. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135(3):406-8.
216. Zoumalan CI, Agarwal M, Sadun AA. Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(5):410-6.
217. Kanamori A, Nakamura M, Matsui N, Nagai A, Nakanishi Y, Kusuhara S, et al. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. *Ophthalmology* 2004;111(12):2278-83.
218. Monteiro ML, Leal BC, Moura FC, Vessani RM, Medeiros FA. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements using optical coherence tomography versions 1 and 3 in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls. *Eye* 2007;21(1):16-22.
219. Barboni P, Savini G, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 2005;112(1):120-6.

220. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, Savino PJ, Fan J, Jiang Y, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11):4827-35.
221. Karam EZ, Hedges TR. Optical coherence tomography of the retinal nerve fibre layer in mild papilloedema and pseudopapilloedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89(3):294-8.
222. Frisen L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Fundusoscopic identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol* 1974;92:91-97.
223. Frisen L, Quigley HA. Visual acuity in optic atrophy: a quantitative clinicopathological analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1984;222:71-74.
224. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005;58(3):383-91
225. Brück W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2005;252 (supl 5):10-15.
226. Kerrison JB, Flynn T, Green R. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina* 1994;14:445-451.
227. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:122-1231.
228. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-332.
229. Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Annals of Neurology* 2006;59:963-969.
230. Menke MN, Fekete GT, Trempe CL. OCT measurements in patients with optic disc edema. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005;46:3807-3811.
231. Sergott RC. Optical coherence tomography: measuring in vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:346-30.
232. Sepulcre J, Murie-Fernández M, Salinas-Alaman A, et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68:1488-1494.
233. Costello F, Coupland S, Hodge W et al. Optical coherence tomography. *Ann. Neurol* 2006;59:963-969 .
234. Henderson A, Trip A, Schlottmann PG et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain Pathol* 2008;131:277-287.

235. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-1724.
236. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M et al. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* 1989;96:1325-1328.
237. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, et al. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2012-2018.
238. Kanamori A, Escano MF, Eno A, et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2003;217:273-278.
239. Gundogan F, Demirkaya S, Sobaci G. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? A structural and functional evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5773-5781.
240. Naismith R, Tutlam N, Xu J. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009;73:46-52.
241. Stein DM, Wollstein G, Schuman JS. Imaging in glaucoma *Ophthalmol Clin North Am* 2004;17:33-52.
242. Kallenbach K, Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *European Journal of Neurology* 2007;14:841-849.
243. Gordon T. *Curr Opin Neurol*. Optic neuritis and multiple sclerosis. 2008;21:1-21.
244. Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long-term remyelination after optic neuritis: a 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain* 2001;124:468-479.
245. Sergott R, Forman E, Glanzman R, et al. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: Expert panel consensus. *Journ Neurol Science* 2007;263:3-14.
246. Kistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure-function relationship. *Doc Ophthalmol* 2008;8:9147-9154.
247. Laron M, Cheng H, Zhang B, et al. Comparison of multifocal visual evoked potential, Standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2010;16:412-426.
248. Klistorner A, Arvind H, Garrick et al. Correlation of optical coherence tomography and multifocal visual-evoked potential after optic neuritis. 2009;30:21-28.
249. Choi SW, Lee SJ. Thickness changes in the fovea and peripapillary retinal nerve fiber layer depend on the degree of myopia. *Korean J Ophthalmol* 2006;20(4):215-9.

250. Hood DC, Greenstein VC, Odel JG, Zhang X, Ritch R, Liebmann JM, et al. Visual field defects and multifocal visual evoked potentials: evidence of a linear relationship. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1672-81.
251. Wall M, Punke SG, Stickney TL, et al. SITA Standard in optic neuropathies and hemianopsias: A comparison with full threshold testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:528-37.
252. Khoury JM, Donahue SP, Lavin PJ, et al. Comparison of 24-2 and 30-2 perimetry in glaucomatous and nonglaucomatous optic neuropathies. *J Neuroophthalmol* 1999;19:100-8.
253. Heijil A, Lindaren G, Olsson J. The effect of perimetric experience in normal subjects. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:81-6.
254. Fleishman JA, Beck RW, Linares OA, et al. Deficits in visual function after resolution of optic neuritis. *Ophthalmology* 1987;94:1029-35.
255. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-32.
256. Sölderström M, Ya-Ping J, Hillert J, et al. Optic neuritis: Prognosis of multiple sclerosis from MRI, CSF and HLA findings. *Neurology* 1998;50:708-14.
257. Wakakura M, Minei-Higa R, Oono S, et al. Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter treatment trial in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:127-32.
258. Compston A. Mechanisms of axon-glia injury of the optic nerve. *Eye* 2004;18:1182-7.
259. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107:2278-82.
260. Charcot M. Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz Hosp.* 1868;141:5545-5578
261. Greenfield JG, King LS. Observations on the histopathology of the cerebral lesions in disseminated sclerosis. *Brain* 1936;59:445-458.
262. Fergurson B, Matyszak MK, Esiri MM, et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120:393-399.
263. Kuhlmann T, Lingfield G, Bitsch A, et al. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002;125:2202-2212.
264. Lovas G, Szilagyi N, Majtenyi K, et al. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain* 2000;123:308-317.
265. Mews I, Bergmann M, Bunkowski S, et al. Oligodendrocyte and axon pathology in clinically silent multiple sclerosis lesions. *Mult Scler* 1998;4:55-62.
266. Katedry I, Lublinie W, et al. Axonal damage in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2002;36:505-12.

267. Rammohan KW. Axonal injury in múltiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:231-7.
268. Bruce D, Lars B, Sverre M, et al. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *Journal of Neuroimmunology* 1999;49-56.
269. De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, et al. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol* 1995;38:901-909.
270. Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, et al. H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997;63:736-742
271. Brück W. The pathology of múltiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol* 2005;252:3-9.
272. Neumann H, Medana IM, Bauer J, et al. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci* 2002;25:313-319.
273. Redford EJ, Kapoor R, Smith KJ, et al. Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. *Brain* 1997;120:2149-2157.
274. Smith JK, Kapoor R, Hall SM, et al. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol* 2001;49:470-476.
275. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting múltiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;55:458-468.
276. Waxman SG. Demyelinating diseases—new pathological insights, new therapeutic targets. *N. Engl. J. Med* 1998;338:323-325.
277. Lloyd KG. CNS compensation to dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1977;90:255-266.
278. Bradley WG. Recent views on amyotrophic lateral sclerosis with emphasis on electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1998;10:490-502.
279. Trapp BD, Ransohoff RM, Fisher E, et al. Neurodegeneration in múltiple sclerosis: relationship to neurological disability. *The Neuroscientist* 1999;5:48-57.
280. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in múltiple sclerosis. *Neurology* 2007;68:22-31.
281. Morales Y, Parisi JE, Lucchinetti CF. The pathology of multiple sclerosis: evidence of heterogeneity. In: M.S. F, ed. *Multiple sclerosis and demyelinating diseases*. Vol. 98. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:27-44.
282. Compston A. Mechanisms of axon-glial injury of the optic nerve. *Eye* 2004;18:1182-7