



**Universidad
de Alcalá**

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CAPA
DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EL
ESPEJOR MACULAR EN PACIENTES CON
SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-
RECURRENTE**

Estudio prospectivo comparativo con grupo control y ciego simple del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes sin tratamiento, tratados con interferón o con acetato de glatirámico.

Tesis doctoral

Fco Javier Hurtado Ceña

2012

La financiación del proyecto ha sido realizada mediante la concesión de una Beca de la Fundación Jesús de Gangoiti Barrera (calle Rodríguez Arias, 23 – 2º, Departamento 7. 48011, Bilbao) en el año 2008 por un valor de 8.000 euros.

Ninguno de los autores de este trabajo se encuentra ligado por intereses comerciales a los resultados del estudio ni se esperan usos comerciales derivados de la investigación.



Universidad
de Alcalá

Prof. D. Manuel Sánchez Chapado, Director del Departamento de Cirugía de la
Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo titulado "CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EL ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON SINDROME NEUROLOGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá por D. Francisco Javier Hurtado Ceña y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 15 de marzo de 2012.



Universidad
de Alcalá

Dña. Gema Rebolleda Fernández, Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá y

D. Francisco J. Muñoz Negrete, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal

como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EL ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON SINDROME NEUROLOGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE" realizado por D. Francisco Javier Hurtado Cefía 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 quince de marzo de 2012.

Gema Rebolleda Fernández

Francisco J. Muñoz Negrete

Tesis Doctoral:

“Cambios longitudinales en la capa de fibras nerviosas de la retina y el espesor macular en pacientes con síndrome neurológico aislado y esclerosis múltiple remitente-recurrente.”

Estudio prospectivo comparativo con grupo control y ciego simple del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes sin tratamiento, tratados con interferón o con acetato de glatirámico.

Autor: Fco Javier Hurtado Ceña

Directores: Gema Rebolleda Fernández
Francisco José Muñoz Negrete

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina

Universidad de Alcalá, 2012

Agradecimientos

Ser justos significa impartir justicia. Y es de justicia que, una vez terminado este trabajo lleno de dificultades y altibajos, aproveche con gusto este espacio para mostrar mi agradecimiento a todos aquellos que han colaborado de una u otra manera con sus correcciones, su lectura, su opinión, sus ánimos o su comprensión a que este trabajo haya llegado a un feliz final.

Debo agradecer de manera especial a la Dra. Gema Rebolleda Fernández el hecho de aceptar dirigir esta tesis doctoral. Sus ideas siempre frescas y actuales, sus sugerencias y su capacidad para guiarme a la hora de orientar el trabajo, sus respuestas rápidas a mis mensajes, su colaboración en las pruebas electrofisiológicas, su confianza en los momentos bajos, sus mediaciones con los neurólogos y, sobre todo, su infinita paciencia, han tenido un papel primordial durante todo este tiempo. Esta tesis es mitad suya. Miro el escrito original y el final y veo su sello por todas partes, su rigurosidad y exactitud en todo.

Quiero expresar también un agradecimiento muy especial al Dr. Francisco José Muñoz-Negrete por su apoyo inicial para colaborar con el Servicio de Neurología del Hospital Ramón y Cajal, su esfuerzo porque los nuevos oftalmólogos nos iniciemos en la investigación y su efectividad en las acertadas correcciones. No puedo dejar de agradecer sus palabras de ánimo en los mensajes, su valoración del esfuerzo y su comprensión durante todo este tiempo. Su disponibilidad, su profesionalidad y su paciencia en las discusiones han sido de gran ayuda para mí.

Al Dr. José Carlos Álvarez Cermeño y la Dra. Teresa Gasalla por su apoyo en la realización de las pruebas neurológicas y su comprensión. Aprovecho también para manifestar mis disculpas si en algún momento no cubrí sus expectativas o si les molesté más de lo debido con mis peticiones y mis consultas. Les agradezco enormemente todo lo que, tanto en lo profesional como en lo humano, han aportado a este trabajo.

Al personal del Servicio de Estadística del Hospital Ramón y Cajal. Con sus consejos, su ayuda, sus cursos, su apoyo, su esfuerzo y su tiempo, los resultados de esta tesis no hubieran sido los mismos.

Al personal de las consultas externas, los residentes, médicos y secretarias del Servicio de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal y a todos los que de alguna manera se vieron afectados por las tardes que estuve ocupando su tiempo. También agradezco al personal de Clínica Rementería su paciencia cuando les manifestaba mis preocupaciones y les pedía apoyo en estos últimos meses de trabajo.

A todos los pacientes y sus familiares que acudieron sin dudar a las revisiones, que escuchaban con paciencia mis explicaciones y que me ayudaron a entender sus problemas y a ser más humano.

A mis padres, Paco y Matilde, y a mis hermanos, Jaime y Marta, por su apoyo, sus ánimos, su paciencia y su comprensión durante todo este tiempo. Han sido muchos los fines de semana que les he robado por dedicarlos a este trabajo y todo lo que he escuchado han sido palabras de ánimo. No escuché ninguna protesta porque todos sabían lo importante que era para mí y porque el cariño de la familia es lo más importante en los momentos buenos y malos.

Y finalmente, a Graciela García Arjona por el tiempo que le robé y que no me reprochó. Por el cariño que muestra siempre en todo lo que hace y que me anima a seguir mejorando cada día.

Mi más profundo y sincero agradecimiento a todos ellos.

Índice

ÍNDICE.....	Pág. 1
ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS	Pág. 5
ABREVIATURAS.....	Pág. 10
I. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 12
A. Fisiopatología de la esclerosis múltiple.....	Pág. 13
1. Fenómenos fisiopatológicos que ocurren en la EM.....	Pág. 14
2. Daño axonal primario y secundario.....	Pág. 14
B. Papel de la tomografía axial computarizada (OCT) en la esclerosis múltiple (EM).....	Pág. 18
C. Reproducibilidad y valores de sensibilidad de la OCT en pacientes con EM.....	Pág. 19
D. Correlación de la OCT con otros parámetros clínicos:.....	Pág. 20
1. Agudeza visual.....	Pág. 20
2. Campo visual.....	Pág. 21
3. Pruebas electrofisiológicas.....	Pág. 21
a) Potenciales evocados visuales (PEV).....	Pág. 21
b) Potenciales evocados visuales multifocales (mfPEV) y campo visual.....	Pág. 22
4. Resonancia magnética nuclear (RMN).....	Pág. 22
5. Duración de la enfermedad.....	Pág. 23
6. Discapacidad y EDSS (Expanded Disability Status Scale).....	Pág. 23
E. Valor de la OCT como marcador biológico en la EM.....	Pág. 24
F. Efecto de los tratamientos en la neuroprotección.....	Pág. 25
1. Fármacos disponibles.....	Pág. 25
2. Indicaciones y mecanismo de acción de los fármacos...	Pág. 25
3. Efecto de los fármacos sobre el nervio óptico.....	Pág. 27
4. Efectividad en el síndrome clínico aislado para reducir la conversión a EM.....	Pág. 28
II. JUSTIFICACION, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	Pág. 29
A. Justificación.....	Pág. 30
B. Definición y pertinencia.....	Pág. 31
C. Idoneidad del diseño. Objetivos.....	Pág. 32
a) Objetivo principal	
b) Objetivos secundarios.	
D. Hipótesis.....	Pág. 32
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág. 33
Diseño y descripción del estudio: Reproducibilidad de las medidas con tomografía de coherencia óptica en pacientes con síndrome neurológico aislado y esclerosis múltiple remitente-recurrente.....	Pág. 34
Diseño y descripción del estudio: Cambios longitudinales en la	

capa de fibras nerviosas de la retina y el espesor macular en pacientes con síndrome neurológico aislado y esclerosis múltiple remitente-recurrente.....	Pág. 36
A. Variables.....	Pág. 36
B. Métodos de medida.....	Pág. 36
C. Criterios de fiabilidad.....	Pág. 38
D. Criterios de seguridad.....	Pág. 39
E. Grupos de tratamiento.....	Pág. 39
F. Selección de los pacientes.....	Pág. 39
1. Reclutamiento y estratificación.	
2. Criterios de inclusión.	
3. Criterios de exclusión.	
4. Criterios de retirada de tratamiento.	
5. Criterios de cambio de tratamiento.	
G. Criterios de definición de antecedente de neuritis óptica.....	Pág. 42
H. Selección del grupo control.....	Pág. 42
I. Definición de las intervenciones realizadas y plan de trabajo...	Pág. 43
J. Diagrama del estudio.....	Pág. 45
K. Manejo de acontecimientos intercurrentes.....	Pág. 46
L. Estadística.....	Pág. 46
i. Cálculo del tamaño muestral.	
ii. Procedimientos estadísticos.	
M. Etapas de desarrollo del estudio.....	Pág. 47
IV. RESULTADOS.....	Pág. 48
ESTUDIO: REPRODUCIBILIDAD DE LAS MEDIDAS CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.	
i. Espesor de la CFNR.....	Pág. 49
ii. Espesor macular.....	Pág. 49
ESTUDIO: CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EL ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON SINDROME NEUROLOGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.	
A. Datos epidemiológicos.....	Pág. 53
B. Resultados transversales.....	Pág. 58
1. Correlación del espesor de la CFNR en los ojos sin y con antecedente de neuritis óptica con:	
a) Agudeza visual.....	Pág. 58
b) Valores maculares.....	Pág. 58
c) PEV.....	Pág. 60
d) Duración de la enfermedad.....	Pág. 62
e) EDSS.....	Pág. 64
2. Correlación entre la amplitud y las latencias de los PEV.....	Pág. 65
3. Correlación entre la amplitud y las latencias de los PEV con la	

agudeza visual.....	Pág. 66
4. Cambios en la CFNR.....	Pág. 68
5. Número de brotes durante el estudio.....	Pág. 68
6. Efectos adversos durante el estudio.....	Pág. 69
C. Resultados longitudinales.....	Pág. 69
1. Descripción de los valores de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y maculares en los tres grupos de tratamiento (no tratados, interferón y acetato de glatirámico) y su evolución a lo largo del seguimiento.....	Pág. 69
2. Valores de espesor de la CFNR y de los valores maculares en los tres subgrupos de tratamiento con interferón (Betaferón®, Avonex® y Rebif 44®) y su evolución a lo largo del seguimiento.....	Pág. 72
3. Valores de espesor de la CFNR y de los valores maculares en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica en los tres subgrupos de tratamiento y su evolución a lo largo del seguimiento.....	Pág. 77
V. DISCUSIÓN.....	Pág. 81
A. Justificación de la metodología.....	Pág. 82
a) Capacidad del estudio para detectar diferencias entre los grupos. Tamaño muestral.....	
b) Justificación de la evaluación de la discapacidad con la Expanded Disability Status Scale (EDSS)	
(1) Limitaciones de la EDSS.	
(2) Discusión sobre la Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC)	
(3) Limitaciones de la MSFC.	
 ESTUDIO: REPRODUCIBILIDAD DE LAS MEDIDAS CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.	
i. Espesor de la CFNR.....	Pág. 84
ii. Espesor macular.....	Pág. 84
 ESTUDIO: CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EL ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.	
A. Datos epidemiológicos.....	Pág. 86
1. En los tres grupos de tratamiento.....	Pág. 86
2. En los ojos sin antecedentes de neuritis óptica.....	Pág. 87
3. Datos neurológicos basales.....	Pág. 87
B. Resultados transversales.....	Pág. 88

1.	Correlación del espesor de la CFNR en los ojos sin y con antecedente de neuritis óptica con:	
a)	Agudeza visual.....	Pág. 88
b)	Valores maculares.....	Pág. 88
c)	PEV.....	Pág. 88
d)	Duración de la enfermedad.....	Pág. 91
e)	EDSS.....	Pág. 92
2.	Correlación entre la amplitud y las latencias de los PEV con la agudeza visual.....	Pág. 94
3.	Número de brotes durante el estudio.....	Pág. 94
4.	Efectos adversos durante el estudio.....	Pág. 95
I.	Resultados longitudinales.....	Pág. 96
1.	Descripción de los valores de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y maculares en los tres grupos de tratamiento (no tratados, interferón y acetato de glatirámico) y su evolución a lo largo del seguimiento	Pág. 97
2.	Valores de espesor de la CFNR y de los valores maculares en los tres subgrupos de tratamiento con interferón (Betaferón®, Avonex® y Rebif 44®) y su evolución a lo largo del seguimiento.....	Pág. 99
3.	Valores de espesor de la CFNR y de los valores maculares en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica en los tres subgrupos de tratamiento y su evolución a lo largo del seguimiento.....	Pág. 102
D.	Limitaciones del estudio.....	Pág. 107
VI.	CONCLUSIONES.....	Pág.115
VII.	RESUMEN EN INGLÉS.....	Pág.117
VIII.	ANEXOS.....:	Pág.125
1.	Anexo I. Escala EDSS.....	Pág. 126
2.	Anexo II. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.....	Pág. 127
3.	Anexo III. Hoja de recogida de datos.....	Pág. 130
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 131

ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS.

A. ESQUEMAS

- Esquema 1. Fisiopatología de la agresión neuronal. Pág. 13
- Esquema 2. Fisiopatología de la esclerosis múltiple. Pág. 17

B. FIGURAS

- Figura 1. Representación gráfica de los valores de la capa de fibras nerviosas de la retina obtenidos en un sujeto sano con la tomografía de coherencia óptica (protocolo Fast RNFL thickness (3.4), model 3000 StratusOCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Estos valores se obtuvieron al inicio del tratamiento y al año y medio. Pág. 37
- Figura 2. Representación gráfica de los valores del grosor macular obtenidos en un sujeto sano con la tomografía de coherencia óptica (protocolo Fast Macular Thickness Map, model 3000 StratusOCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Estos valores se obtuvieron al inicio del tratamiento y al año y medio. Pág. 38
- Figura 3. Gráfica de Blant-Altman representando la desviación de los valores respecto a la media de espesor de la CFNR en los 42 ojos. Pág. 51
- Figura 4. Valores medios de espesores maculares con sus desviaciones estándar entre paréntesis. Pág. 52
- Figura 5. Correlación entre la CFNR inicial y final (en los ojos sin neuritis óptica previa) y la agudeza visual (cartilla de Snellen) representada como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. Pág. 58
- Figura 6. Correlación entre la CFNR inicial y los valores de espesor macular representada como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. Pág. 59
- Figura 7. Correlación entre la CFNR final (en los ojos sin historia de neuritis óptica) y los valores de espesor macular representada como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. Pág. 59
- Figura 8. Correlación entre la amplitud y la latencia de los PEV y el espesor de la CFNR en los ojos sin antecedente de neuritis óptica representado como una regresión lineal. Pág. 61
- Figura 9. Correlación entre la CFNR inicial y final en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica y la duración de la enfermedad representado como una regresión lineal con el 95% de intervalo de predicción de la media. Pág. 63
- Figura 10. Correlación entre la CFNR inicial y final en los ojos con antecedentes de neuritis óptica y la duración de la enfermedad representado como una regresión lineal con el 95% de intervalo de predicción de la media. Pág. 63

- Figura 11. Correlación entre la CFNR en los ojos con antecedentes de neuritis óptica) inicial y al año y medio de seguimiento y los valores de la EDSS representado como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. Pág. 64
- Figura 12. Correlación entre la CFNR (en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica) inicial y al año y medio de seguimiento y los valores de la EDSS representado como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media e intervalo de predicción individual al 95%. Pág. 65
- Figura 13. Regresión lineal entre los valores de amplitud del P100 para 1° y la latencia del P100 en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica. Pág. 66
- Figura 14. Regresión lineal entre los valores de amplitud del P100 para 15° y la latencia del P100 en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica. Pág. 66
- Figura 15. Correlación entre la amplitud y la latencia de los PEV y la agudeza visual de todos los pacientes incluidos en el estudio representado como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. Pág. 67
- Figura 16. Cambios en la medida del espesor medio de la CFNR en el grupo no tratado y los grupos tratados con interferón y acetato de glatirámero a lo largo del estudio. IFN: interferón. No tto: grupo control no tratado. Pág. 71
- Figura 17. Cambios en la medida del espesor medio de la CFNR en el grupo no tratado, el grupo tratado con acetato de glatirámero y los subgrupos tratados con interferón. No tto: grupo no tratado. Avonex®: IFN beta 1a 30 µg/semana I.M. Rebif 44®: IFN beta 1 a 44 µg s.c. 3 días a la semana. Betaferón®: IFN beta 1b s.c. a días alternos. Pág. 75
- Figura 18. Reducción media del espesor medio de la CFNR con los intervalos de confianza en el grupo no tratado, el grupo tratado con acetato de glatirámero y los subgrupos tratados con interferón. No tto: grupo no tratado. Avonex®: IFN beta 1a 30 µg/semana I.M. Rebif 44®: IFN beta 1 a 44 µg s.c. 3 días a la semana. Betaferón®: IFN beta 1b s.c. a días alternos. Pág. 76
- Figura 19. Cambios en los valores de la EDSS en el grupo no tratado, el grupo tratado con acetato de glatirámero (Copaxone®) y los subgrupos tratados con interferón. No tto: grupo no tratado. Avonex®: IFN beta 1a 30 µg/semana I.M. Rebif 44®: IFN beta 1 a 44 µg s.c. 3 días a la semana. Betaferón®: IFN beta 1b s.c. a días alternos. Pág. 77
- Figura 20. Cambios en los valores de espesor de la CFNR en el grupo no tratado, el grupo tratado con acetato de glatirámero y los subgrupos tratados con interferón en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica. No tto: grupo no tratado. Avonex®: IFN beta 1a 30 µg/semana I.M. Rebif 44®: IFN beta 1 a 44 µg s.c. 3 días a la semana. Betaferón®: IFN beta 1b s.c. a días alternos. Pág. 80
- Figura 21. Resultados gráficos de la Tabla 42. Pág. 96

C. TABLAS

- Tabla 1. Relación entre el espesor de la CFNR medida con OCT y los parámetros electrofisiológicos de los PEV. Pág. 22
- Tabla 2. Relación entre el espesor de la CFNR medida con OCT y la duración de la enfermedad. Pág. 23
- Tabla 3. Relación entre el espesor de la CFNR medida con OCT y la discapacidad (medida con la escala EDSS). Pág. 23
- Tabla 4. Tolerancia de IFN b y Copaxone®: ensayos clínicos (EC) comparados con estudios no randomizados (no EC). Pág. 27
- Tabla 5. Comparación de los tratamientos con IFN en los pacientes con SNA. Pág. 28
- Tabla 6. Estudios longitudinales de la CFNR en pacientes con EM. Pág. 30
- Tabla 7. Datos epidemiológicos (estudio de reproducibilidad). Pág. 49
- Tabla 8. Coeficientes de correlación intraclase (CCI) en las medidas del espesor de la CFNR (CFNR, micras). Pág. 50
- Tabla 9. Coeficientes de correlación intraclase (CCI) en las medidas del espesor macular (EM, micras). Pág. 51
- Tabla 10. Características demográficas de los grupos de tratamiento. Pág. 53
- Tabla 11. Datos neurológicos en los tres grupos de tratamiento. Pág. 54
- Tabla 12. Porcentaje de pacientes con EMRR o SNA en cada grupo de tratamiento. Pág. 55
- Tabla 13. Datos neurológicos detallados en los subgrupos de tratamiento con interferón (Avonex®, Rebif 44® y Betaferón®). Pág. 55
- Tabla 14. Características demográficas de los grupos de tratamiento en los ojos sin antecedente de neuritis óptica (n = 95, ver Tabla 10: antecedente de neuritis óptica sí/no) Pág. 56
- Tabla 15. Características demográficas de los grupos de tratamiento en los ojos con antecedente de neuritis óptica (n = 43, ver Tabla 10: antecedente de neuritis óptica sí/no) Pág. 57
- Tabla 16. Análisis* de las diferencias en amplitud y latencia de los PEV entre los ojos con y sin neuritis óptica previa. Pág. 60
- Tabla 17. Análisis de la correlación entre la CFNR final en los ojos sin episodios previos de neuritis óptica y los valores de amplitud y latencia del PEV. Pág. 60
- Tabla 18. Análisis de la correlación entre la CFNR final en los ojos con historia de neuritis óptica y los valores de amplitud y latencia del PEV en los subgrupos de tratamiento. Pág. 61
- Tabla 19. Análisis de la correlación entre la CFNR inicial en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica y la duración de la enfermedad. Pág. 62
- Tabla 20. Análisis de la correlación entre la CFNR inicial y final en los ojos sin neuritis y los valores de la EDSS inicial y final. Pág. 64
- Tabla 21. Correlación entre la agudeza visual y la amplitud y la latencia de los PEV en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica. Pág. 67

- Tabla 22. Cambios en la CFNR en los ojos con y sin neuritis a lo largo del seguimiento. Pág. 68
- Tabla 23. Número de brotes en cada uno de los grupos de tratamiento a lo largo del estudio. Pág. 68
- Tabla 24. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes no tratados (n = 22). Pág. 69
- Tabla 25. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes tratados con interferón (n=32). Pág. 70
- Tabla 26. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes tratados con acetato de glatirámero (n=15). Pág. 70
- Tabla 27. Parámetros de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y maculares entre los tres grupos del estudio (no tratados, tratados con IFN o con acetato de glatirámero). Pág. 72
- Tabla 28. Características demográficas de los subgrupos de tratamiento con interferón. Pág. 72
- Tabla 29. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes tratados con Avonex® (n=11). Pág. 73
- Tabla 30. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes tratados con Rebif 44® (n=15). Pág. 74
- Tabla 31. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes tratados con Betaferón® (n=6). Pág. 74
- Tabla 32. Fórmulas de las rectas de la Figura 4. Pág. 75
- Tabla 33. Cambio de los valores de la EDSS a lo largo del seguimiento en los cinco grupos de tratamiento. Pág. 76
- Tabla 34. Cambios del espesor de la CFNR y maculares en los ojos sin episodios previos de neuritis óptica (n = 95) en los tres grupos de tratamiento. Pág. 77
- Tabla 35. Cambios del espesor de la CFNR y maculares en los ojos con historia previa de neuritis óptica (n = 43) en los tres grupos de tratamiento. Pág. 78
- Tabla 36. Cambios del espesor de la CFNR y maculares en los ojos sin neuritis óptica en los tres subgrupos de tratamiento con interferón. Pág. 79
- Tabla 37. Fórmulas de las rectas de la Figura 20. Pág. 80
- Tabla 38. Valoración de la concordancia según los valores del coeficiente de correlación intraclase (CCI). Pág. 85
- Tabla 39. Detalles de los estudios de sensibilidad de los PEV y de la OCT en pacientes con EM. Pág. 90
- Tabla 40. Relación entre el espesor de la CFNR medida con OCT y los parámetros electrofisiológicos de los PEV. Pág. 90
- Tabla 41. Medidas de eficacia de los tres tipos de interferón y del acetato de glatirámero. Pág. 93
- Tabla 42. Tolerancia comparativa de los distintos tratamientos

con interferón.	Pág. 95
• Tabla 43. Resumen de los cambios longitudinales de espesor medio de la CFNR.	Pág. 97
• Tabla 44. Comparación de los fármacos modificadores de la enfermedad (observacional a 2 años).	Pág. 101
• Tabla 45. Medidas clínicas de los tratamientos con IFN o acetato de glatirámero en la esclerosis múltiple.	Pág. 105
• Tabla 46. Resultados comparativos de los estudios de la CFNR en ojos sanos y en EM con y sin NO.	Pág. 109
• Tabla 47. Resultados comparativos de los estudios de la CFNR y de los PEV en ojos sanos y en EM con y sin NO.	Pág. 113

ABREVIATURAS.

AG:	Acetato de glatirámero
ALAT:	Alanina transaminasa
Anti-MBP:	Anticuerpos anti MBP
anti-MOG:	Anticuerpo anti glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos
anti-PLP:	Anticuerpos contra la proteína proteolípídica del oligodendrocito
ASAT:	Aspartato transaminasa
Astr:	Astrocyto
ATP:	Trifosfato de adenosina
AV:	Agudeza visual
BDNF:	Factor neurotrófico derivado del cerebro
BHE:	Barrera hematoencefálica
C5b-9:	Complejo final de ataque a la membrana (complemento)
Ca ²⁺ :	Calcio
CAMs:	Moléculas de adhesión celular solubles
CCRs:	Receptor de citoquinas
CD4:	Linfocito T tipo CD4
CD8:	Linfocito T tipo CD8
CFNR:	Capa de fibras nerviosas de la retina
CI:	Intervalo de confianza
CIS o SNA:	Síndrome clínico aislado o síndrome neurológico aislado
CNTF:	Factor neurotrófico ciliar
Cp:	Célula plasmática
CPA:	Célula presentadora de antígenos
CXCRs:	Receptor de citoquinas
DS:	Desviación estándar
ECA:	Enzima convertidora de angiotensina
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
EM:	Esclerosis múltiple
EMPP:	Esclerosis múltiple tipo primariamente progresiva
EMRR:	Esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente
EMSP:	Esclerosis múltiple tipo secundariamente progresiva
F:	Femenino
GFPA:	Proteína ácida grial fibrilar
Glu:	Glutamato
IFN beta:	Interferón beta
IFN:	Interferón
IGF-1:	Factor de crecimiento insulínico
IgG:	Inmunoglobulina G
IgM:	Inmunoglobulina M
Ils:	Interleucinas
LB:	Linfocito B
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
LT:	Linfocito T
M:	Masculino
MBP:	Proteína básica de la mielina
MBP-LM:	Proteína básica de la mielina como material
mfPEV:	Potenciales evocados visuales multifocales
MHC I y II:	Complejo mayor de histocompatibilidad I y II

MMPs:	Metaloproteinasas de la matriz
MOBP:	Proteína básica de la mielina de los oligodendrocitos
MOG:	Glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos
MSFC:	Multiple Sclerosis Functional Composite
MΦ:	Macrófago
Na ⁺	Sodio
NAA:	N-acetil aspartato
NAD:	Coenzima oxirreductora nicotinamida-adenina-dinucleótido
N-CAM:	Molécula de adhesión celular neuronal
Nf (L y M):	Neurofilamentos (L y M)
NGF:	Factor de crecimiento nervioso
NMO:	Neuromielitis óptica
NNT:	Número necesario de pacientes que se deben tratar para evitar un caso
NO:	Neuritis óptica
NS:	No significativo
NSE:	Enolasa específica de neuronas
NT-3:	Neurotrofina 3
OCT:	Tomografía de coherencia óptica
OG:	Oligodendrocito
ON:	Óxido nítrico
ONTT:	Optic Neuritis Treatment Trial
PEV:	Potenciales evocados visuales
PLP:	Proteína proteolipídica
POG:	Célula precursora de los oligodendrocitos
RMN:	Resonancia magnética nuclear
RPR:	Reagina plasmática rápida
RR:	Riesgo relativo
SNA:	Síndrome neurológico aislado
s-ICAM:	Molécula soluble de adhesión celular
SNC:	Sistema nervioso central
SVCAM 1:	Molécula soluble de adhesión celular
TCD8 ⁺ :	Células T reactivas
TGFβ:	Factor de crecimiento tumoral beta
Th1:	Linfocito T helper tipo 1
Th2:	Linfocito T helper tipo 2
TNFα:	Factor de crecimiento tumoral alfa
VEP o PEV:	Potenciales evocados visuales
VSG:	Velocidad de sedimentación globular

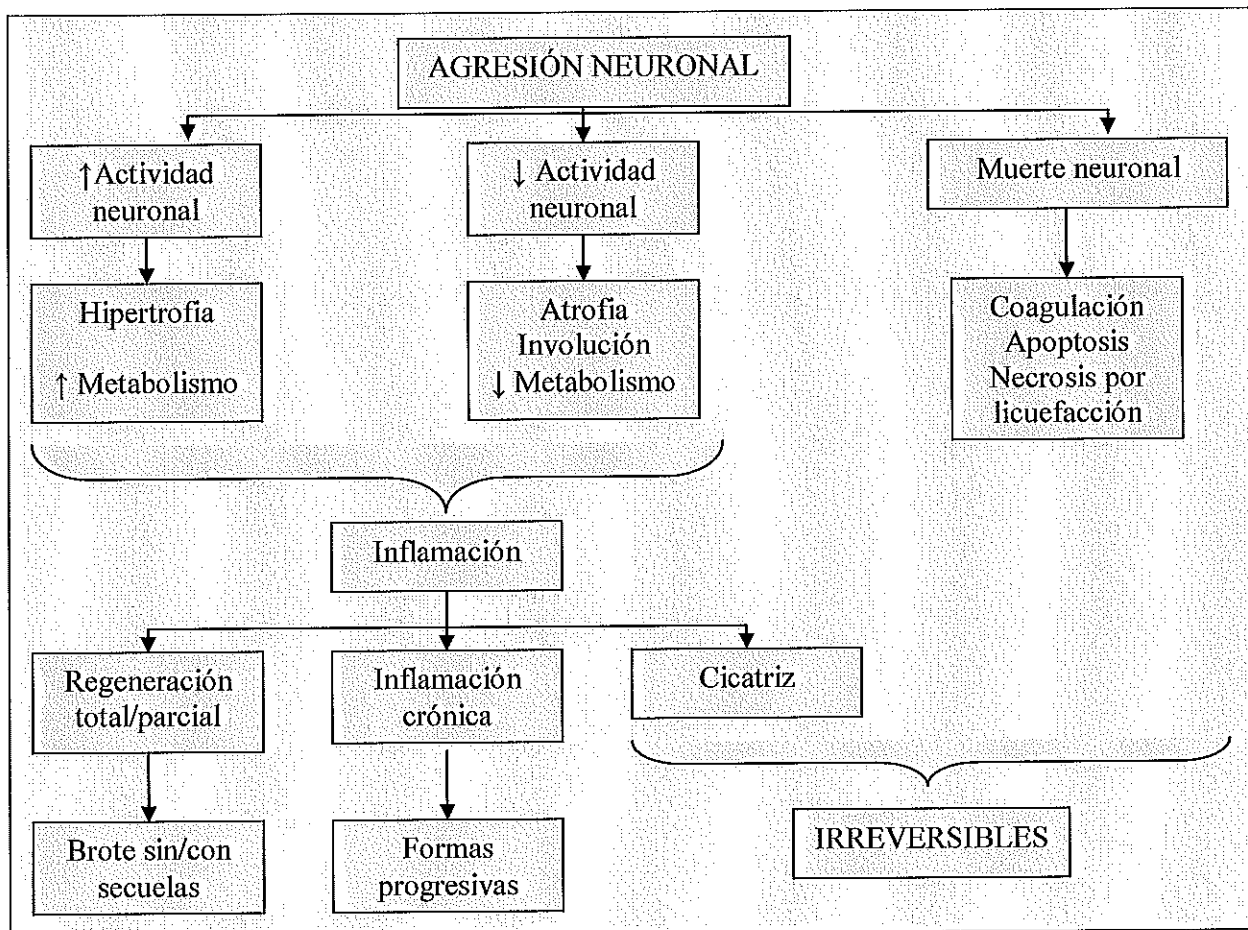
I. Introducción

I. INTRODUCCIÓN.

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad neurológica más común en adultos jóvenes y la causa más frecuente de parálisis motora en los países occidentales. Es una enfermedad desmielinizante, neurodegenerativa y crónica del sistema nervioso central (SNC) de etiología desconocida y sin tratamiento, aunque algunas terapias han demostrado cierta utilidad.

A. FISIOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (Esquemas 1 y 2)¹.

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la enfermedad es esencial para conocer y comprender las modificaciones que producen los fármacos en ellos y entender los resultados del estudio².



Esquema 1. Fisiopatología de la agresión neuronal.

Hablar de fisiopatología en la EM es hablar de una gran heterogeneidad en los mecanismos de producción de la enfermedad lo que se refleja en la heterogeneidad clínica y de las lesiones³. La EM no puede ser considerada como una enfermedad con dos estadios, en brotes y progresivo, sino como dos fases simultáneas⁴.

Por un lado, en la EM hay fases sintomáticas (comienzo, recuperación, persistencia y progresión) que se deben al efecto de los mediadores inflamatorios, de la desmielinización y del daño axonal. Estas alteraciones se pueden compensar y recuperar mediante la plasticidad axonal y la remielinización por lo que la pérdida axonal crónica sería debida a un fallo de estos mecanismos de remielinización⁵.

Por otro lado, la degeneración del axón y del cuerpo neuronal son fenómenos progresivos desde el inicio de la enfermedad que se deben a distintos procesos en función del tiempo de evolución.⁶ En la fase aguda, la degeneración axonal va asociada a la inflamación y en la crónica al desbalance iónico y a la supresión de la función mitocondrial. Esto se refleja en que la pérdida difusa de axones (no de mielina) en las fases avanzadas de la enfermedad, no depende tanto de la suma de daños focales sino más bien de una producción aumentada de radicales de óxido nítrico y de oxígeno derivados de la activación de la microglía activada a su vez por los linfocitos T CD8+. Es un proceso degenerativo no completamente independiente de la inmunidad. Los fármacos neuroprotectores deberían actuar sobre estos dos componentes⁷ (inflamación y desbalance iónico) aunque actualmente los estudios demuestran que la inmunomodulación es poco útil una vez que se ha alcanzado un umbral crítico y se establece la progresión de la enfermedad⁸.

En general, hay otros fenómenos distintos de la inflamación que condicionan la discapacidad y la muerte axonal en las etapas progresivas de la enfermedad y sobre los que no actúan los agentes inmunomoduladores.

A. FENÓMENOS FISIOPATOLÓGICOS QUE OCURREN EN LA EM.

La destrucción tisular en la fase aguda se debe a la inflamación y ésta es distinta en función del estadio de la enfermedad:

1. Fase en brotes. Brotes inflamatorios que dependen del sistema inmune periférico que dan lugar a placas.
2. Fase progresiva. La inflamación conduce a la expansión de las placas preexistentes así como a un daño axonal difuso en la sustancia blanca aparentemente normal.

B. DAÑO AXONAL PRIMARIO Y SECUNDARIO. Ver Esquema 2.

1. Activación/disfunción inmunológica. Se desconocen los factores genéticos o ambientales que desencadenan la disfunción inmunológica en la EM. Por causas desconocidas, aparece en el sistema inmune periférico una colonia de linfocitos T CD8+ reactivos frente a proteínas de la mielina como las MOBP (Myelin-associated oligodendrocytic basic protein)⁹, la proteína básica de la mielina (MBP), la proteína proteolipídica (PLP) o la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG)¹⁰ presentes en el oligodendrocito, la célula encargada de mantener la mielina y el axón^{11;12}.
2. Alteración de la barrera hemato-encefálica (BHE). La disfunción de la BHE es un hecho que aparece en etapas precoces de la enfermedad conjuntamente con la disfunción inmunológica. Su mecanismo es desconocido pero es en esta etapa cuando aparecen los marcadores de actividad inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo (LCR)¹.
3. Migración de células T reactivas a la mielina (TCD8+) desde la sangre periférica al SNC atravesando la BHE alterada. Estos linfocitos destruyen la mielina producida

- por los oligodendrocitos actuando sobre las proteínas diana (MOBP, MBP, PLP, MOG...), que hacen de antígenos. Esta secuencia de eventos, concuerda con los modelos experimentales en ratones en los que se ha demostrado que la desmielinización comienza 1-2 días tras la inflamación mientras que la pérdida axonal significativa ocurre más tardíamente (alrededor del día 13), antes de la pérdida del cuerpo de la célula ganglionar (el día 14) cuando aparecen las células apoptóticas¹³.
4. Activación/disfunción glial. Además de un mecanismo de daño axonal citotóxico de los propios TCD8+ reactivos, hay daño por la acción de las células de la microglía. El sistema inmune puede convertirse aquí en un aliado en vez de en un enemigo ya que tiene la capacidad de modular la reactividad glial y la excitabilidad neuronal después del daño neural.
 5. Fruto de la liberación de mediadores de las células dañadas, se desencadenan una serie de eventos secundarios:
 - a. Los macrófagos activados en el proceso general de inflamación digieren los productos de degradación de la mielina que resultan tóxicos para la célula neuronal.
 - b. Aparece una sobreexcitación por glutamato que se libera del interior de las células muertas y que produce aumento del calcio y el sodio intracelulares durante la excitación normal.
 - c. El óxido nítrico que aparece como producto de la inflamación, se une a la citocromo C oxidasa e inhibe la cascada respiratoria en la mitocondria¹⁴⁻¹⁷ con lo que no sólo tenemos un daño directo de los linfocitos sino que se suman la disfunción glial, la sobreexcitación por glutamato y las acciones del óxido nítrico y otros radicales libres.
 6. En el caso particular del nervio óptico, el daño mitocondrial presenta algunos detalles destacables. Mientras que las mitocondrias son muy abundantes en la región prelaminar del disco óptico, su número se reduce cuando empieza la vaina de mielina. La distribución de las mitocondrias se concentra a lo largo del axón en las zonas amielínicas y en los nodos de Ranvier en las zonas mielínicas. El transporte desde el soma hasta esas zonas depende de la propia producción de energía, de la integridad del citoesqueleto, de sus componentes proteicos (tubulina etc.) y de una adecuada mielinización de los axones^{18;19} por lo que sufrirán mayor daño aquellas zonas que contengan más mitocondrias: el inicio de la vaina de mielina del nervio óptico y los nodos de Ranvier de todas las neuronas del SNC. Stokely et al comprobaron que algunos índices de daño axonal aumentaron significativamente dentro de los 13 días después de la exposición a un antígeno similar a las proteínas de la mielina: el indicador de la paranodina (la proteína de unión paranodal en el axón) y la proteína precursora del amiloide, lo que indica una pérdida de uniones paranodales y una dificultad en el transporte axonal rápido respectivamente²⁰.
 7. Es en esta fase de la disfunción mitocondrial donde se habla de los fenómenos de estrés oxidativo y donde se intenta actuar con determinados fármacos antioxidantes^{21;22}. El déficit metabólico crónico de los axones conduce a un aumento de la demanda de energía, a una dificultad en el transporte axonal y a una serie de eventos metabólicos derivados del estado crónico de "hipoxia" (descenso de NAD que provoca disfunción mitocondrial, depleción de ATP y entrada de calcio en la célula) que conduce a una mayor destrucción de axones^{23;24}. Se entra así en un círculo vicioso que perpetúa el daño: daño en la mielina— mayor requerimiento energético + lesión de la mitocondria – déficit metabólico crónico – mayor requerimiento energético.

8. Aparece una falta de soporte trófico por parte del oligodendrocito dañado y metabólicamente alterado con lo que la remielinización es más difícil. El daño de los oligodendrocitos produce a su vez una mayor activación de la inmunidad ²⁵ lo que también mantiene el círculo vicioso anterior.
9. Hay liberación de Ca²⁺ intracelular además del que se acumuló previamente, por lo que se activan vías tóxicas dependientes del calcio que degradan los microtúbulos, los neurofilamentos y las proteínas de las membranas, se inhiben más aún las funciones mitocondriales y se promueve la muerte celular. El daño asimétrico en el nervio óptico descrito en algunos estudios podría deberse a la distribución irregular de estas proteínas del citoesqueleto ²⁶.
10. La liberación de Ca²⁺ intracelular, la sobreactivación de los receptores axonales de glutamato y la activación de los canales de calcio voltaje dependientes ²³ en los axones, ahora sin mielina, contribuyen a la discapacidad. Además, los canales de sodio que antes se concentraban en los nódulos de Ranvier, ahora se distribuyen por todo el axón y, como este proceso es dependiente de energía, demanda más energía y por tanto empeora el cuadro por la disfunción mitocondrial preexistente. En todo este proceso, los axones de pequeño diámetro son más vulnerables y por tanto se dañan antes ²⁷.

Como resumen, el daño axonal primario no podemos separarlo del daño secundario a la destrucción de la mielina y en ambos estarían implicados los sistemas inmunes adaptativos e innatos^{2,5,28-32}. En la inflamación cerebral, son inseparables los fenómenos inmunológicos y neurobiológicos que contribuyen al daño tisular ⁵.

LA NEURITIS ÓPTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- Frecuencia: La frecuencia de neuritis óptica en pacientes con EM es alta ya que aproximadamente el 15-20% de las EM se presentan como una neuritis óptica (NO) ³³ y el 38-50% de los casos las desarrollan en algún momento de la enfermedad ³⁴. La buena recuperación funcional tras un brote dificulta aún más la selección de los pacientes ³⁵ porque muchos de ellos no saben si han tenido algún brote de neuritis óptica o incluso no saben el ojo en el que lo han tenido.
- Intensidad. En un metaanálisis reciente, se describe que tras un episodio de neuritis óptica en pacientes con esclerosis múltiple, la pérdida media de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) es de 20,38 micras y de 7,08 en pacientes sin antecedentes de neuritis óptica ³⁶.
- Otros aspectos. El 40% del cerebro está dedicado a la visión lo que justifica la cantidad de síntomas visuales de la EM ³⁷ y supone un problema a la hora de medir la neuroprotección de los fármacos utilizados en la enfermedad ³⁸.

Esquema 2. Fisiopatología de la esclerosis múltiple. Esquema modificado de Aktas et al, Tumani et al, Hartung et al, Butt et al, Napoli et al, Carelli et al, Racke et al y Lim et al^{1,19,39-44}.

Siglas y abreviaturas del Esquema 2.

TGF β y TNF α : factores de crecimiento tumoral beta y alfa; IIs: interleucinas; CNTF: factor neurotrófico ciliar; N-CAM: molécula de adhesión celular neuronal; NT-3: neurotrofina 3; NGF: factor de crecimiento nervioso; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; IGF-1: factor de crecimiento insulínico; MBP: proteína básica de la mielina; MBP-LM: MBP como material; Anti-MBP: anticuerpos anti MBP; anti-MOG y anti-PLP: anticuerpos contra componentes de la mielina; S-100; GFPA; proteína ácida grial fibrilar; NO: óxido nítrico; NAA: N-acetil aspartato; Nf (L y M): neurofilamentos (L y M); NSE: enolasa específica de neuronas; BHE: barrera hematoencefálica; LCR: líquido cefalorraquídeo; POG: célula precursor de los oligodendrocitos; IFN beta: interferón beta; MHC I y II: complejo mayor de histocompatibilidad I y II; s-ICAM y SVCAM 1: moléculas solubles de adhesión celular; VLA-4; LT: linfocito T; AG; acetato de glatirámico; CD4 y CD8: dos tipos de linfocitos T; Th1 y Th2: dos tipos de linfocitos T helper; CCRs y CXCRs: receptores de citoquinas; CPA: célula presentadora de antígenos; CAMs: moléculas de adhesión celular solubles; MMPs: metaloproteinasas de la matriz; LB: linfocito B; Cp: célula plasmática; C5b-9: complejo final de ataque a la membrana (complemento); I, II, III y IV: cuatro patrones histopatológicos de destrucción de la mielina en la esclerosis múltiple; SNC: sistema nervioso central; OG: oligodendrocito; M Φ : macrófago; Na⁺ y Ca²⁺: moléculas o canales de sodio y calcio; Glu: glutamato; Astr: astrocito.

B. PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT) EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM).

La OCT es una técnica de imagen no invasiva que utiliza la interferometría de baja coherencia para obtener imágenes de alta resolución⁴⁵. La primera aplicación en el campo de la biomedicina fue para la medida de la longitud del ojo⁴⁶. La generación de imágenes bidimensionales análogas a la ecografía B se consiguió en 1991 por Huang D et al⁴⁷, la primera utilización en humanos en 1993 y la primera utilización en esclerosis múltiple fue a cargo de Parisi et al⁴⁸.

La OCT es una tecnología que basa su capacidad para la resolución en profundidad en la fuente de luz y por tanto en la longitud de onda de dicha luz. Desde su aparición, los principales avances de la OCT han sido el usar fuentes de luz con longitudes coherentes de onda cada vez más cortas y además disminuir el tiempo de adquisición de las imágenes lo que ha permitido aumentar la resolución y la reproducibilidad y por tanto apreciar detalles que ni siquiera puede el microscopio convencional.

En la OCT de dominio temporal⁴⁹⁻⁵¹, la imagen tipo A se produce cambiando la dirección de la luz en el interferómetro para extraer una imagen reflejada con profundidad. La señal es procesada teniendo en cuenta la diferencia temporal de las señales y las imágenes obtenidas se representan como medias por cuadrantes y franjas horarias además de una media global. Estos valores se comparan con una base normalizada en población normal.

El mayor número de artículos en los que se estudia el papel de la OCT (de dominio temporal) en pacientes con esclerosis múltiple se produjo desde el año 2007⁵²⁻⁶¹. En estos y otros estudios, la OCT ha ido consolidando su papel en el estudio de la EM. Con los aparatos de OCT de dominio temporal, se ha encontrado una correlación de la CFNR con la sensibilidad al contraste⁶² con la pérdida axonal tras un brote de neuritis óptica⁶⁰ con algunos parámetros de disminución de sustancia cerebral medidos con resonancia magnética nuclear (RMN)^{59;63;64} con los datos histológicos en ojos enucleados⁶⁵, con la discapacidad medida con la escala EDSS^{64;66;67}, con el campo visual⁶⁸, con la duración de la enfermedad⁶⁷, con la agudeza visual^{61;69} y la relación entre los volúmenes de CFNR y maculares^{70;71}. Otros estudios precisaron la relación entre la OCT de dominio temporal y las pruebas electrofisiológicas como los potenciales evocados visuales multifocales (PEVmf)⁷², el electroretinograma patrón (PERG)⁴⁸ y la latencia del P100 del PEV⁷³.

Numerosos estudios proponen a la OCT como un medidor de neuroprotección en la esclerosis múltiple^{74;75} y como biomarcador de daño estructural^{76;77} (más que la RMN)^{78;79} aunque todavía es necesario definir el papel de la pérdida axonal en la retina en los fenómenos de neurodegeneración, neuroprotección y neurorestauración^{74;75;80}. La OCT tiene la ventaja de que es una prueba incruenta, validada, reproducible, fiable y no invasiva con una buena correlación con los test funcionales en ojos afectados o no por una NO⁸¹.

Pero sobre todo, el hallazgo más importante se produjo cuando estos estudios demostraron una pérdida de CFNR en los ojos sin antecedente de neuritis óptica^{56;60}. Este hallazgo, junto a los anteriores en los que la OCT se asociaba a pruebas anatómicas y funcionales, colocó a la OCT en una encrucijada privilegiada para constituirse como un marcador del daño generalizado en la sustancia gris cerebral de los pacientes con EM ya que ese daño sería en teoría independiente del daño producido por un episodio de neuritis óptica, el principal factor de confusión en este tipo de pacientes.

Su utilidad en el seguimiento también ha sido planteada en algunos estudios. Costello F y colaboradores describieron que entre 0 y 3 meses tras un episodio de neuritis óptica retrobulbar no se observan cambios en la CFNR; entre 4 y 6 meses después se pierde una media de 19 micras en la CFNR y después de los 6 meses habitualmente no se observan cambios en la OCT. En este estudio se encontró además que la atrofia irreversible en la CFNR se correlacionaba con la pérdida permanente de la visión⁶⁸.

Recientemente, un metaanálisis realizado por Petzold A et al, analizó la influencia de la degeneración transináptica retrógrada desde las radiaciones ópticas o el núcleo geniculado lateral en la CFNR medida con OCT en un intento de explicar la pérdida de CFNR en los ojos de pacientes con EM sin antecedente de neuritis óptica³⁶. Este metaanálisis, aunó los resultados de todos los estudios anteriores y sentó las bases para un papel más predominante de la OCT como marcador de neurodegeneración y neuroprotección.

C. REPRODUCIBILIDAD Y VALORES DE SENSIBILIDAD DE LA OCT EN PACIENTES CON EM.

La reproducibilidad de la OCT se ha demostrado en adultos sanos⁸²⁻⁸⁷, en niños⁸⁸ y en ojos glaucomatosos^{83;89-94} encontrándose una buena correlación entre los parámetros estructurales y funcionales con los clínicos^{95;96}. En los ojos glaucomatosos, los valores máximos de la señal^{97;98}, el número de imágenes por examen⁹⁹ y la dilatación pupilar⁹⁹ se

asociaron a una mejor reproducibilidad en las medidas de espesor. La dilatación pupilar también obtuvo mejores valores máximos de la señal ¹⁰⁰.

La OCT tiene además la posibilidad de utilizar protocolos estándar que obtienen imágenes de alta definición; sin embargo, el tiempo en obtenerlas es mayor y está influido por los movimientos oculares. Todo esto, y el hecho de que algunos protocolos con menor tiempo de ejecución (Standard RNFL y Fast RNFL) sean igualmente reproducibles ^{101;102} hace que los protocolos Fast sean más prácticos. El espesor retiniano en el área macular y el espesor de la CFNR son medidas reproducibles y una herramienta útil para monitorizar a los pacientes con enfermedades maculares o que afecten a la CFNR ^{103;104}.

Hay escasos estudios que evalúen la reproducibilidad intra e interexplorador ¹⁰⁵ y la capacidad de la OCT para medir la pérdida axonal en la CFNR en los pacientes con EM ^{48;74}. Esta pérdida de células ganglionares puede ser incluso detectada de forma subclínica en pacientes con función visual normal y, aunque tanto la OCT como el GDx ^{56;106;107} como el HRT ¹⁰⁸ son herramientas complementarias que pueden identificar este daño, la OCT es más sensible que éstas para identificar los cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina asociados a la evolución de la EM por lo que se convierte en la prueba principal para examinar a estos pacientes.

Las medidas de la CFNR son reproducibles en diferentes días, por diferentes examinadores y en centros diferentes ¹⁰⁵ y los controles sanos no han mostrado aumentos en la variabilidad con seguimientos de un año ¹⁰⁹.

Los estudios de cohortes de pacientes con EM de diferentes instituciones han mostrado una marcada similitud en el espesor de la CFNR frente a los controles (90-93 vs 103-105 micras) ¹¹⁰ y el límite de resolución de la OCT de dominio temporal en ambos se encuentra en torno a las 15 micras mientras que los valores individuales son más propensos a variar que las medias de grupos.

Hay diferencias en la medida de la CFNR dependiendo de la máxima intensidad de la señal que varía entre 0 y 10, siendo 10 la medida de máxima calidad y 0 la medida de mínima calidad. Con un valor de 10, el espesor de la CFNR es 13 micras mayor que el producido con un valor de 5 por lo que los estudios intentan obtener las medidas con la máxima reproducibilidad posible ¹¹¹.

D. CORRELACIÓN DE LA OCT CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS.

A. Agudeza visual.

Se ha demostrado una correlación significativa entre la reducción de la CFNR y del volumen macular ⁵³ con algunos parámetros de la función visual como las medidas de la agudeza visual (a pesar de que la prueba de agudeza visual de Snellen no sea suficientemente sensible para detectar los cambios de los pacientes con EM) ^{64;112}, agudeza visual con bajo contraste e incluso se han calculado las ecuaciones de regresión lineal que ligan ambas variables, siendo mejor la correlación en aquellos ojos con antecedente de neuritis óptica ^{68;113;114}. Incluso en un análisis estructural más preciso, se ha encontrado una correlación positiva entre el espesor de las tres capas retinianas más internas, la sensibilidad visual y la integridad del mosaico de los conos ¹¹⁵. Se ha establecido que un espesor de la CFNR menor de 75 micras en pacientes con EM es indicativo de un peor pronóstico visual ^{58;68;116}.

La sensibilidad al contraste está reducida en pacientes con EM frente a los controles sanos y tanto el espesor de la CFNR como el volumen macular total son predictores de la sensibilidad al contraste en pacientes con EM pero no en sanos.

Resumen: el espesor de la CFNR se ha correlacionado con algunos parámetros de la función visual como la agudeza visual.

B. Campo visual

En la mayoría de los estudios en los que se encuentra una correlación entre la desviación media (DM) del campo visual y el valor promedio del espesor de la CFNR, ésta es débil^{56;70;117;118}. Otros investigadores como Cheng et al encontraron una buena correlación entre estos parámetros en los ojos de pacientes con NO pero no en los que no tenían antecedente de NO¹¹³.

Como las alteraciones del campo visual en la esclerosis múltiple pueden ser de cualquier tipo (preferentemente difusas) y generalmente transitorias, es difícil encontrar una correlación con la CFNR^{119;120}.

Resumen: la concordancia entre el espesor de la CFNR y los parámetros del campo visual es débil y en cualquier caso mejor en los ojos con antecedente de neuritis óptica.

C. Pruebas electrofisiológicas.

a) Potenciales evocados visuales (PEV).

Los PEV convencionales miden la respuesta cortical en estimulación monocular en los 30° centrales del campo visual^{121;122} mientras que los PEV multifocales (PEVmf) examinan la conducción nerviosa en partes del campo visual que el PEV no estimula comparando con el ojo contralateral o con controles normales¹²³.

La reducción de la amplitud de la onda positiva a los 100 ms (P100) del PEV indica un daño axonal (que puede medirse con la OCT) mientras que el aumento de la latencia de dicha onda indica un daño mielínico. En los pacientes con EM aumenta la onda negativa a los 75 ms (N75) y las latencias del P100¹²⁴.

El estudio de los PEV en los ojos afectados o no por una neuritis óptica está formalmente incorporado en los actuales criterios de McDonald para las formas primariamente progresivas¹²⁵ y como test de rutina en los pacientes con síndrome neurológico aislado (SNA) (serología, LCR, PEV y RMN del cerebro y la médula espinal)¹²⁶. De hecho, se ha propuesto que sean las pruebas como los PEV o la OCT las que establezcan una nueva clasificación de la EM basada más en los mecanismos fisiopatológicos que en los criterios clínicos empíricos¹²⁷.

Los PEV son un marcador en muchos casos permanente de neuritis óptica clínica y subclínica^{73;128}. La amplitud de los potenciales evocados se ha correlacionado con la agudeza visual en condiciones de algo y bajo contraste y con el espesor de la CFNR⁶⁹, con una sensibilidad mayor que la OCT y parecen ser un marcador más fiable a la hora de determinar la implicación de la vía visual en los pacientes con historia de neuritis óptica⁷³.

Brusa et al fueron los primeros que detectaron una reducción de la amplitud del PEV en ojos de pacientes con EM no afectados de neuritis óptica. Estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores^{55;56;69;106;116}.

El 60,4% de los pacientes con EM presenta anomalías en las latencias o la amplitud de los PEV¹²⁹. Concretamente, en pacientes con EM sin historia de NO ni síntomas

visuales, los PEV mostraron latencias > 115 ms en el 54,4% de los ojos y la sensibilidad al contraste estuvo alterada en al menos una frecuencia en el 77,1% de los ojos ¹³⁰. Weinstock-Guttman et al encontraron latencias aumentadas en el P100 en el 75% de los pacientes con esclerosis múltiple (desconociendo los síntomas) ¹³¹. Los resultados arrojados por la literatura son contradictorios y no concluyentes (Tabla 1).

Tabla 1. Relación entre el espesor de la CFNR medida con OCT y los parámetros electrofisiológicos de los PEV.		
Artículo	Latencia del P100	Amplitud del P100
Parisi et al 2003 ⁴⁸	NO	NO
Trip et al 2005 ¹¹⁶	-	SI
Almarcegui et al 2010 ¹³²	SI	-

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OCT: tomografía de coherencia óptica; PEV: potenciales evocados visuales.

b) Potenciales evocados visuales multifocales (mfPEV) y campo visual (CV).

No hay artículos que estudien la correlación de los PEV con el campo visual en pacientes con EM aunque sí en pacientes con glaucoma ¹³³. En el estudio de Laron et al, los PEVmf detectaron más escotomas en pacientes con NO y EM que el campo visual pero la correlación entre ambas pruebas fue moderada ($r=0,73$) ⁷².

También en ojos con NO, Danesh-Meyer et al hallaron que el coeficiente de concordancia de la OCT con el campo visual fue del 60%, de la OCT con el coeficiente amplitud/latencia del PEVmf 60% y de la OCT con la amplitud del PEVmf 66%. La correlación entre la OCT y la amplitud del PEVmf fue de $R^2 = 0,36$, mientras que la correlación OCT con CV Humphrey fue de $R^2 = 0,29$. La amplitud del PEVmf y el DM del CV tuvieron una correlación lineal de $R^2 = 0,59$ ¹³⁴.

Aunque hay pocos estudios, los datos apuntan a que los potenciales evocados multifocales puedan ser más sensibles que la OCT en la detección de las anomalías del nervio óptico, de la presencia de una mayor inflamación en el sistema nervioso central o de ambas. La correlación de las latencias del PEVmf con el espesor de la CFNR sugiere un papel de la desmielinización en la promoción de la pérdida axonal ^{55;135}.

Resumen: los PEVmf pueden ser más sensibles que la OCT, con mejor concordancia con las alteraciones en el campo visual.

D. Resonancia magnética nuclear (RMN).

Las medidas de la RMN son cinco a diez veces más sensibles que la clínica para detectar la actividad de la enfermedad ¹³⁶ por lo que se ha utilizado para valorar el efecto de los tratamientos inmunomoduladores ¹³⁷.

La extraordinaria sensibilidad de la RMN constituye un factor limitante y un inconveniente ya que no siempre tiene traducción clínica. La sencillez, rapidez de la OCT y la mejor correlación del espesor de la CFNR con el grado de discapacidad de la enfermedad, son obvias ventajas sobre las medidas del volumen cerebral con RMN.

El daño en las radiaciones ópticas en los pacientes con EM medido con dos índices de la RMN (anisotropía fraccional y difusión lambda) se asoció con la pérdida de la CFNR de la retina y la agudeza visual ¹³⁸, lo que implica una correlación entre ambos procedimientos diagnósticos.

Hay algunos estudios que establecen una buena correlación entre el grado de atrofia cerebral evaluado por RMN y los parámetros obtenidos con OCT ^{32;54;59;63;64;66;139}.

E. Duración de la enfermedad.

Varios estudios han encontrado una correlación inversa y significativa entre las medidas obtenidas por OCT y la duración de la enfermedad aunque otros no lo han hecho. Los datos se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Relación entre el espesor de la CFNR medida con OCT y la duración de la enfermedad.

Artículo	Relación con la duración de la enfermedad	Coefficiente de correlación lineal (r) y valor de p
Sepulcre et al 2007 ⁶⁶	SI	r = -0,301 (p = 0,003)
Siger et al 2008 ⁵⁹	SI	r = -0,7 (p = 0,003) sin APNO r = -0,2 (p = 0,2) con APNO
Spain et al 2009 ⁶⁷	SI	r = -0,43 (p < 0,001)
Pueyo V et al 2008 ⁵⁶	SI	r = -0,262 (p = 0,011)
Fisher JB et al 2006 ⁶²	SI	r = -0,6 (p = 0,003)
Klistorner A et al 2008 ^{55;70}	NO	NS
Henderson AP et al 2008 ^{55;70}	NO	NS

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OCT: tomografía de coherencia óptica.
APNO: antecedente personal de neuritis óptica

F. Discapacidad y EDSS (Expanded Disability Status Scale).

La atrofia cerebral se ha correlacionado con la medida de la discapacidad ¹⁴⁰ y ésta, medida con la escala EDSS, se asoció a la atrofia de la CFNR (r = -0,348, p = 0,001) ⁶⁶.

Tabla 3. Relación entre el espesor de la CFNR medida con OCT y la discapacidad (medida con la escala EDSS).

Artículo	Relación con la discapacidad	Coefficiente de correlación lineal (r) y valor de p
Sepulcre et al 2007 ⁶⁶	SI	R = -0,348
Siger et al 2008 ⁵⁹	SI	R = -0,7
Toledo et al 2008 ¹⁰⁸	SI	R = -0,399
Siepman 2010 ¹¹⁷	SI	R = -0,30
Albretch P 2007 ⁵²	SI	R = -0,42
Naismith RT 2009 ^{77;141}	NO	NS
Oreja-Guevara C 2010 ^{77;141}	NO	NS

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OCT: tomografía de coherencia óptica; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

En la Tabla 3 se resumen los resultados de los estudios que demostraron o no una correlación entre el espesor de la CFNR y la discapacidad medida con la escala EDSS.

E. VALOR DE LA OCT COMO MARCADOR BIOLÓGICO EN LA EM.

El amplio uso de la OCT evaluando el nervio óptico y el sistema visual ha revolucionado nuestra medida, manejo, investigación y comprensión de las enfermedades neurooftalmológicas incluyendo las desmielinizantes que afectan a la vía visual anterior en adultos o niños ^{142;143}. Como la vía aferente visual se afecta frecuentemente en el caso concreto de los pacientes con EM, las medidas clínicas, de imagen y electrofisiológicas de esta vía no sólo aportan datos de la fisiopatología de la enfermedad sino también posibles medidas de los efectos terapéuticos ¹²³.

El valor de la OCT reside en que la CFNR está compuesta por axones desmielinizados del nervio óptico y por lo tanto no está contaminada por los efectos de la desmielinización ¹⁴⁴.

- En estudios transversales, se ha comprobado que los ojos adelfos de pacientes con episodios de neuritis óptica presentan un espesor macular ⁵⁷ y de la CFNR menor que el de los controles ^{56;60;62;145}.
- El espesor de la CFNR además se ha correlacionado con:
 - Parámetros oculares funcionales como la agudeza visual ^{68;113;114}, el valor DM del campo visual ^{56;70;117;118} y los parámetros de latencia ^{116;132} y amplitud ^{116;132} del P100 del PEV.
 - Parámetros anatómicos. En algunos estudios se ha correlacionado el espesor de la CFNR con la atrofia de la sustancia gris y del volumen cerebral total o de las lesiones activas ^{54;59;66}.
 - La duración de la enfermedad. Cuanto mayor es el tiempo de evolución, menor es el grosor de la CFNR ^{56;59; 62; 66; 67}.
 - La discapacidad neurológica: Hay estudios que señalan que la pérdida de CFNR podría reflejar la neurodegeneración a un nivel global cerebral lo que explicaría la asociación con la discapacidad ^{36;146;147}. Se ha demostrado en la mayoría de los estudios clínicos que cuanto mayor es la puntuación en la escala EDSS, menor es el grosor de la CFNR ^{52;59;66;108;117}.
 - El tipo de EM. La pérdida de CFNR revela diferencias significativas entre los síndromes neurológicos aislados, la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) y la esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) porque la extensión de la atrofia se correlaciona con la progresión de la enfermedad ¹¹⁴, siendo el daño mayor en las formas secundarias progresivas. La pérdida axonal cerebral difusa en la EM condiciona la atrofia cerebral que aparece en las fases finales de la enfermedad ⁶³.
 - La OCT permite también distinguir entre la neuritis óptica asociada a la EM y la asociada a neuromielitis óptica porque el patrón de cambios difiere en algunos aspectos ⁷⁶. La neuromielitis óptica se asocia con un daño más extenso de la CFNR en pacientes afectados de neuritis óptica que en las formas asociadas a EMRR por lo que la OCT podría orientar hacia esta entidad y ayudar a distinguir la etiología de estos casos de neuritis óptica. Este aspecto

apoya una vez más el hecho de que la OCT pueda servir como un marcador de implicación axonal en las enfermedades desmielinizantes ^{58;76;141;148}.

- En estudios longitudinales, tres de los estudios prospectivos publicados ^{66;149;150} demuestran que existe una reducción de la CFNR con el avance de la enfermedad y que ésta parece mayor en el grupo sin tratamiento inmunomodulador ^{149;150}. Incluso se demuestra esta disminución en las fases sin brotes, sin episodios de neuritis óptica ⁶⁶ o tras dos años después de un episodio de neuritis óptica. En estos casos, la atrofia progresiva de la CFNR sugiere que hay una actividad subclínica de la enfermedad ya que esta atrofia ocurre en paciente con EM y no en controles sanos. Todos los datos anteriores apoyan la utilidad de la OCT como biomarcador indirecto de la neurodegeneración en la esclerosis múltiple.

F. EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS EN LA NEUROPROTECCIÓN.

Los tratamientos actuales incluyen agentes inmunomoduladores o inmunosupresores pero no neuroprotectores o regeneradores ¹⁵¹. Además, los que actúan sólo en la periferia, proporcionan una neuroprotección indirecta y no directa ¹⁵². Por tanto, los nuevos tratamientos deberían frenar la inflamación y promover la neuroprotección y la neuroregeneración

A. FÁRMACOS DISPONIBLES.

El metotrexato no ha demostrado eficacia ¹⁵³ y la mitoxantrona sólo ha demostrado una eficacia parcial pero con un perfil de seguridad desconocido ¹⁵⁴.

El interferón (IFN) tiene un efecto protector moderado frente al desarrollo de exacerbaciones en los dos primeros años de tratamiento de las formas recurrentes-remitentes y se ha asociado con una reducción del 20% en el riesgo relativo de ataques ¹⁵⁵ mientras que el acetato de glatirámero no ha mostrado efectos beneficiosos sobre las medidas principales de resultado en la EM, es decir, la progresión de la enfermedad (empeoramiento persistente de al menos un punto en la (EDSS) y no afecta sustancialmente al riesgo de recaídas clínicas aunque sí se deben tomar en consideración disminuciones leves en la puntuación media en dicha escala ¹⁵⁶, en las tasas de ingreso hospitalario, en los ciclos de esteroides durante el tratamiento ¹⁵⁷ y en el número de lesiones en la RMN ¹⁵⁸.

Resumen: tanto el IFN como el acetato de glatirámero han mostrado tener algún efecto positivo en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

B. INDICACIONES Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS.

Aunque hay tratamientos novedosos como los nuevos fármacos orales (Fingolimod), anticuerpos monoclonales ¹⁵⁹ o el implante de células madre ¹⁶⁰⁻¹⁶⁶ todavía hay experiencia limitada. Los más aceptados y con más experiencia en su uso son el grupo de los IFN y el acetato de glatirámero.

Copaxone® (acetato de glatirámero). Aprobado por la FDA a dosis de 20mg/día subcutánea diaria para la EM o el SNA con alto riesgo de desarrollar EM ¹⁶⁷. Interfiere

con la presentación del antígeno simulando y compitiendo con el MBP, un antígeno propio, para unirse al complejo mayor de histocompatibilidad de la célula presentadora de antígeno (receptor de células en el linfocito T helper), lo que reduce la actividad del Th1, promueve la respuesta Th2 y aumenta la producción de citoquinas antiinflamatorias¹⁶⁸. Además, produce un aumento de células supresoras, induce tolerancia, expande la población reguladora de células T y altera las células presentadoras de antígenos (APC).⁴⁴ El efecto neuroprotector del acetato de glatirámero se basa a su vez en la promoción de la proliferación de las células neuronales progenitoras, su migración y su diferenciación. El mecanismo plausible sería un efecto multifactorial de inducción de células T reactivas al acetato de glatirámero en la periferia que penetrarían en el SNC donde liberarían citoquinas y factores neurotróficos¹⁶⁹.

En cuanto a sus efectos secundarios, el Copaxone® es un fármaco seguro^{170;171} y sólo se han identificado pacientes con lipoatrofia como efecto secundario relevante¹⁷² de ahí que la tasa de abandonos sea menor en este grupo de tratamiento que en el grupo tratado con interferón.

Avonex® (interferón β1a). Indicado para la EMRR a dosis de 30 microgramos intramuscular una vez por semana¹⁷³. Modula el sistema inmune reduciendo la migración de las células T desde la periferia al SNC disminuyendo la producción de moléculas de adhesión y aumentando las metaloproteasas del endotelio vascular que constituye la barrera hematoencefálica. Puede también inhibir la proliferación de citoquinas proinflamatorias de los Th1 (TNFα, IFNγ, IL-12)¹⁷⁴. El IFN beta modula la presentación de antígenos disminuyendo la expresión de moléculas como el MHC tipo II en las células presentadoras de antígeno y reduciendo las moléculas coestimuladoras. Además, cambia el patrón de liberación de citoquinas en la periferia y regula el paso a través de la BHE (reduce las moléculas de adhesión, citoquinas y metaloproteinasas de la matriz)¹⁷⁵.

El IFN beta parece tener también un efecto neuroprotector en animales quizás derivado de su acción antiinflamatoria¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

Rebif® (interferón β1a). A dosis de 22 o 44 microgramos subcutánea 3 veces por semana. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de los pacientes con SNA con alto riesgo de desarrollar EM y los pacientes con EMRR para disminuir la frecuencia de los brotes y retrasar la discapacidad. En las formas crónicas no ha sido demostrada su eficacia¹⁷⁹.

Betaferón® (interferón β1b). A dosis de 0,25 miligramos subcutánea. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de las formas EMRR para reducir la frecuencia de los brotes¹⁸⁰.

Resumen: los mecanismos de acción de los IFN y del acetato de glatirámero son distintos. Todos han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de los SNA y de la EMRR.

En cuanto a los efectos secundarios comparados con el acetato de glatirámero, hay muy poca información sobre seguridad y ésta se basa en estudios observacionales no randomizados con lo que no añaden ningún hallazgo relevante a los ensayos aleatorizados. La prevalencia de depresión mayor a los 12 meses en pacientes con EM es del 15%. El IFN puede exacerbar los síntomas con lo que se podría valorar el cambio

por acetato de glatirámero. La fatiga aparece en más de tres cuartos de los pacientes mientras que las terapias inmunomoduladoras y en especial el acetato de glatirámero mejoran la fatiga ¹⁸¹.

En la Tabla 4 se detallan los porcentajes de reacciones adversas en los grupos de tratamiento así como las tasas de abandonos.

	Síndrome pseudogripal		Reacción en el lugar de la inyección		Fiebre		Abandonos debidos a efectos adversos	
	EC	No EC	EC	No EC	EC	No EC	EC	No EC
Avonex®	59%	35%	10%	8%	14%	12%	3%	2%
Rebif®	42%	6%	48%	6%	23%	3%	5%	8%
Betaferón®	41%	15%	61%	24%	38%	17%	9%	5%
Copaxone®*	NR	0,2%	51%	24%	NR	0%	3%	8%

*Hay además un 24% y 7% de reacciones sistémicas con Copaxone® que no se han asociado al uso del IFN. NR: no registrado.
Modificado de Pollman et al y Sorensen et al ¹⁸².

Resumen: El acetato de glatirámero es mejor tolerado que el grupo de IFN debido a que en el primero predominan las reacciones locales mientras que en el segundo lo hacen las sistémicas. Comparando los tres tipos de IFN, parece que el peor tolerado es el Betaferón® seguido de Rebif® y por último Avonex® aunque depende de cada efecto secundario en particular.

C. EFECTO DE LOS FÁRMACOS SOBRE EL NERVIÓ ÓPTICO.

Según el apartado I.A de Fisiopatología de la enfermedad, bajo condiciones de inflamación autoinmune se ha demostrado una alta asociación entre la inflamación y la neurodegeneración ² pero la eliminación del componente inflamatorio no detiene necesariamente la neurodegeneración ¹⁸³.

a) ESTUDIOS EXPERIMENTALES.

Maier K et al llevaron a cabo en animales un estudio de supervivencia de las células ganglionares retinianas bajo tratamiento inmunomodulador en animales ¹⁸⁴. El tratamiento se inició 14 días antes de la inmunización, el día de la inmunización o el día de las manifestaciones clínicas. La lesión inducida en el nervio óptico se monitorizó mediante PEV y la función de las células ganglionares de la retina con electroretinograma (ERG) en respuesta a patrones flash y patrón. Aunque los tratamientos con acetato de glatirámero e IFN beta 1 b mostraron beneficios en la actividad de la enfermedad, sólo el tratamiento con acetato de glatirámero produjo un efecto protector en las células ganglionares de la retina lo que fue independiente de la reducción de la inflamación en el nervio óptico. Además, mejoró la función visual en los animales si el tratamiento empezaba 14 días antes de la inmunización o, con menos efecto, el día de la inmunización. IFN beta 1b, por el contrario, no influyó en las funciones visuales.

Sättler MB et al ¹⁷⁸ encontraron también en un modelo animal de neuritis óptica que la aplicación de IFN beta 1 a 3 veces por semana disminuyó levemente la pérdida de células ganglionares y concluyeron que, al contrario que los factores neurotróficos, esta citoquina no protege directamente a las células ganglionares de la apoptosis.

En otros estudios animales, el tratamiento con metilprednisolona aumentó la apoptosis de las células ganglionares de la retina durante la neuritis óptica al inhibir la fosforilación de las MAPK aunque se redujera la inflamación en el nervio óptico ¹⁸⁵.

b) ESTUDIOS CLINICOS.

En un estudio clínico, se demostró un aumento de las recurrencias de neuritis óptica al iniciar el tratamiento con IFN beta 1a en pacientes con episodios de neuritis óptica previa ¹⁸⁶.

En otro estudio, la tasa de recaída anual de NO se redujo en el grupo de IFN beta 1a (Rebif 44®) comparando antes y después del tratamiento (1,01 a 0,21) ¹⁸⁷.

Resumen: los estudios experimentales cuestionan el factor protector del IFN o de los corticoides sobre el nervio óptico y parecen señalar más al acetato de glatirámico. Los resultados en pacientes no son concluyentes.

D. EFECTIVIDAD EN EL SÍNDROME CLÍNICO AISLADO PARA REDUCIR LA CONVERSIÓN A EM

Los tres tipos de interferón β 1 reducen la probabilidad de paso a EM clínicamente significativa a los 2-5 años ¹⁸⁷⁻¹⁹¹ lo que no se ha podido demostrar con el acetato de glatirámico, el natalizumab o la mitoxantrona.

En el metaanálisis de Clerico M et al de la Cochrane Library Plus se corroboran también estas conclusiones. Tres ensayos clínicos probaron la eficacia del interferón (IFN) beta para retrasar la conversión hacia esclerosis múltiple en un total de 1160 participantes (639 con tratamiento y 521 con placebo); ningún ensayo probó la eficacia del acetato de glatirámico ¹⁹².

Hay sólo dos estudios de efectividad comparativa o seguridad en subgrupos de pacientes y no demuestran los riesgos o beneficios particulares de los β interferones en dichos subgrupos.

No hay comparaciones entre los fármacos en pacientes con SNA. Comparaciones indirectas demuestran que los tres tipos de IFN fueron más efectivos que el placebo reduciendo la probabilidad de transformación de SNA a EM aunque con mayor tasa de efectos adversos que en el grupo placebo.

Los resultados del estudio de Kinkel et al y O'Connor et al se pueden ver en la Tabla 5.

Tabla 5. Comparación de los tratamientos con IFN en los pacientes con SNA.		
	EMRR frente al placebo a los 2 años	NNT
Avonex®	0,56 95% CI 0,38-0,81	7
Rebif®	0,65 95% CI 0,45-0,94	9
Betaferón®	0,50 95% CI 0,36-0,70	6

*Modificada de Kinkel et al y O'Connor et al.
IFN: interferón; SNA: síndrome neurológico aislado; RR: riesgo relativo; CI: intervalo de confianza; NNT: número necesario de pacientes que se deben tratar para evitar un caso ^{188,189}.*

II. Justificación, objetivos e hipótesis

A. JUSTIFICACIÓN.

Como hemos introducido en los apartados anteriores, la OCT es una técnica prometedora que puede utilizarse para monitorizar el efecto de los tratamientos en ensayos clínicos. Es una técnica con una reproducibilidad y sensibilidad excelentes, que se correlaciona con la pérdida axonal, con parámetros funcionales (agudeza visual, campo visual y EDSS) y estructurales (parámetros de la RMN, potenciales evocados y ERG) y además es un indicativo de daño irreversible (pobre recuperación visual tras un episodio de neuritis óptica)^{36;48;53;57;61-63;66;68;70;105;106;113;114;116;123;144;193}.

En el momento de elaboración de esta tesis, sólo había un estudio importante de reproducibilidad de la OCT en pacientes con esclerosis múltiple con dilatación pupilar y que obtuvo valores de coeficiente de correlación intraclase (CCI) muy altos para las exploraciones intervisitas, intraexplorador e interexplorador¹⁹⁴. Sin embargo, no se estableció la reproducibilidad para los valores de espesor macular. Además, recientemente se han detectado cambios en los valores maculares en los pacientes con esclerosis múltiple¹⁹⁵.

No hay datos de reproducibilidad del espesor macular en pacientes con esclerosis múltiple por lo que se justifica la realización de un estudio previo a la elaboración de la tesis doctoral.

En cuanto a otros aspectos, la relación de la pérdida visual con el adelgazamiento de la CFNR a lo largo del tiempo o la influencia del tratamiento en dicho cambio, no han sido establecidas.

Los hallazgos de los estudios longitudinales (publicados en 2009, 2010 y 2011) que detallan los cambios en la OCT en pacientes con esclerosis múltiple se resumen en la Tabla 6, 46 y 47.

Referencia	Pacientes	Controles	Diagnóstico	CFNR media en controles	CFNR media en ojos con NO	CFNR media en ojos sin NO	Pérdida promedio de CFNR
Talman LS 2010 ¹⁵⁰	299 (593 ojos) 84M/215F 43,0 (10) años	-	251 RR, 48 CIS 105 pacientes con AP de NO (208 ojos) 9 años de enfermedad Seguimiento de 18 (10) meses	-	83 ±18	96 ±13	Pérdida anual de 2,0 micras 1,4 micras en ojos sin NO y 2,4 en ojos con NO 0,5% en ojos sin EM > 3 años
García-Martin E 2010 ^{149,150}	155 ojos (79 pacientes) sin antecedentes de NO en los 6 meses previos 26M/53F 42,32 años (19-66)	-	77 RR, 1EMPP y 1 EMSP. Se dividió la muestra en 4 grupos (no tratados, IFN beta 1a, IFN beta 1b y acetato de glatirámero). Seguimiento de 12 meses. EDSS inicial 2,35 y final 2,50	-	-	90,13 micras inicial y 87,86 final	Reducción media de 3,48 micras 3,42 en no tratados y 3,53 en tratados (NS)
Sepulcre J 2007 ⁶⁶	61 22M/39F	21 8M/21F	(22 CIS, 28 RR, 5 SP, 6 PP, 21	92,3 (16,7)	85,8 (13,9) en EM	-	En el grupo de EM al cabo de 2 años la pérdida fue de 4,8

	36,38 (9) años	33,83 ¹⁹⁷ años	pacientes con AP de NO, 3 bilateral) 5,7 (7) años de enfermedad Mediana EDSS 2 (0-7) Seguimiento de 2 años		general		micras y 2,2 en controles (S)
Costello F 2008 ⁶⁸	78 (156 ojos) 37 (12) años 15 M, 63 F	-	NO unilateral en los 4 meses previos Seguimiento de hasta 28 meses	-	105,1 inicial y 81,1 final	106,9 inicial y 109,3 final	Pérdida de 2,4 micras en los ojos sin NO y de 24 micras en los ojos con NO
Costello F 2009 ¹¹⁴	81 pacientes 20M/61 F 39,60 años	-	35 CIS (con NO), 39 EMRR y 7 EMSP Duración de la enfermedad (años), 2 en CIS, 5,5 en EMRR y 14,9 en EMSP. EDSS 1,5 en CIS, 2 en EMRR y 6 en EMSP Seguimiento de 2 años	-	Al año y a los 2 años (micras) En CIS 83,9 y 83,4 En EMRR 82,3 y 78,9 En EMSP 80,8 y 84,2	Al año y a los 2 años (micras) En CIS 101,2 y 103,7 En EMRR 103,7 y 102,8 En EMSP 83,4 y 84,1	En ojos con NO: Pérdida de 0,5 micras en CIS, 3,4 en EMRR y ganancia de 3,4 en EMSP En ojos sin NO: Ganancia de 2,5 en CIS y de 0,7 en EMSP y pérdida de 0,9 en EMRR.
Henderson AP 2010 ⁷¹	34 EM progresivas 14M/20F 51 (11) años	18 10M/8F 46 años	16 PP, 18 SP explorados en 2 ocasiones separadas 575 días (rango 411-891) Mediana EDSS 6 12 años de duración de la enfermedad	89,1 (11.3) en EM al inicio y 98,2 (10) en sanos al inicio	-	-	Se redujo (en ojos sin NO) 8.7 micras en el seguimiento en EM

EM: esclerosis múltiple; OCT: tomografía de coherencia óptica; NO: neuritis óptica; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; F: femenino; M: masculino; EMRR: esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente; EMPP: esclerosis múltiple tipo primariamente progresiva; EMSP: esclerosis múltiple tipo secundariamente progresiva; CIS: síndrome clínico aislado; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Muchos estudios proponen a la OCT como un método adecuado para la evaluación del efecto de los tratamientos en la enfermedad (un medidor de neuroprotección) pero no hay estudios clínicos que lo demuestren^{74-77;80}.

B. DEFINICIÓN Y PERTINENCIA.

La relación entre la CFNR y la función visual (agudeza visual, sensibilidad al contraste y campo visual), hace de la CFNR un punto esencial en la encrucijada entre las pruebas estructurales que hasta ahora se venían utilizando para el seguimiento de la esclerosis múltiple (RMN) y las pruebas funcionales que permiten el análisis de la vía visual anterior (PEV, PEVmf), por lo que puede ser una herramienta de gran ayuda en la comprensión de los fenómenos desmielinizantes que ocurren en esta enfermedad.

La relación entre la CFNR y la discapacidad, la duración de la enfermedad y las pruebas anatómicas cerebrales (RMN) permite que la OCT no sea sólo una técnica de exploración de la vía visual sino que sus medidas puedan ser el reflejo de los fenómenos

fisiopatológicos cerebrales. Además de aportar una valiosa información sobre los fenómenos desmielinizantes, podría aclarar el efecto de los tratamientos en la enfermedad. Por todo ello y por las mínimas molestias para el paciente, la gran facilidad de realización, los bajos requerimientos de personal entrenado, el seguimiento más continuo y la alta reproducibilidad y objetividad, muchos estudios sugieren la necesidad de una mayor investigación que consolide el papel de la OCT como instrumento para monitorizar el curso de la EM^{59;61;198-200}.

C. IDONEIDAD DEL DISEÑO. OBJETIVOS.

- A. Objetivo principal. Correlacionar y comparar los siguientes hallazgos en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica al inicio del tratamiento (IFN, acetato de glatirámero y no tratados) y al año y medio de seguimiento.
- a. Espesor medio de la CFNR y grado de discapacidad evaluado con la escala EDSS.
 - b. Espesor medio de la CFNR y macular evaluados con OCT en los tres grupos de tratamiento y en los subgrupos tratados con interferón.
- B. Objetivos secundarios:
- a. Correlación y comparación entre el espesor promedio de la CFNR y la agudeza visual en ojos con y sin neuritis óptica
 - b. Evaluar la posible relación de otros factores. Correlación del espesor medio de la CFNR con:
 - i. Duración de la enfermedad.
 - ii. PEV.
 - iii. Valores maculares (ojos sin historia y con historia de neuritis óptica).
 - c. Correlación del espesor promedio de la CFNR con la amplitud y las latencias de los PEV.
 - d. Número de brotes durante el seguimiento y si requirieron o no tratamiento con esteroides.

D. HIPÓTESIS.

Las hipótesis de la presente tesis son:

1. En pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) o síndrome neurológico aislado (SNA) no tratados o tratados con interferón o acetato de glatirámero, los valores de la CFNR medidos con OCT en los ojos sin antecedente de neuritis óptica muestran diferencias entre los grupos de estudio.
2. En pacientes con EMRR y SNA no tratados o tratados con interferón o acetato de glatirámero, la medición de la CFNR con OCT en los ojos sin antecedente de neuritis óptica se correlaciona con la discapacidad (evaluada con la EDSS) y el tiempo de evolución de la enfermedad.
3. En pacientes con EMRR y SNA no tratados o tratados con interferón o acetato de glatirámero, la medición de la CFNR con OCT en los ojos sin antecedente de neuritis óptica se correlaciona con los valores de amplitud y latencia de los potenciales evocados visuales y con los valores de espesor macular.

III. Material y métodos

DISEÑO Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO: REPRODUCIBILIDAD DE LAS MEDIDAS CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.

- A. Las medidas del espesor peripapilar de la CFNR y el EM se midieron 3 veces el mismo día en 42 ojos de 21 pacientes con EM usando los protocolos “Fast” de espesores maculares y de CFNR (Stratus OCT). Se usó el mismo instrumento por el mismo explorador en todas las medidas. Los parámetros de resultado principales fueron los coeficientes de correlación intraclase (CCI) para las medias del espesor de la CFNR y del EM. El parámetro secundario fue la máxima variabilidad test-retest para dichas medidas. Los pacientes para este estudio fueron diferentes a los analizados en el proyecto principal de la tesis doctoral.
- B. Pacientes del estudio.
- Se examinaron 42 ojos de 21 pacientes con EMRR consecutivos reclutados de la unidad de esclerosis múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid, España), siguiendo en todo momento las normas éticas de investigación de la Declaración de Helsinki.
 - Se excluyeron todos los pacientes con alguna enfermedad ocular que no fuera la neuritis óptica, un estado agudo de la enfermedad o estar bajo tratamiento corticoideo. Otros criterios de exclusión fueron la agudeza visual menor de 0,5 y un error refractivo mayor de 5 dioptrías de equivalente esférico o 3 dioptrías de astigmatismo en algún ojo. El explorador fue ciego frente a la historia previa de neuritis óptica.
- C. Técnica de OCT y procesamiento de los datos.
- Se realizó una exploración oftalmológica completa: agudeza visual (cartilla de Snellen), biomicroscopia, motilidad ocular intrínseca, presión intraocular, paquimetría y examen del fondo de ojo. El mismo investigador (JHC) realizó todas las exploraciones. Se dilató la pupila con tropicamida al 1% (Tromicamida, Alcon Inc) a todos los pacientes²⁰¹.
 - A los sujetos se les realizó un escáner papilar y macular con el dispositivo de OCT Stratus (model 3000, software ver.4.0; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) tres veces en la misma sesión. Se obtuvieron tres escáneres circulares centrados en el nervio óptico con el protocolo “Fast RFNL thickness” (3,4 mm de diámetro) en 1,92 segundos, de tal manera que se obtuvieron 256 escáneres en tres ocasiones para un total de 768 puntos por escáner. Este procedimiento se repitió en tres ocasiones en la misma sesión con lo que se obtuvieron finalmente nueve escáneres. Sólo se seleccionaron los escáneres con buena alineación, sin zonas negras (sin datos), con una saturación uniforme del color, una correcta posición del ojo durante el procedimiento y al menos un valor de intensidad de la señal de 6. Se excluyeron los pacientes en los que la atrofia peripapilar excedía el círculo del escáner^{111,202-204}. Se obtuvieron además seis cortes tomográficos maculares de 30° de separación entre ellos. Este procedimiento también se repitió en tres ocasiones en la misma sesión. Se calculó la máxima variabilidad test-retest como la máxima diferencia entre las tres medidas apareadas dos a dos.

- El análisis de la media de espesor de la CFNR obtuvo 17 valores por escáner: el espesor medio, los valores medios de cada cuadrante (temporal, superior, nasal e inferior) y los 12 segmentos horarios (cada uno de 30°) para cada medida. Se analizaron de forma independiente los tres escáneres. El análisis del volumen y espesor maculares se realizó usando nueve valores de espesor de tres círculos concéntricos de 1, 3 y 6 mm obtenidos a partir de seis escáneres lineales. A estos valores se añadió el volumen macular medio medido en milímetros cúbicos. Los CCI se calcularon combinando los resultados de ambos ojos.

DISEÑO Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CFNR Y ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo con grupo control y ciego simple. La asignación de los pacientes a uno u otro grupo se realizó según la práctica clínica habitual y el análisis de los datos fue por intención de tratar. Los pacientes para este estudio fueron seleccionados entre los atendidos y seguidos en las consultas externas de la sección de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid). Antes de entrar en el protocolo, los pacientes tuvieron que firmar y fechar el consentimiento informado. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una exploración neurológica completa, (incluyendo valoración de la discapacidad con escala EDSS) por un neurólogo especializado en EM. Se realizó la medición de la CFNR con OCT en los dos ojos (por un oftalmólogo del Servicio de Oftalmología del HU Ramón y Cajal, ciego frente al tratamiento o a la cualidad de control), todo ello en el momento de entrada en el estudio y al año y medio de seguimiento. Durante el tiempo del estudio, no hubo restricciones para la utilización de fármacos sintomáticos ni para el tratamiento estándar de los brotes con esteroides en las recidivas de la enfermedad, definidas como un deterioro objetivo agudo o subagudo del estado neurológico atribuible a la enfermedad, con al menos 24 horas de duración, ausencia de fiebre y seguido de la resolución completa o parcial y precedido por estabilidad o mejoría durante al menos 30 días.

A. VARIABLES:

- a. Puntuación en la escala EDSS de discapacidad al inicio del tratamiento y al año y medio de seguimiento.
- b. Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y de los sectores maculares evaluada con OCT en los dos ojos al inicio del tratamiento y al año y medio de seguimiento.
- c. Duración de la enfermedad. En meses.
- d. Amplitud (microvoltios) y latencia (milisegundos) del P100 del PEV.

B. MÉTODOS DE MEDIDA.

- a. Escala EDSS. Ver anexo I
- b. OCT. Se realizó con el protocolo "*Fast RNFL thickness*" (3.4) previa dilatación con tropicamida 1%. Después de centrar manualmente la imagen en la papila gracias a un control con cámara, se procedió a realizar 3 mediciones de la CFNR.

Posteriormente y de forma automática, el programa calculó los datos siguientes para cada uno de los escáneres: media del espesor total de la CFNR, media para cada cuadrante y media para cada sector horario.

En la Figura 1 aparece una representación gráfica de los valores de la CFNR obtenidos en la OCT en un sujeto sano a modo de ejemplo. Sirve además para entender las tablas de resumen de los datos en los grupos del estudio.

En la Figura 2 se numeran las áreas maculares y se representa la imagen de los parámetros que obtiene la OCT en dichas zonas.

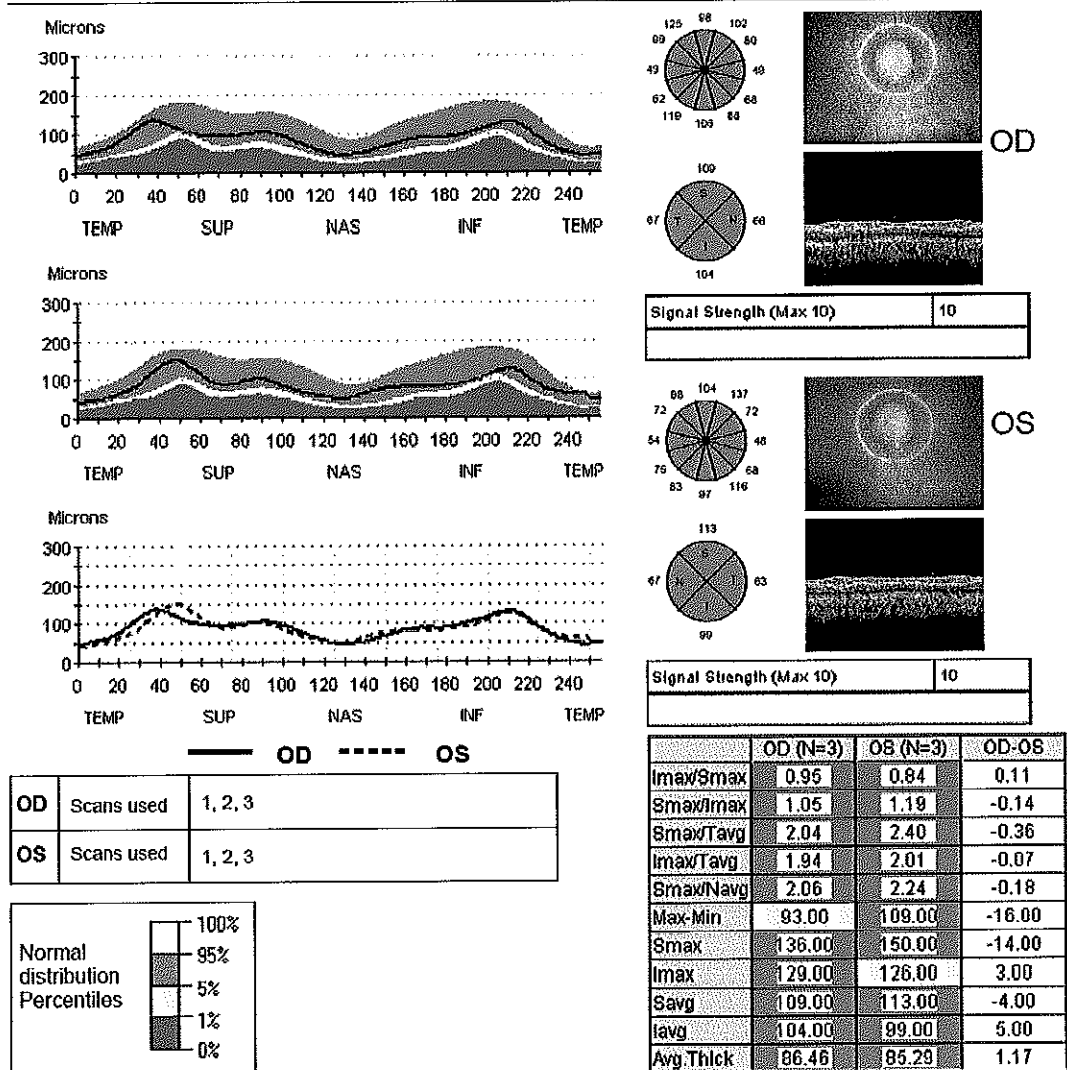


Figura 1. Representación gráfica de los valores de la capa de fibras nerviosas de la retina obtenidos en un sujeto sano con la tomografía de coherencia óptica (protocolo Fast RNFL thickness (3.4), model 3000 StratusOCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Estos valores se obtuvieron al inicio del tratamiento y al año y medio.

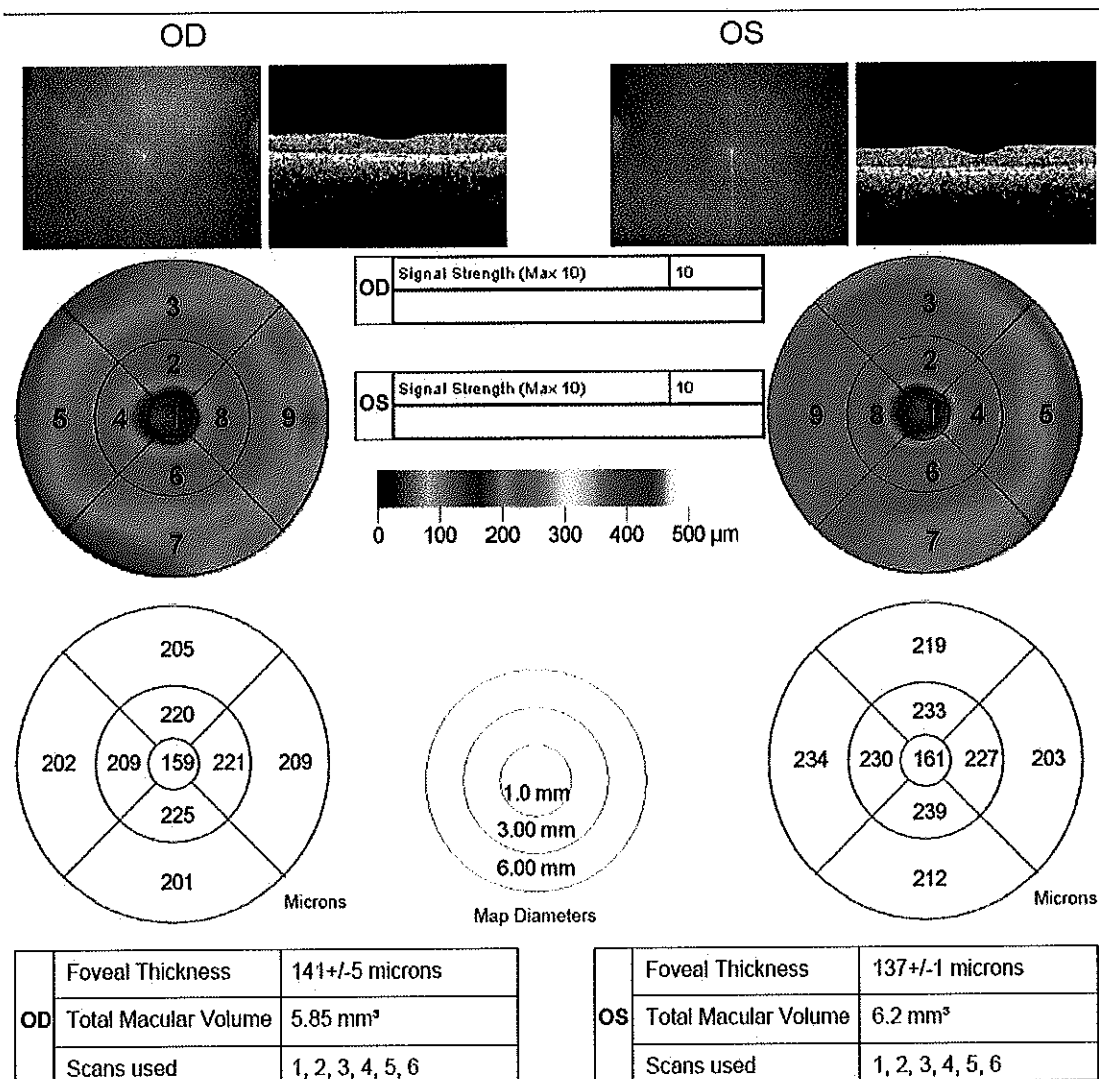


Figura 2. Representación gráfica de los valores del grosor macular obtenidos en un sujeto sano con la tomografía de coherencia óptica (protocolo Fast Macular Thickness Map, model 3000 StratusOCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Estos valores se obtuvieron al inicio del tratamiento y al año y medio.

- Zona 1. Macular central
- Zona 2. Superior interna
- Zona 3. Superior externa
- Zona 4. Temporal interna
- Zona 5. Temporal externa
- Zona 6. Inferior central
- Zona 7. Inferior periférica
- Zona 8. Nasal interna
- Zona 9. Nasal externa

C. CRITERIOS DE FIABILIDAD.

- a. La escala EDSS es la más utilizada para clasificar a los pacientes con EM en función de la gravedad de su enfermedad. Tiene los inconvenientes de ser una

escala sin intervalos, que se centra en la deambulación, una sensibilidad relativamente baja en rangos medios y avanzados de la puntuación y una ausencia de la valoración cognitiva y visual de los pacientes.

- b. Durante la realización de la medición de la CFNR con OCT, no se admitieron tomografías con:
1. Valor máximo de la intensidad de la señal menor de 6.
 2. Incorrecta colocación de las líneas de medida del grosor de la CFNR.

D. CRITERIOS DE SEGURIDAD.

- A. Efectos secundarios del IFN. Se han descrito síntomas similares a los de la gripe en el 48% de los pacientes. Un 28% de los participantes puede tener fiebre, un 26% mialgias o artralgias, un 17% fatiga, un 50% cefalea y el 62% puede tener reacciones en el lugar de la inyección con necrosis cutánea en un 1% a 3%; puede ocurrir alopecia en un 36% de los tratados, leucopenia en el 6%, linfopenia en el 27%, trombocitopenia en el 23% y elevación de los niveles de AST y ALT ²⁰⁵. En menor proporción, pueden ocurrir náuseas, vómitos, disestesias, parestesias y debilidad ³.
- B. Efectos secundarios del acetato de glatirámero. Se ha descrito una combinación autolimitada transitoria de rubor, opresión torácica, sudoración, palpitaciones y ansiedad que se resuelve espontáneamente antes de los 30 minutos después de la inyección. Hay mayor riesgo de mareos y palpitaciones. Las reacciones locales en el sitio de la inyección pueden ir desde prurito, inflamación, enrojecimiento o eritema hasta dolor ⁵.
- C. Seguridad de la OCT. Se trata de una prueba incruenta de no contacto, quedando el riesgo prácticamente limitado a una reacción adversa al colirio midriático de tropicamida 1%, necesario para la prueba, y cuya frecuencia es muy baja. Pueden consistir en una absorción sistémica (efectos atropínicos o parasimpaticolíticos), dermatitis de contacto, hipersensibilidad, aumento de la presión intraocular, visión borrosa, fotofobia o irritación ocular.

E. GRUPOS DE TRATAMIENTO:

1. Grupo control no tratado.
2. Avonex® IFN beta 1a 30 µg/semana i.m.
3. Rebif® IFN beta 1a 44 µg s.c. 3 días a la semana.
4. Betaferón® IFN beta 1b 250 µg s.c. a días alternos.
5. Copaxone®: acetato de glatirámero 20 mg/día s.c. diaria.

F. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.

1. Reclutamiento y estratificación. Los pacientes para este estudio fueron seleccionados entre los atendidos y seguidos en las consultas externas de la sección de EM del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

2. Criterios de inclusión para el tratamiento con interferón beta 1a o 1b o acetato de glatirámero establecidos por el Comité asesor de la Esclerosis Múltiple (Dirección General de Farmacia y productos sanitarios) del Ministerio de Sanidad y Consumo:
 - a. Tener un diagnóstico definitivo y seguro de EM remitente recurrente.
 - b. Edad igual o mayor a 18 años.
 - c. Al menos 6 meses de evolución desde el primer síntoma atribuible a la enfermedad.
 - d. Tener una puntuación en la escala de EDSS inferior o igual a 5,5 (sin necesitar asistencia constante ni unilateral ni bilateral). No obstante, para aquellos pacientes que puntúan una EDSS entre 5,5 y 6,5 y que no hayan desarrollado una forma progresiva de la enfermedad, el médico especialista responsable del tratamiento podrá formular la solicitud de tratamiento para cualquiera de los interferones beta autorizados y tramitarla al Comité Asesor para su evaluación.
 - e. Haber presentado al menos dos exacerbaciones comprobadas por un médico durante los últimos tres años previos a la instauración del tratamiento. Estas exacerbaciones consistirán en la aparición de nuevos síntomas o el empeoramiento de síntomas ya preexistentes como mínimo de 24 horas de duración, sin fiebre y seguidos por una estabilización o mejora como mínimo durante 30 días. En los casos diagnosticados de EM recurrente-remitente según los criterios de McDonald revisados^{125;206}, podrá iniciarse el tratamiento con interferón beta, siempre que haya habido un brote o recaída de la enfermedad en el último año. En determinadas circunstancias, podrán utilizarse citotóxicos o inmunosupresores como medicación concomitante.
 - f. Constancia por parte del neurólogo y consentimiento informado por escrito por parte del paciente y del médico de su capacidad para la correcta utilización y aplicación del tratamiento.
 - g. Pacientes con un primer brote de EM (síndrome neurológico aislado) que cumplan las siguientes condiciones:
 - i. Experimentar un único acontecimiento desmielinizante lo bastante grave como para justificar el tratamiento con corticoides intravenosos.
 - ii. Excluir diagnósticos alternativos.
 - iii. Que exista alto riesgo de desarrollo de EM definido como:
 1. Afectación multifocal por lesiones desmielinizantes que cumplan, al menos, tres de los cuatro criterios de Barkhof (demostración de diseminación en espacio por resonancia magnética craneal).
 2. Afectación monofocal con, al menos, tres de los cuatro criterios de Barkhof o afectación monofocal con síntesis intratecal de IgG, bien demostrada con bandas oligoclonales o índices elevados de IgG, más al menos dos lesiones desmielinizantes en T2 (segundo criterio de diseminación en espacio, según los criterios de McDonald).
3. Criterios de exclusión:
 - a. Formas primarias progresivas.

- b. Formas benignas: Se consideran formas benignas aquellos casos que, con más de 10 años de evolución de la enfermedad, se mantengan en una puntuación de la escala EDSS de 0 ó 1 en periodos interbrotes.
 - c. Aquellos pacientes con EM que presenten una enfermedad intercurrente que pudiera alterar el correcto cumplimiento del tratamiento o redujera substancialmente la esperanza de vida u otra enfermedad crónica grave.
 - d. Pacientes con hipersensibilidad al Interferón o a la albúmina humana.
 - e. Pacientes con epilepsia grave refractaria.
 - f. Pacientes con depresión grave y/o manifiesta ideación suicida.
 - g. Alteraciones analíticas previas al tratamiento:
 - i. HEMOGLOBINA < 9,4 mg/dl.
 - ii. CREATININA >180 mmol/l (> 2,04 mg/dl).
 - iii. ALAT (SGPT) ó ASAT (SGIT) > 3 x el límite superior a la normalidad.
 - iv. LEUCOCITOS < 3.000/mcl.
 - v. BILIRRUBINA > 2 x el límite superior a la normalidad.
 - vi. PLAQUETAS < 75.000/ mcl.
 - h. En el caso que la paciente no se comprometa a tomar medidas eficaces para evitar un embarazo o en el caso de detectarse un embarazo.
 - i. Obligatoriamente se ha de hacer un test de embarazo previo al tratamiento a todas las pacientes fértiles.
 - j. En caso de lactancia.
4. Criterios de retirada del tratamiento:
- a. Progresión manifiesta (medida al menos 1 mes después de la fecha del último brote) de la incapacidad debida a brotes durante los 12 últimos meses del tratamiento, igual o mayor a dos puntos en la escala EDSS.
 - b. Empeoramiento progresivo sin brotes de la EDSS, igual o mayor a dos puntos en los últimos 12 meses.
 - c. No existe disminución del número o de la gravedad de los brotes en 2 años de tratamiento (descontando el 1º trimestre) en relación con los 2 años previos. Podrán interrumpirse antes aquellos casos de manifiesta ineficacia.
 - d. Alcanzar el valor de 8 puntos de la escala EDSS.
 - e. Depresión grave o manifiesta ideación suicida durante el tratamiento con Interferón Beta.
 - f. Fallos de la administración de los inyectables de más del 25% (>25% de incumplimiento).
 - g. Toxicidad grave (Grados 3 y 4) debida al fármaco. Excepcionalmente a criterio del médico y previo informe del Comité, se reconsiderará la continuación del tratamiento.
 - h. Planificación de embarazo o confirmación.
 - i. Lactancia.
 - j. Aparición de epilepsia grave refractaria.
 - k. Hipersensibilidad al interferón o albúmina humana.
 - l. Hipersensibilidad al acetato de glatirámero o manitol.
 - m. La presencia de anticuerpos neutralizantes de estos tratamientos se podrá utilizar como un criterio adicional de ineficacia del tratamiento (aparecen en aproximadamente el 20% de los tratados).

5. Criterios de cambio de tratamiento. Los cambios de unos tipos de Interferón Beta a otro y de éstos a acetato de glatirámero se podrán hacer en base a los siguientes motivos:
- a. Reacciones adversas. En este caso, se recomienda disminución o incluso supresión temporal del fármaco, aplicación de otras medidas (corticoides, etc.) y posteriormente, a criterio del neurólogo, se podrá reiniciar el tratamiento retornando a la dosis previa o cambiando de tipo de interferón beta.
 - b. Ineficacia del tratamiento.
 - c. Preferencia de uso por otros motivos: vía de administración, frecuencia, conservación del fármaco...
 - d. Evolución a la fase progresiva. En este caso, el tratamiento con IFN Beta 1a intramuscular o acetato de glatirámero en EM recurrente-remitente podrá ser susceptible de cambio de tratamiento con otro Interferón Beta que tenga autorizada la indicación EM secundariamente progresiva en España.
 - e. Los pacientes pueden cambiar directamente de Interferón Beta o de acetato de glatirámero a Natalizumab siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, como la neutropenia. Si existen signos de anomalías relacionadas con el tratamiento, éstas deberán normalizarse antes de iniciar el tratamiento con Natalizumab.
 - f. Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.
 - g. En cualquiera de los supuestos anteriores, el cambio de tratamiento se comunicará a la Farmacia del Hospital y se informará al Comité Asesor en el próximo protocolo de seguimiento, especificando el motivo del cambio y adjuntando un nuevo consentimiento informado del paciente.

G. CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE ANTECEDENTE DE NEURITIS ÓPTICA^{35;207-212}.

1. Pérdida funcional visual (agudeza visual o defecto perimétrico) aguda o subaguda.
2. Dolor sordo periocular que empeora con los movimientos oculares, con un intervalo entre el dolor y la dificultad de la visión inferior a 4 semanas.
3. Defecto pupilar aferente relativo ipsilateral, excepto en neuropatías ópticas bilaterales.
4. Recuperación de la función visual y del dolor en las siguientes 4 semanas.
5. Se excluyen otras causas de neuropatías.

Se realizaron los PEV en casos de duda en los episodios previos de neuritis óptica.

H. SELECCIÓN DEL GRUPO CONTROL.

El grupo control se seleccionó entre los atendidos en las consultas de Neurología (Unidad de esclerosis múltiple) del Hospital Ramón y Cajal, empatados por edad y sexo con los pacientes incluidos en el estudio. No debían recibir ningún tratamiento inmunomodulador en el momento de la inclusión en el estudio.

I. DEFINICIÓN DE LAS INTERVENCIONES REALIZADAS Y PLAN DE TRABAJO.

	Visita 1 (momento del diagnóstico)	Visita 2 (al año y medio de seguimiento)
Criterios de selección	X	
Consentimiento informado	X	
Historia clínica ¹	X	
Exploración neurológica ²	X	
Exploración oftalmológica ³	X	X
Escala EDSS ⁴	X	X
Medida de CFNR con OCT ⁵	X	X
Medida del espesor macular con OCT ⁶	X	X

1. Historia clínica:

- Información demográfica: sexo, edad y raza.
- Antecedentes familiares generales.
- Antecedentes personales generales y neurológicos anotando el síntoma inicial por el que el paciente es diagnosticado de EM y el número de brotes en el primer año del diagnóstico.
- Medicación que se le va a dar en el estudio: nombre comercial, principio activo, fecha de inicio, vía de administración y dosis.
- Asistencia al servicio de urgencias

2. Exploración neurológica:

- Signos meníngeos
- Estado mental
- Lenguaje
- Pares craneales
- Sistema motor
- Sensibilidad
- Reflejos
- Coordinación
- Marcha y estática

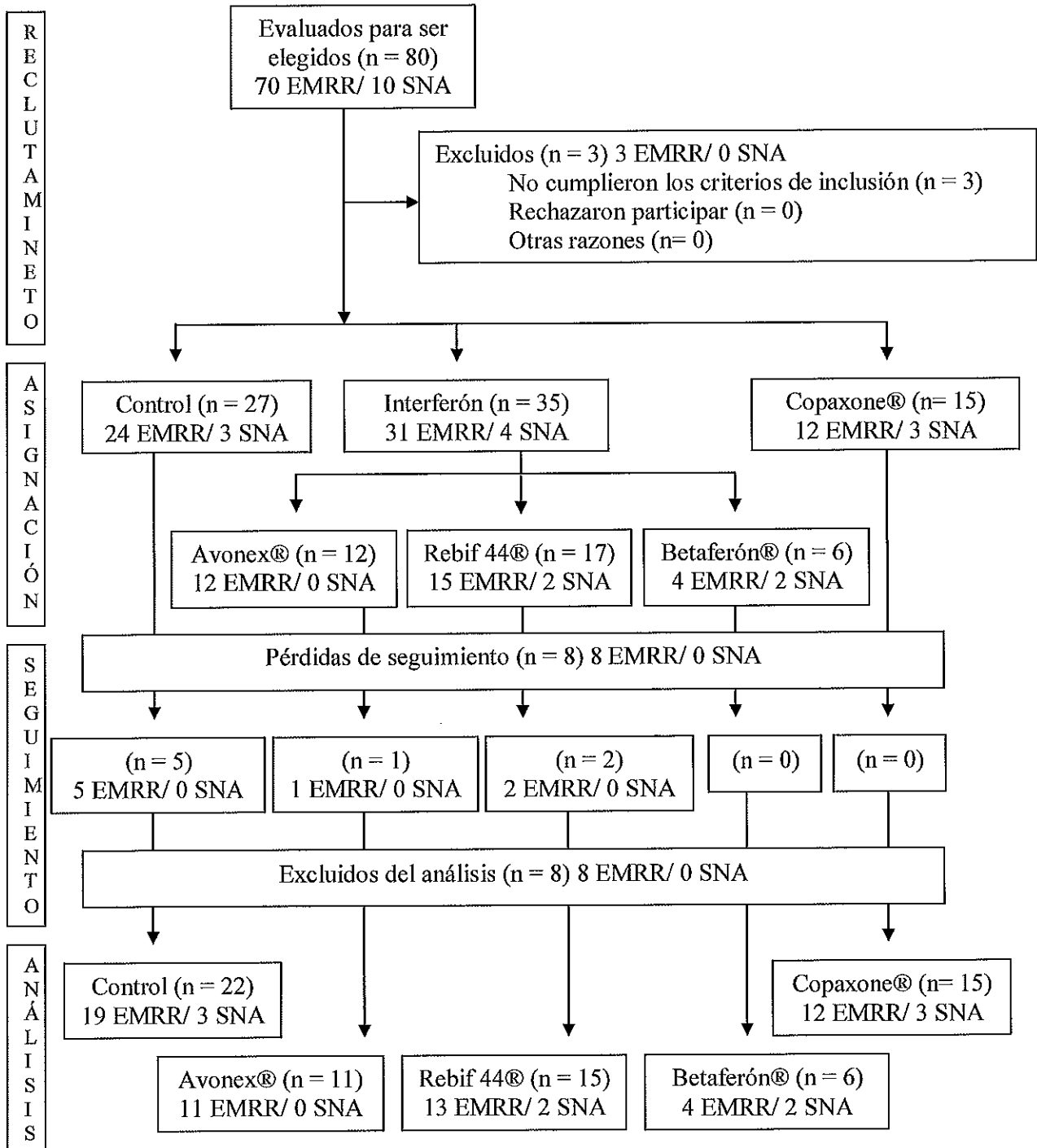
3. Exploración oftalmológica:

- Agudeza visual sin corrección óptica.
- Mejor agudeza visual corregida (cartilla de Snellen).
- Motilidad ocular intrínseca.
- Motilidad ocular extrínseca.
- Biomicroscopía.
- Paquimetría corneal de contacto.
- Presión intraocular (tonómetro de Goldmann).

- Potenciales evocados visuales en caso de duda en cuanto a la historia previa de episodios de neuritis óptica.
4. **Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale).** Ver anexo I
5. **Medida de CFNR con OCT**
- Valor máximo de la señal.
 - Espesor medio.
 - Espesor en los cuadrantes: temporal, nasal, superior e inferior.
 - Espesor en las horas I a XII.
6. **Medida del espesor macular con OCT:**
- Valor máximo de la señal.
 - Espesor medio a 1 mm.
 - Espesor en los cuadrantes: temporal, nasal, superior e inferior a 3 y 6 mm.

Los pacientes acudieron previa cita a las consultas externas de Oftalmología (9ª planta derecha) del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) para realizarse dicha medición. La OCT de dominio tiempo ha demostrado una mejor reproducibilidad en pacientes con dilatación farmacológica que sin ella por lo que la prueba se realizó previa dilatación con tropicamida 1%²¹³.

i. DIAGRAMA DEL ESTUDIO.



ii. MANEJO DE ACONTECIMIENTOS INTERCURRENTES.

Las pruebas realizadas no fueron invasivas, por lo que no se esperaban acontecimientos adversos derivados directamente de los procedimientos exploratorios aunque sí de los tratamientos como se describió en el apartado de seguridad.

Se registraron, en caso de producirse:

- ✓ Naturaleza del problema.
- ✓ Síntomas y signos.
- ✓ Fecha.
- ✓ Opinión personal del investigador sobre la relación entre el acontecimiento adverso y el estudio:
 - a. Probable: cumple alguna de las premisas epidemiológicas de coherencia, firmeza de la asociación, especificidad, relación temporal y verosimilitud biológica.
 - b. Posible: hay relación temporal pero existe una causa igualmente probable.
 - c. No relacionado.
- ✓ Gradación:
 - a. Leve: transitorio y fácilmente tolerado.
 - b. Moderado: causa malestar e interrumpe sus actividades habituales.
 - c. Grave: interferencia considerable con su vida normal.
- ✓ Procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados así como los resultados obtenidos.

iii. ESTADÍSTICA.

1. Cálculo del tamaño muestral.

El tamaño muestral se calculó asumiendo que la reducción de la CFNR sería relevante si la diferencia entre los tratamientos fuera de 10 micras (reproducibilidad de la medición promedio de la CFNR medida con OCT), una desviación estándar (DS) de la medida de la CFNR de 9 micras, un riesgo de 0,05 y un poder estadístico del 95% para detectar diferencias. Se obtuvo un tamaño muestral para un análisis bilateral de la variable de:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

$$N = 2(1,96 + 1,645)^2 \times 9^2 / 10^2 = 21,05 \text{ pacientes por rama (tres ramas)}$$

Se esperó una pérdida del 10%

$$63,15 (1/1-0,10) = 70 \text{ pacientes}$$

El número final de pacientes fue de 80.

2. Procedimientos estadísticos.

La estadística se realizó utilizando el programa SPSS 13.0 para Windows (Chicago, Illinois). Las comparaciones de variables cualitativas se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrado o, cuando el valor esperado lo requiriera, mediante la prueba exacta de Fisher. Para conocer el tipo de distribución que seguían las variables basales se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov. Tras la realización de dicho test, se asumió que las variables cuantitativas de la muestra seguían una distribución normal. Es por ello que se utilizó la prueba *t* de Student para muestras independientes o la U de Mann-Whitney para la comparación basal de las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron en los tres o en los cinco grupos (en función de si se consideraba el grupo tratado con IFN como un núcleo o como tres) mediante el test de Kruskal-Wallis para medidas independientes.

Para valorar la reproducibilidad de la OCT en la obtención de las medidas de la CFNR y de los espesores maculares, se utilizó el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (CCI). El CCI es el índice más apropiado para cuantificar la concordancia entre diferentes mediciones de una variable numérica. Dicho coeficiente estima el promedio de las correlaciones entre todas las posibles ordenaciones de los pares de observaciones disponibles. Como toda proporción, los valores del CCI pueden oscilar entre 0 y 1, de modo que la máxima concordancia posible corresponde a un valor de CCI = 1. En este caso, toda la variabilidad observada se explicaría por las diferencias entre sujetos y no por las diferencias entre los métodos de medición o los diferentes observadores. Por otro lado, se calculó la máxima variabilidad test-retest observada de tal manera que cualquier cambio de valor durante el seguimiento que estuviera dentro del rango de máxima variabilidad podría ser explicada por la propia variabilidad del aparato.

Con el objetivo de comparar la relación entre distintas variables cuantitativas (correlación entre la CFNR y la duración de la enfermedad, el valor de la escala EDSS, la amplitud del PEV, la latencia del PEV y la visión o los parámetros maculares), se utilizó un análisis de regresión lineal que se representó gráficamente y posteriormente mediante un coeficiente de correlación lineal de rho de Spearman para comprobar la significación estadística del cambio.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05. No se realizó ninguna corrección del valor de p por aumentar el número de análisis en el estudio.

J. ETAPAS DE DESARROLLO DEL ESTUDIO

El estudio empezó el 11-10-07 cuando el Comité de Ética del Hospital Universitario Ramón y Cajal autorizó la realización del proyecto. La inclusión de pacientes se prolongó hasta obtener un tamaño muestral de 22 controles, 32 pacientes tratados con interferón y 15 tratados con acetato de glatirámico (21-12-08). El último análisis de pacientes se realizó en Mayo de 2009.

IV. Resultados

ESTUDIO: REPRODUCIBILIDAD DE LAS MEDIDAS CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO O ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.

La Tabla 7 muestra los datos demográficos de los pacientes (N = 21). Veinte pacientes tenían un diagnóstico de EMRR y uno de SNA. Siete pacientes (33%) habían presentado un episodio previo de neuritis óptica.

i. Espesor de la CFNR.

Los datos se resumen en la Tabla 8. La media de espesor de la CFNR fue de $95,6 \pm 14,4$ μm , el CCI fue de 0,98 y la máxima variabilidad test-retest de 11,8 μm . Los CCI sobrepasaron el 0,96 en todas las medidas de los cuadrantes excepto en el nasal con una máxima variabilidad test-retest para los cuadrantes entre 11 y 21 μm . Los CCI para los sectores horarios variaron entre 0,89 y 0,97 y fue menor en la zona nasal que en cualquier otra zona.

En el gráfico Blant-Altman (Figura 3), se muestran las máximas diferencias entre las observaciones comparados con la media de espesor de la CFNR. Aparecen tres valores fuera del intervalo del 95% de confianza pero la nube de puntos es bastante homogénea alrededor del valor medio. Este gráfico muestra la estabilidad de las medidas.

ii. Espesores maculares.

Los datos se resumen en la Tabla 9. La media de espesor macular fue de $191,5 \pm 16,6$ μm . La Figura 4 representa los valores medios de espesor de los sectores maculares. En estos sectores, los CCI intrasesión variaron entre 0,96 y 0,99 y la máxima variabilidad test-retest fue de 35 μm . Los CCI para el espesor foveal y el volumen macular total fueron de 0,92 y 0,99 respectivamente.

	Media (DS)
Edad (años)	41,43 (7,95)
Sexo (M/F)	4/17
Antecedente de neuritis óptica (sí/no)	7/35
Puntuación EDSS (mediana)	1,75
Tiempo medio de evolución de la enfermedad (meses)	89,89 (62,51)
Espesor medio de la CFNR (μm)	95,58 (2,69)
Espesor foveal medio (μm)	158,49 (20,19)
Agudeza visual media (E Snellen)	0,97 (0,13)
Presión intraocular previa (mmHg)	15,62 (2,69)
Paquimetría media (μm)	569,36 (36,78)

DS: desviación estándar de la media.

<i>Tabla 8. Coeficientes de correlación intraclase (CCI) en las medidas del espesor de la CFNR (CFNR, micras).*</i>			
	<i>CCI de una medida **</i>	<i>CCI de la media de las medidas (alpha) **</i>	<i>Máxima variabilidad test-retest *** µm</i>
<i>Media del espesor de la CFNR</i>	0,98 (0,97-0,99)	0,99 (0,99-1,00)	11,75
<i>Sector temporal de la CFNR</i>	0,97 (0,95-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	16
<i>Sector superior de la CFNR</i>	0,96 (0,93-0,97)	0,98 (0,98-0,99)	21
<i>Sector nasal de la CFNR</i>	0,93 (0,89-0,96)	0,97 (0,96-0,99)	27
<i>Sector inferior de la CFNR</i>	0,97 (0,94-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	15
<i>Hora 1 del ojo dcho/11 del izdo</i>	0,94 (0,90-0,96)	0,98 (0,96-0,99)	27
<i>Hora 2 del ojo dcho/10 del izdo</i>	0,94 (0,90-0,96)	0,98 (0,96-0,99)	26
<i>Hora 3 del ojo dcho/9 del izdo</i>	0,89 (0,83-0,94)	0,96 (0,93-0,98)	29
<i>Hora 4 del ojo dcho/8 del izdo</i>	0,91 (0,85-0,94)	0,97 (0,94-0,98)	30
<i>Hora 5 del ojo dcho/7 del izdo</i>	0,96 (0,94-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	19
<i>Hora 6 del ojo dcho/6 del izdo</i>	0,95 (0,91-0,97)	0,98 (0,97-0,99)	21
<i>Hora 7 del ojo dcho/5 del izdo</i>	0,97 (0,95-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	20
<i>Hora 8 del ojo dcho/4 del izdo</i>	0,97 (0,95-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	21
<i>Hora 9 del ojo dcho/3 del izdo</i>	0,96 (0,94-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	11
<i>Hora 10 del ojo dcho/2 del izdo</i>	0,97 (0,94-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	24
<i>Hora 11 del ojo dcho/1 del izdo</i>	0,97 (0,95-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	24
<i>Hora 12 del ojo dcho/12 del izdo</i>	0,94 (0,90-0,96)	0,98 (0,96-0,99)	21
* <i>Ver Figura 1.</i>			
** <i>ICC, con el intervalo de confianza al 95% entre paréntesis.</i>			
*** <i>Calculada como la máxima diferencia entre medidas apareadas.</i>			

Tabla 9. Coeficientes de correlación intraclase (CCI) en las medidas del espesor macular (EM, micras).

Sector macular*	CCI de una medida**	CCI de la media de las medidas (alpha)**	Máxima variabilidad test-retest μm ***
Temporal externa	0,95 (0,92-0,97)	0,98 (0,97-0,99)	35
Temporal interna	0,97 (0,96-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	20
Superior externa	0,97 (0,96-0,99)	0,99 (0,99-0,99)	15
Superior interna	0,99 (0,98-0,99)	1,00 (0,99-1,00)	7
Central	0,96 (0,94-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	14
Inferior interna	0,99 (0,98-0,99)	1,00 (0,99-1,00)	7
Inferior externa	0,97 (0,96-0,98)	0,99 (0,99-0,99)	10
Nasal interna	0,98 (0,97-0,99)	0,99 (0,99-1,00)	17
Nasal externa	0,96 (0,93-0,98)	0,99 (0,98-0,99)	17
Espesor foveal	0,92 (0,88-0,95)	0,97 (0,95-0,98)	27
Volumen macular total (μm^3)	0,99 (0,98-0,99)	1,00 (0,99-1,00)	0,21

*Ver Figura 2.

**Coeficiente de correlación intraclase, con el intervalo de confianza al 95% entre paréntesis.

***Calculado como la máxima diferencia entre medidas apareadas.

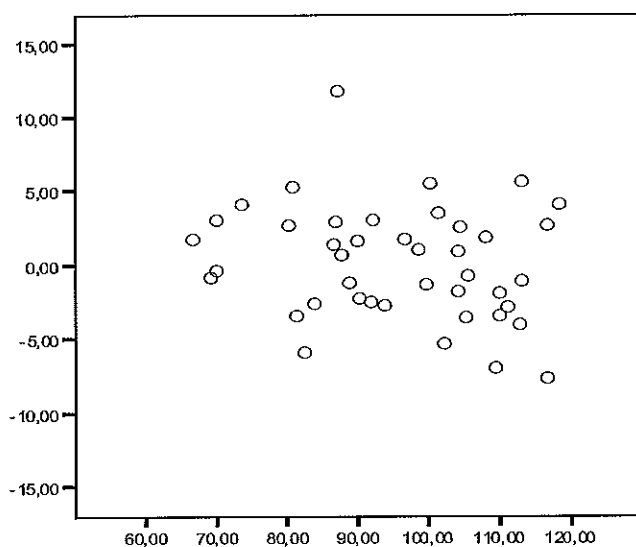


Figura 3. Gráfica de Bland-Altman representando la desviación de los valores respecto a la media de espesor de la CFNR en los 42 ojos.

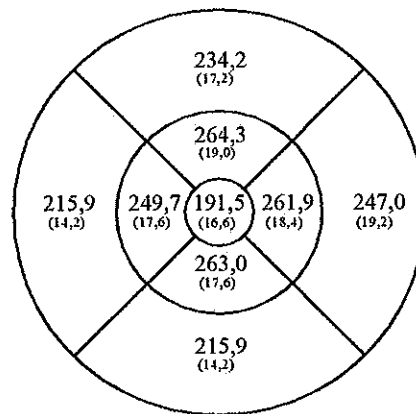


Figura 4. Valores medios de espesores maculares con sus desviaciones estándar entre paréntesis (para más información, ver Figura 2).

ESTUDIO: CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CFNR Y ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.

A. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

Inicialmente se incluyeron un total de 80 pacientes (70 EMRR y 10 SNA) de los cuales se analizaron 69 pacientes (59 con EMRR -85,5%- y 10 con SNA- 14,5%-) debido a que tres pacientes (3,7%) finalmente no cumplieron los criterios de inclusión y hubo 8 pérdidas durante el seguimiento (10,0%).

Veintidós pacientes incluidos estaban sin tratamiento [19 EMRR -86,4%- y 3 SNA], 32 en tratamiento con algún tipo de Interferón (Avonex®, Betaferón® o Rebif 44®), [28 EMRR -87,5%- y 4 SNA] y 15 tratados con acetato de glatirámico (Copaxone®) [12 EMRR -80%- y 3 SNA].

Los datos demográficos se resumen en la Tabla 10. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales demográficas de los tres grupos de pacientes.

	Sin tratamiento	Interferón	Acetato de glatirámico	p
N	22	32	15	
Edad media en años (DS)	39,55 (12,45)	37,72 (9,73)	36,40 (6,95)	0,866**
Sexo (V/M)	11/11	14/18	8/7	0,646***
Tipo de esclerosis múltiple (EMRR/SNA)	19/3	28/4	12/3	0,617***
Antecedente de neuritis óptica sí/no*	15/29	19/45	9/21	0,878***
EDSS inicial (media)	2,29 (1,46)	1,92 (1,33)	1,77 (0,81)	0,082**
EDSS inicial (mediana)	1,75	1,75	1,50	-
CFNR previa	94,21 (14,59)	95,28 (19,49)	97,64 (16,87)	0,781**
AV inicial	0,94 (0,30)	0,96 (0,31)	1,01 (0,29)	0,676***
Duración de la enfermedad (meses) †	84,18 (91,32)	71,26 (80,72)	65,77 (47,12)	0,748**
Paquimetría (micras)	570,18 (24,69)	567,55 (37,69)	555,70 (32,08)	0,383**
Seguimiento (meses)°	19,32 (6,32)	22,31 (11,26)	17,86 (7,02)	0,084**
DS: desviación estándar; EMRR: esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente; SNA: síndrome neurológico aislado; AV: agudeza visual medida mediante la cartilla de Snellen *Se clasificó a los pacientes si tenían historia previa de neuritis óptica tratada o clínica. Los números representan el número de ojos en cada grupo. ** Análisis de Kruskal-Wallis *** Análisis de Chi-cuadrado † Contado desde el primer brote neurológico (síndrome neurológico aislado) ° Contado desde la inclusión en el estudio hasta la última revisión.				

El porcentaje de ojos con antecedente de neuritis óptica fue de 36,4%, 20,3% y 30% en los grupos no tratados, con interferón y acetato de glatirámero respectivamente. Las características de la valoración neurológica en los tres grupos de tratamiento se resumen en la Tabla 11.

		Sin tratamiento (n = 22)	Interferón (n = 32)	Acetato de glatirámero (n = 15)	p*
EDSS		2,29 (1,46 [0-6,5])	1,92 (1,33 [0-7])	1,77 (0,81 [0-4])	0,386
EDSS 1,5 años		2,56 (4,84 [1-7])	2,18 (1,46 [0-6,5])	1,68 (0,33 [1-2])	0,608
Evolución (meses;DS)		84,18 (91,32 [3-312])	71,26 (80,72 [0-294])	65,77 (47,12 [2-143])	0,837
Brotos previos		2,82 (4,84 [0-23])	1,88 (2,22 [0-9])	2,07 (1,95 [0-7])	0,807
Brotos entre OCT 1 y 2		0,31 (1,00 [0-4])	0,41 (0,69 [0-2])	0,25 (0,61 [0-2])	0,095
Lesiones en T2	0	1 (4,5%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0,126
	< 9	6 (27,3%)	5 (15,6%)	1 (6,7%)	
	≥ 9	15 (68,2%)	26 (81,3%)	19 (93,3%)	
Periventriculares	0	1 (4,5%)	2 (6,3%)	0 (0,0%)	0,007
	< 3	7 (31,2%)	2 (6,3%)	0 (0,0%)	
	≥ 3	14 (63,6%)	28 (87,5%)	15 (100,0%)	
Yuxtacorticales	0	11 (50,0%)	9 (28,1%)	4 (26,7%)	0,021
	≥ 1	11 (50,0%)	23 (71,9%)	11 (73,3%)	
Infratentoriales	0	11 (50,0%)	10 (31,3%)	4 (26,7%)	0,051
	≥ 1	11 (50,0%)	22 (68,8%)	11 (73,3%)	
Medulares		0,41 (0,95 [0-4])	0,63 (0,93 [0-3])	0,20 (0,55 [0-2])	0,106
IgM en LCR	No	20	29	15	0,864
	Sí	2	3	0	
Criterios de Barkhof	No	7 (31,8%)	4 (12,5%)	2 (12,2%)	0,015
	Sí	15 (68,2%)	28 (87,5%)	13 (86,7%)	
PEV	Normal	15 (66,7%)	23 (71,9%)	10 (66,7%)	0,695
	Alterado	7 (33,3%)	9 (28,1%)	5 (33,3%)	

DS: desviación estándar; IFN: interferón; OCT: tomografía de coherencia óptica, EDSS: Expanded Disability Status Scale; IgM: inmunoglobulina tipo M; LCR: líquido cefalorraquídeo; PEV: potenciales evocados visuales.
Criterios de Barkhof. Se deben cumplir tres de los cuatro criterios: 1 lesión que refuerza con Gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 sin que ninguna refuerce con Gadolinio, 1 ó más lesiones infratentoriales, 1 ó más lesiones yuxtacorticales y 3 ó más lesiones periventriculares.
*Análisis de Kruskal-Wallis

En la Tabla 11 se aprecia un cambio estadísticamente significativo entre los grupos en el número de lesiones periventriculares (todos los pacientes del grupo tratado con Copaxone® tienen ≥ 3 lesiones periventriculares), yuxtacorticales y en los criterios de Barkhof (68,2% en el grupo no tratado, 87,5% en el grupo tratado con Interferón y 86,7% en el grupo tratado con Copaxone®). Esto, sin embargo, no se tradujo en una menor proporción de pacientes diagnosticados de EM en los subgrupos, los grupos o la condición de tratado o control como se aprecia en la Tabla 12.

Tabla 12. Porcentaje de pacientes con EMRR o SNA en cada grupo de tratamiento.						
	No tratados (n = 22)	Avonex® (n = 11)	Rebif® (n = 15)	Betaferón ® (n = 6)	Copaxone® (n = 15)	P (Kruskal- Wallis)
EMRR	19 (86,4%)	11 (100,0%)	13 (86,7%)	4 (66,7%)	12 (80,0%)	0,095
SNA	3 (13,6%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	2 (33,3%)	3 (20,0%)	
Tratamientos agrupados (IFN y acetato de glatirámico) frente al grupo de no tratados.						
	No tratados (n = 22)	IFN (n = 32)			Copaxone® (n = 15)	P (Kruskal- Wallis)
EMRR	19 (86,4%)	28 (87,5%)			12 (80,0%)	0,619
SNA	3 (13,6%)	4 (12,5%)			3 (20,0%)	
Tratados vs no tratados						
	No tratados (n = 22)	Tratamientos (n = 47)				P (Kruskal- Wallis)
EMRR	19 (86,4%)	40 (85,11%)				0,846
SNA	3 (13,6%)	7 (14,89%)				
<i>EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente; SNA: síndrome neurológico aislado; IFN: interferón</i>						

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en los valores de la EDSS al inicio y al final del seguimiento ni en el número de brotes previos o durante el estudio (Tabla 10).

En la Tabla 13 se detallan los datos de la Tabla 11 en los subgrupos de tratamiento con interferón. Hubo diferencias significativas en la escala EDSS (peor en el grupo tratado con Betaferon®) y en el número de lesiones periventriculares (100% de los pacientes del grupo tratado con Avonex® presentaban más de 3 lesiones periventriculares mientras que en los grupos tratados con Rebif 44® y Betaferón® fueron el 86,7% y el 66,7% respectivamente).

Tabla 13. Datos neurológicos detallados en los subgrupos de tratamiento con interferón (Avonex®, Rebif 44® y Betaferón®).				
	Avonex® (n = 11)	Rebif 44® (n = 15)	Betaferón® (n = 6)	p*
EDSS	1,41 (0,75 [0-2,5])	2,27 (0,91 [1-4])	2,00 (2,47 [0-7])	0,006
EDSS 1,5 años	1,61 (0,72 [0-2,5])	2,54 (1,33 [1,5-5,5])	2,3 (2,37 [0-6,5])	0,081
Evolución (meses; DS)	56,64 (39,09 [10-123])	73,21 (85,29 [3-294])	93,50 (119,91 [0-293])	0,633
Brotos previos	2,00 (2,31 [0-8])	1,6 (1,28 [0-4])	2,3 (3,65 [0-9])	0,379
Brotos entre OCT 1 y 2	0,22 (0,65 [0-2])	0,69 (0,74 [0-4])	0,0 (0,0 [0-0])	0,002
Lesiones en T2	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)
	< 9	3 (27,3%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)
	≥ 9	8 (72,7%)	13 (86,7%)	5 (83,3%)

Periventriculares	0	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (16,7%)	0,021
	< 3	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (16,7%)	
	≥ 3	11 (100,0%)	13 (86,7%)	4 (66,7%)	
Yuxtacorticales	0	5 (45,5%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	0,084
	≥ 1	6 (54,5%)	12 (80,0%)	5 (83,3%)	
Infratentoriales	0	5 (45,5%)	3 (20,0%)	2 (33,3%)	0,150
	≥ 1	6 (54,5%)	12 (80,0%)	4 (66,7%)	
Medulares		0,73 (1,16 [0-3])	0,63 (0,87 [0-2])	0,17 (0,39 [0-1])	0,162
IgM en LCR	No	10	13	6	0,483
	Sí	1	2	0	
Criterios de Barkhof	No	2 (18,2%)	1 (6,7%)	1 (16,7%)	0,418
	Sí	9 (81,8%)	14 (93,3%)	5 (83,3%)	
PEV	Normal	9 (81,8%)	10 (66,7%)	4 (66,7%)	0,135
	Alterado	2 (8,2%)	5 (33,3%)	2 (33,3%)	

DS: desviación estándar; IFN: interferón; OCT: tomografía de coherencia óptica, EDSS: Expanded Disability Status Scale; IgM: inmunoglobulina tipo M; LCR: líquido cefalorraquídeo; PEV: potenciales evocados visuales.
Criterios de Barkhof. Se deben cumplir tres de los cuatro criterios: 1 lesión que refuerza con Gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 sin que ninguna refuerce con Gadolinio, 1 ó más lesiones infratentoriales, 1 ó más lesiones yuxtacorticales y 3 ó más lesiones periventriculares.
*Kruskal-Wallis

Tabla 14. Características demográficas de los grupos de tratamiento en los ojos sin antecedente de neuritis óptica (n = 95, ver Tabla 10: antecedente de neuritis óptica sí/no)*					
	Todos los ojos sin NO	Sin tratamiento	Interferón ^{''}	Acetato de glatirámero	P
N	95	29	45	21	
Edad media en años (DS)	38,13 (10,49)	39,38 (12,51)	39,07 (10,24)	34,38 (6,97)	0,324 ^ψ
Sexo (V/M)	46/49	17/12	20/25	9/12	0,416 ^{**}
Tipo de EM (EMRR/SNA)	78/17	24/5	38/7	16/5	0,713 ^{**}
EDSS inicial	1,87 (1,22)	2,24 (1,39)	1,71 (1,24)	1,71 (0,80)	0,292 ^ψ
CFNR inicial	100,49 (15,58)	98,56 (13,20)	100,14 (17,27)	103,90 (14,91)	0,688 ^{**}
Duración de la enfermedad (meses) [†]	69,14 (72,35)	74,31 (84,31)	68,44 (75,19)	63,48 (46,28)	0,802 ^{**}
Paquimetría (micras)	567,85 (34,07)	571,35 (22,75)	571,29 (42,39)	555,21 (35,77)	0,384 ^{**}
Seguimiento (meses) [°]	19,20 (7,40)	18,94 (5,54)	21,15 (9,07)	15,52 (3,65)	0,022^{**}

DS: desviación estándar. EM: esclerosis múltiple. EMRR: esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente. SNA: síndrome neurológico aislado. EDSS: Expanded Disability Status Scale. AV: agudeza visual medida mediante la cartilla de Snellen
*Se clasificó a los pacientes si tenían historia previa de neuritis óptica tratada o clínica. Los números representan el número de ojos en cada grupo.
** Análisis de Kruskal-Wallis
ψ Análisis de Chi-cuadrado
† Contado desde el primer brote neurológico (síndrome neurológico aislado)
'' Incluye los grupos tratados con Avonex®, Rebif 44® y Betaferón®.
° Contado desde la inclusión en el estudio hasta la última revisión.

En la Tabla 14 se detallan las características demográficas del grupo más importante del estudio, es decir, de los ojos sin antecedente de neuritis óptica (95/138; 68,8 %). Se aprecia que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales salvo en el tiempo de seguimiento desde la inclusión en el estudio.

En la Tabla 15 se detallan las características demográficas del grupo de los ojos con antecedente de neuritis óptica (43/138; 31,1 %). No hubo diferencias significativas entre los grupos en las características basales.

Tabla 15. Características demográficas de los grupos de tratamiento en los ojos con antecedente de neuritis óptica (n = 43, ver Tabla 10: antecedente de neuritis óptica sí/no)*					
	Todos los pacientes	Sin tratamiento	Interferón [»]	Acetato de glatirámero	p
N	43	15	19	9	
Edad media en años (DS)	37,77 (9,60)	39,87 (12,78)	34,53 (7,74)	41,11 (4,20)	0,086 ^ψ
Sexo (V/M)	20/23	5/10	8/11	7/2	0,094**
Tipo de esclerosis múltiple (EMRR/SNA)	40/3	14/1	18/1	8/1	0,850**
EDSS inicial	2,30 (1,41)	2,40 (1,64)	2,42 (1,44)	1,89 (0,86)	0,372 ^ψ
CFNR inicial	84,33 (16,18)	85,82 (13,80)	83,77 (20,02)	83,03 (11,53)	0,920***
Duración de la enfermedad (meses)†	86,02 (90,44)	103,27 (103,94)	78,71 (95,98)	71,11 (51,46)	0,745***
Paquimetría (micras)	562,40 (26,03)	568,09 (28,56)	558,57 (22,10)	556,54 (26,63)	0,728***
Seguimiento (meses)°	23,32 (12,28)	20,28 (8,29)	25,03 (1,64)	23,56 (10,00)	0,901***
DS: desviación estándar. EM: esclerosis múltiple. EMRR: esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente. SNA: síndrome neurológico aislado. EDSS: Expanded Disability Status Scale. AV: agudeza visual medida mediante la cartilla de Snellen *Se clasificó a los pacientes si tenían historia previa de neuritis óptica tratada o clínica. Los números representan el número de ojos en cada grupo. ** Análisis de Kruskal-Wallis entre los tres grupos de estudio. ^ψ Análisis de Chi-cuadrado entre los tres grupos de estudio. † Contado desde el primer brote neurológico (síndrome neurológico aislado) [»] Incluye los grupos tratados con Avonex®, Rebif 44® y Betaferón® ° Contado desde la inclusión en el estudio hasta la última revisión.					

B. RESULTADOS TRANSVERSALES.

a) CORRELACIÓN DEL ESPESOR DE LA CFNR EN LOS OJOS CON Y SIN ANTECEDENTE DE NEURITIS ÓPTICA EN EL MOMENTO DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

I. Agudeza visual.

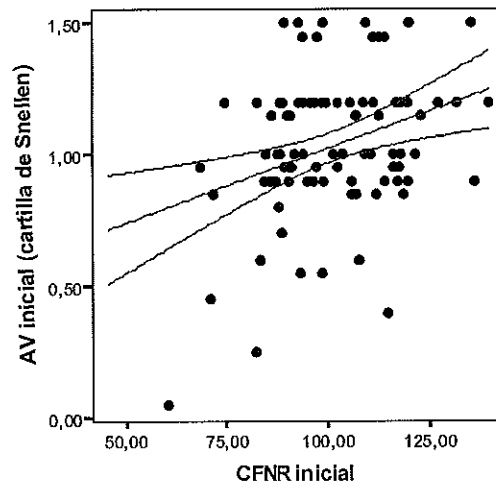


Figura 5. Correlación entre la CFNR inicial y final (en los ojos sin neuritis óptica previa) y la agudeza visual (cartilla de Snellen) representada como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. Para la relación inicial, la fórmula de regresión lineal del análisis fue “Agudeza visual = $0,46 + 0,01 \times \text{CFNR inicial}$ ” con $R^2 = 0,10$. El coeficiente de correlación de Spearman es $r = 0,244$ ($p < 0,05$).

Existe una correlación significativa entre la agudeza visual y el valor promedio inicial de la CFNR en ojos sin antecedente de neuritis óptica.

II. Valores maculares.

Las Figuras 6 y 7 representan gráficamente la correlación entre la CFNR inicial y final (en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica) y los valores de espesor macular. Nos indican que la correlación lineal entre ambos valores es muy baja y las nubes de puntos sugieren que tampoco existe una correlación no lineal ni al inicio ni al final del estudio.

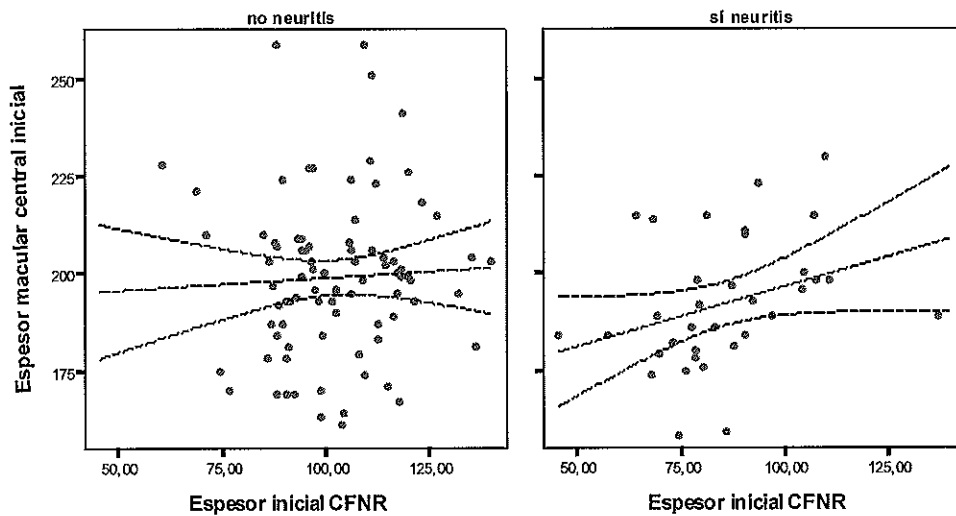


Figura 6. Correlación entre la CFNR inicial y los valores de espesor macular representada como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. Las fórmulas del análisis anterior fueron “Espesor macular central = $192,67 + 0,07 \times \text{CFNR inicial}$ ” con $R^2 = 0,00$ en los ojos sin neuritis óptica previa y “Espesor macular central = $166,08 + 0,31 \times \text{CFNR inicial}$ ” con $R^2 = 0,10$ en los ojos con neuritis óptica previa.

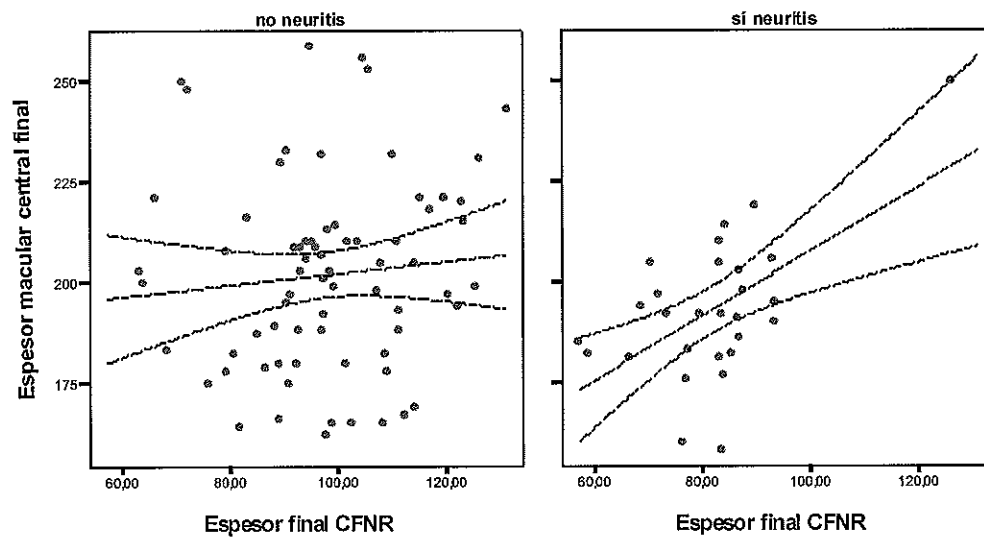


Figura 7. Correlación entre la CFNR final (en los ojos sin historia de neuritis óptica) y los valores de espesor macular representada como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. Las fórmulas del análisis anterior fueron “Espesor macular central = $187,68 + 0,15 \times \text{CFNR inicial}$ ” con $R^2 = 0,01$ en los ojos sin historia de neuritis óptica y “Espesor macular central = $127,34 + 0,80 \times \text{CFNR inicial}$ ” con $R^2 = 0,33$ en los ojos con historia de neuritis óptica.

El coeficiente de correlación de Spearman fue $r = 0,067$ (NS) en los ojos sin historia de neuritis óptica y $r = 0,456$ ($p < 0,01$) en los ojos con historia de neuritis óptica para la Figura 6.

Para la Figura 7, los coeficientes fueron $r = 0,141$ (NS) para los ojos sin historia de neuritis óptica y $r = 0,392$ ($p < 0,05$) para los ojos con NO.

III. PEV

En la Tabla 16 se representan las diferencias en los valores de los PEV en los ojos con y sin antecedentes de neuritis óptica. Se aprecia una diferencia significativa en la amplitud a 15° y en la latencia a 1°.

Tabla 16. Análisis de las diferencias en amplitud y latencia de los PEV entre los ojos con y sin neuritis óptica previa.

	Sin neuritis óptica	Con neuritis óptica	Valor de p*
Amplitud 1°	12,57 (5,06)	9,29 (4,37)	0,133
Amplitud 15°	15,99 (8,06)	9,13 (4,27)	0,028
Latencia 1°	109,78 (7,63)	117,12 (11,16)	0,032
Latencia 15°	111,13 (10,37)	113,31 (12,19)	0,742

* Test de U de Mann Whitney. DS: desviación estándar.

En la Tabla 17 se expone el análisis de la correlación entre la CFNR final en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica y los valores de amplitud y latencia del PEV.

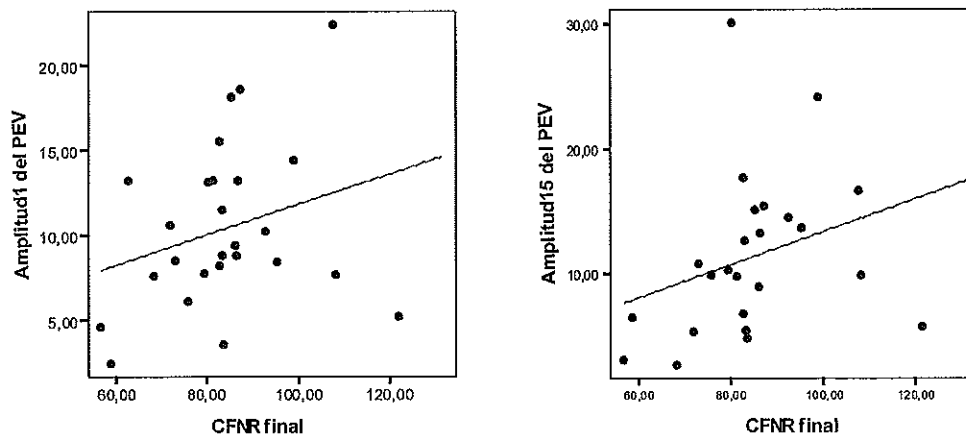
Tabla 17. Análisis de la correlación* entre la CFNR final en los ojos sin episodios previos de neuritis óptica y los valores de amplitud y latencia del PEV.

	Amplitud 1°	Amplitud 15°	Latencia 1°	Latencia 15°
Sin tratamiento	-0,195 (NS)	-0,260 (NS)	-0,481 (NS)	-0,277 (NS)
Avonex®	NC	NC	NC	NC
Rebif 44®	NC	NC	NC	NC
Betaferón®	NC	NC	NC	NC
Copaxone®	0,171 (NS)	-0,096 (NS)	0,541 (NS)	-0,118 (NS)
Todos los grupos	-0,277 (NS)	-0,536 (NS)	-0,503 (NS)	-0,529 (NS)

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; EDSS: Expanded Disability Status Scale; NC: no calculado por tamaño muestral insuficiente.

* Correlación lineal rho de Spearman

La Figura 8 representa la correlación entre la amplitud y la latencia de los PEV y el espesor de la CFNR final en los ojos sin antecedente de neuritis óptica.



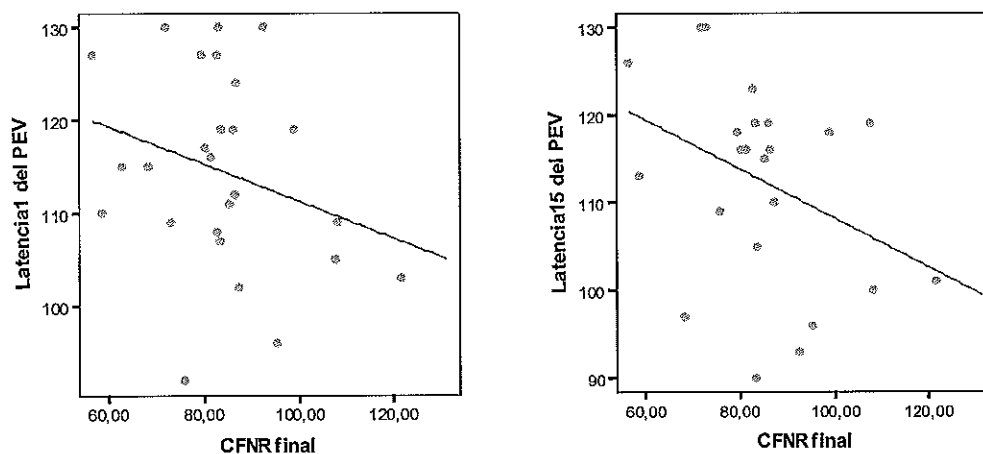


Figura 8. Correlación entre la amplitud y la latencia de los PEV y el espesor de la CFNR en los ojos sin antecedente de neuritis óptica representado como una regresión lineal.

Las fórmulas del análisis de regresión para los valores de amplitud del PEV fueron “Amplitud inicial para 1° = $2,93 + 0,09 \times \text{CFNR final}$ con $R^2 = 0,08$ y “Amplitud inicial para 15° = $0,25 + 0,13 \times \text{CFNR final}$ ” con $R^2 = 0,09$. Para los valores de latencia, las fórmulas fueron “Latencia para un 1° = $131,31 + (-0,20 \times \text{CFNR final})$ con $R^2 = 0,08$ y “Latencia para 15° = $136,35 + (-0,28 \times \text{CFNR final})$ ” con $R^2 = 0,13$.

La Tabla 18 resume el análisis de la correlación lineal rho de Spearman entre la CFNR final en los ojos sin historia de neuritis óptica y los valores de amplitud y latencia del PEV representados en la Figura 8.

Tabla 18. Análisis de la correlación* entre la CFNR final en los ojos con historia de neuritis óptica y los valores de amplitud y latencia del PEV en los subgrupos de tratamiento.				
	Amplitud 1°	Amplitud 15°	Latencia 1°	Latencia 15°
Sin tratamiento	0,411 (NS)	0,662 (NS)	-0,184 (NS)	-0,351 (NS)
Avonex®	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)
Rebif 44®	0,888 (p < 0,01)	0,596 (NS)	0,070 (NS)	-0,006 (NS)
Betaferón®	NC	NC	NC	NC
Copaxone®	-0,505 (NS)	0,043 (NS)	0,995 (NS)	-0,983 (NS)
Todos los grupos	0,584 (p < 0,05)	0,657 (p < 0,01)	0,045 (NS)	-0,327 (NS)

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; EDSS: Expanded Disability Status Scale; NC: no calculado por tamaño muestral insuficiente.
* Correlación lineal rho de Spearman

Existe por tanto una correlación significativa entre la amplitud con ambos tipos de estímulo del PEV y el espesor promedio de la CFNR en ojos con antecedente de NO.

IV. Duración de la enfermedad.

Tabla 19. Análisis de la correlación* entre la CFNR inicial en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica y la duración de la enfermedad.		
	CFNR inicial-Duración de la enfermedad inicial	CFNR final-Duración de la enfermedad final
Sin tratamiento	-0,343 (NS)	0,159 (NS)
Avonex®	0,116 (NS)	-0,121 (NS)
Rebif 44®	-0,344 (NS)	-0,357 (NS)
Betaferón®	-0,843 (p < 0,01)	-0,812 (p < 0,05)
Copaxone®	-0,095 (NS)	-0,301 (NS)
Todos los grupos	-0,343 (NS)	-0,271 (p < 0,05)
Análisis de la correlación* entre la CFNR inicial en los ojos con antecedentes de neuritis óptica y la duración de la enfermedad.		
	CFNR inicial-Duración de la enfermedad inicial	CFNR final-Duración de la enfermedad final
Sin tratamiento	-0,342 (NS)	-0,402 (NS)
Avonex®	-0,400 (NS)	0,500 (NS)
Rebif 44®	-0,599 (NS)	-0,665 (p < 0,05)
Betaferón®	-0,632 (NS)	-0,826 (NS)
Copaxone®	-0,557 (NS)	-0,145 (NS)
Todos los grupos	-0,412 (p < 0,01)	-0,449 (p < 0,05)
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina.		
* Correlación lineal rho de Spearman		

La Tabla 19 representa el análisis de la correlación entre la CFNR inicial y final en los ojos sin y con episodios previos de neuritis óptica y la duración de la enfermedad. Ambos valores presentan en general una correlación inversa con la duración de la enfermedad y este dato es mayor y significativo en el grupo tratado con Betaferón®. Aunque previamente los grupos partían de unos valores de CFNR diferentes numéricamente aunque no estadísticamente, en el grupo de Betaferón®, a menor duración de la enfermedad, mayor espesor promedio de la CFNR, lo cual se refuerza por el menor tamaño muestral de este grupo.

En general, existe una correlación significativa entre la CFNR inicial y final y la duración de la enfermedad al inicio y al final del seguimiento. Cuando se analizó según los antecedentes de NO, dicha diferencia es significativa en los dos grupos salvo en los valores iniciales del grupo tratado con Betaferón®.

En la Figura 9 se representa de forma gráfica la correlación entre la CFNR y la duración de la enfermedad en los ojos sin antecedente de neuritis óptica.

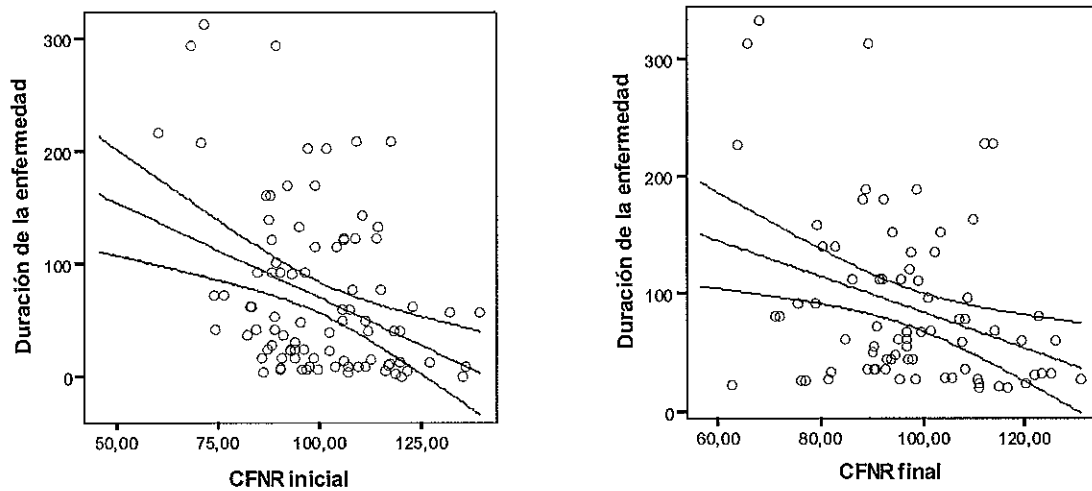


Figura 9. Correlación entre la CFNR inicial y final en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica y la duración de la enfermedad representado como una regresión lineal con el 95% de intervalo de predicción de la media. El coeficiente de correlación de Spearman inicial es $r=-0,695$ ($p < 0,01$) y la fórmula del análisis de regresión es “Duración de la enfermedad = $239,37 + (-1,69 \times \text{CFNR inicial})$ ” con un valor de $R^2 = 0,13$. El coeficiente de correlación de Spearman final es $r=-0,271$ ($p < 0,05$) y la fórmula del análisis de regresión es “Duración de la enfermedad = $237,39 + (-1,53 \times \text{CFNR final})$ ” con un valor de $R^2 = 0,11$.

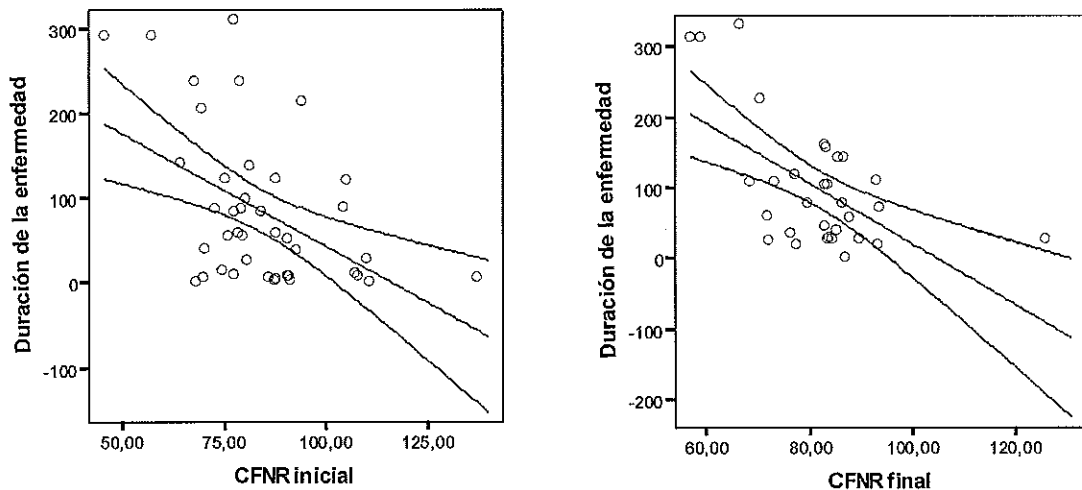


Figura 10. Correlación entre la CFNR inicial y final en los ojos con antecedentes de neuritis óptica y la duración de la enfermedad representado como una regresión lineal con el 95% de intervalo de predicción de la media. El coeficiente de correlación de Spearman inicial es $r=-0,412$ (NS) y la fórmula del análisis de regresión es “Duración de la enfermedad = $310,03 + (-2,66 \times \text{CFNR inicial})$ ” con un valor de $R^2 = 0,24$. El coeficiente de correlación de Spearman final es $r=-0,449$ ($p < 0,05$) y la fórmula del análisis de regresión es “Duración de la enfermedad = $447,82 + (-4,27 \times \text{CFNR final})$ ” con un valor de $R^2 = 0,34$.

V. EDSS.

La Tabla 20 representa el análisis de la correlación entre la CFNR inicial y final en los ojos con y sin historia de neuritis óptica y los valores de la EDSS inicial y final.

Tabla 20. Análisis de la correlación* entre la CFNR inicial y final en los ojos sin neuritis y los valores de la EDSS inicial y final.		
	CFNR inicial-EDSS inicial	CFNR final-EDSS final
Sin tratamiento	-0,503 (p < 0,01)	-0,419 (p < 0,05)
Avonex®	-0,214 (NS)	-0,397 (NS)
Rebif 44®	0,216 (NS)	-0,07 (NS)
Betaferón®	-0,617 (NS)	-0,769 (p < 0,05)
Copaxone®	-0,170 (NS)	-0,375 (NS)
Todos los grupos	-0,302 (p < 0,01)	-0,428 (p < 0,01)
Análisis de la correlación* entre la CFNR inicial y final en los ojos con neuritis y los valores de la EDSS inicial y final.		
	CFNR inicial-EDSS inicial	CFNR final-EDSS final
Sin tratamiento	-0,145 (NS)	-0,603 (NS)
Avonex®	-0,894 (NS)	-1,000 (p < 0,01)
Rebif 44®	-0,633 (p < 0,05)	-0,467 (NS)
Betaferón®	-0,632 (NS)	-1,000 (p < 0,01)
Copaxone®	0,091 (NS)	0,655 (NS)
Todos los grupos	-0,286 (NS)	-0,453 (p < 0,05)

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; EDSS: Expanded Disability Status Scale.
 NS: no significativo.
 * Correlación lineal rho de Spearman.

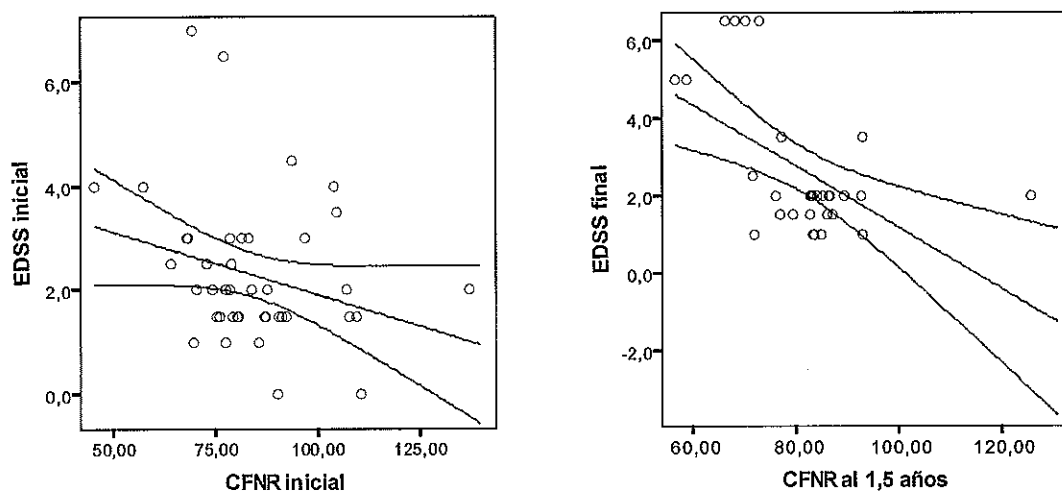


Figura 11. Correlación entre la CFNR en los ojos con antecedentes de neuritis óptica) inicial y al año y medio de seguimiento y los valores de la EDSS representado como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. La fórmula del análisis de regresión para los valores iniciales fue “EDSS inicial = 4,34 + (-0,02 x

CFNR inicial)” con $R^2 = 0,08$ mientras que para los valores finales fue “EDSS al 1,5 años = $9,08 + (-0,08 \times \text{CFNR al 1,5 años})$ ” con $R^2 = 0,30$.

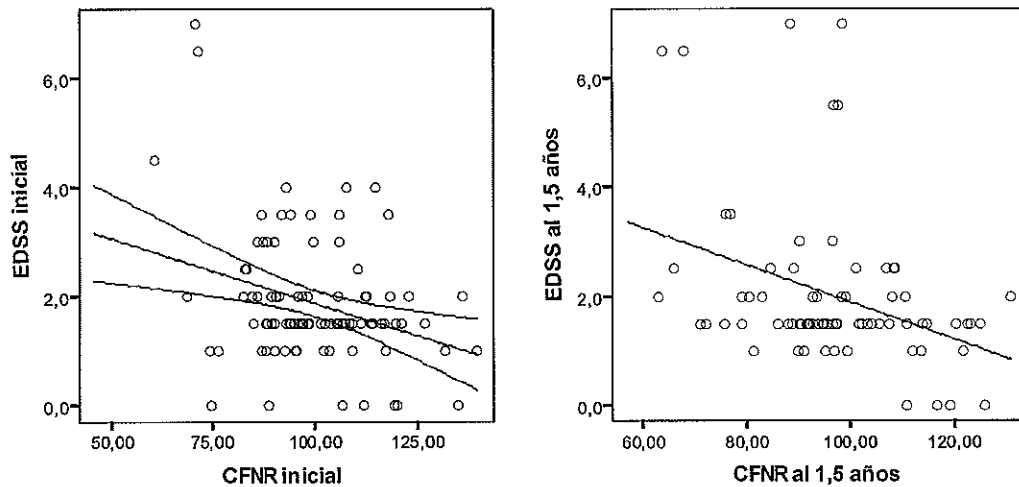


Figura 12. Correlación entre la CFNR (en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica) inicial y al año y medio de seguimiento y los valores de la EDSS representado como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media e intervalo de predicción individual al 95%. La fórmula del análisis de regresión para los valores iniciales fue “EDSS inicial = $4,25 + (-0,02 \times \text{CFNR inicial})$ ” con $R^2 = 0,09$ mientras que para los valores finales fue “EDSS al 1,5 años = $5,32 + (-0,03 \times \text{CFNR al 1,5 años})$ ” con $R^2 = 0,13$.

Globalmente, existe una correlación significativa inversa entre el valor promedio de la CFNR y la discapacidad neurológica evaluada mediante EDSS.

El análisis por subgrupos pone de relieve que dicha correlación es significativa en ojos sin NO en los tratados tanto al comienzo como al final del tratamiento, y en tratados con Betaferón® al final del tratamiento. En ojos con NO, la correlación fue significativa en pacientes tratados con Rebif® al comienzo del tratamiento y al final en los tratados con Avonex® y Betaferón®.

b) CORRELACIÓN ENTRE LA AMPLITUD Y LA LATENCIA DE LOS PEV.

Las Figuras 13 y 14 representan gráficamente la correlación entre la amplitud y la latencia de la onda P100 del PEV para 1º y para 15º en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica. Esto nos indica que no existe una correlación significativa ni para 1º ni 15º en ninguno de los dos grupos.

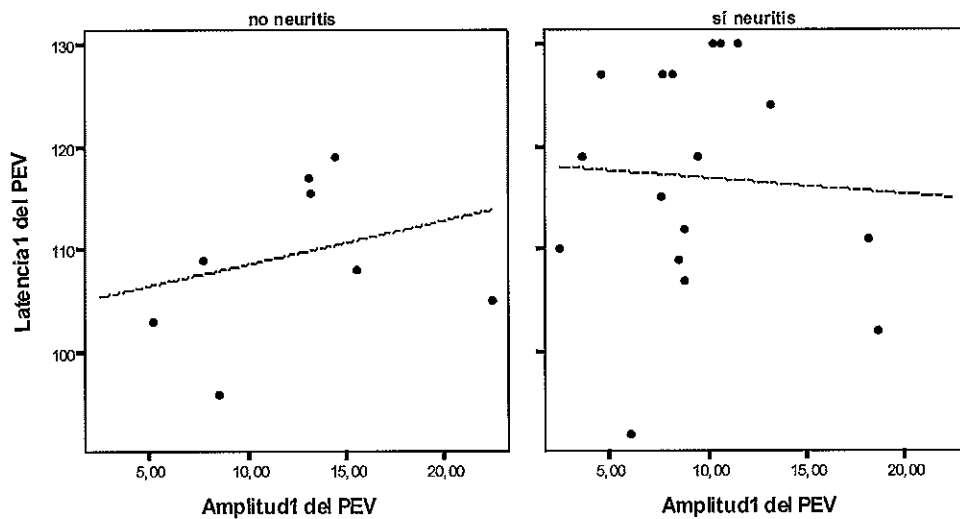


Figura 13. Regresión lineal entre los valores de amplitud del P100 para 1° y la latencia del P100 en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica. Las fórmulas del análisis anterior fueron “Latencia para 1° = 104,48 + 0,42 x amplitud en 1°” con $R^2 = 0,08$ en los ojos sin antecedente de neuritis óptica y “Latencia para 1° = 118,53 + (-0,15 x amplitud en 1°)” con $R^2 = 0,01$ en los ojos con antecedente de neuritis óptica.

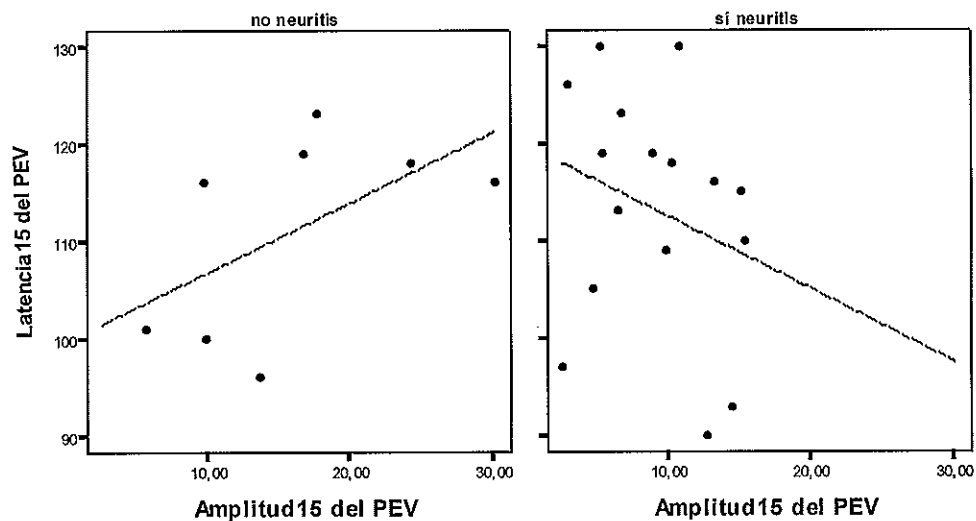


Figura 14. Regresión lineal entre los valores de amplitud del P100 para 15° y la latencia del P100 en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica. Las fórmulas del análisis anterior fueron “Latencia para los 15° = 99,64 + 0,72 x amplitud en los 15°” con $R^2 = 0,31$ en los ojos sin antecedente de neuritis óptica y “Latencia para los 15° = 120,12 + (-0,75 x amplitud en los 15°)” con $R^2 = 0,07$ en los ojos con antecedente de neuritis óptica.

e) CORRELACIÓN ENTRE LA AMPLITUD Y LAS LATENCIAS DE LOS PEV CON LA AGUDEZA VISUAL.

En la Figura 15 se representa gráficamente la correlación entre la amplitud y la latencia de los PEV y la agudeza visual de todos los pacientes incluidos en el estudio.

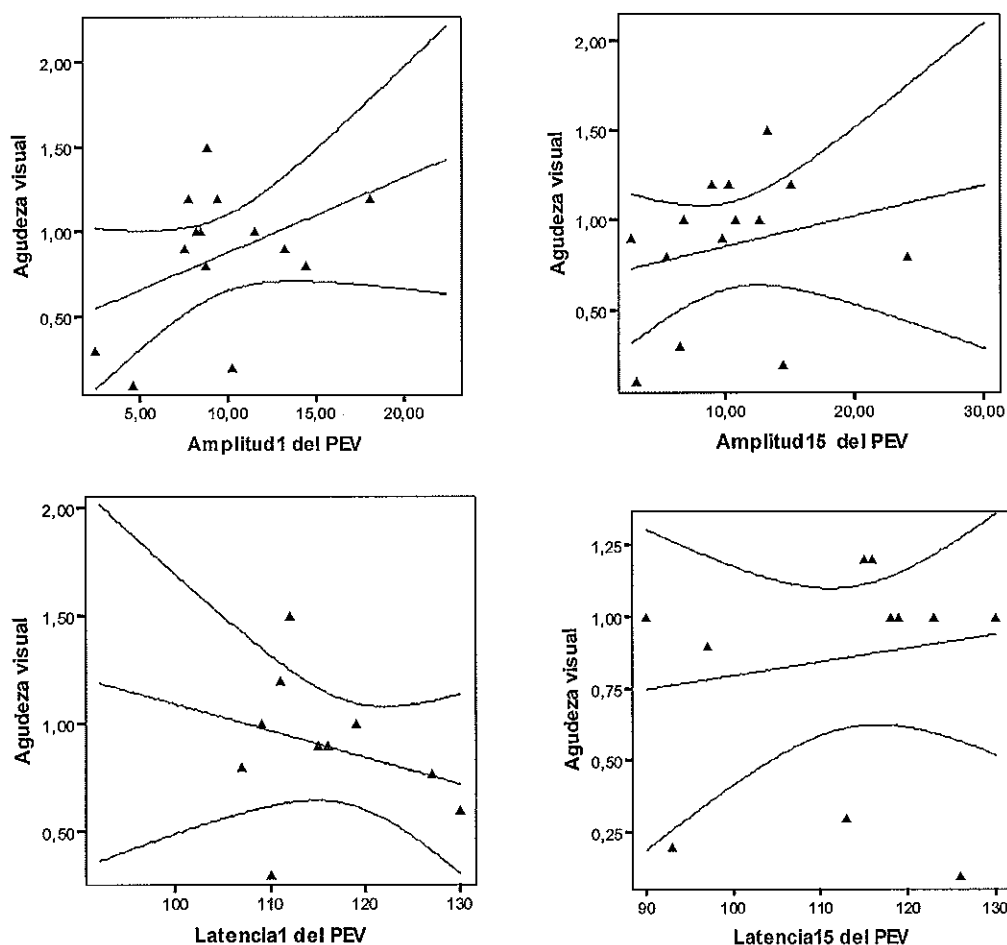


Figura 15. Correlación entre la amplitud y la latencia de los PEV y la agudeza visual de todos los pacientes incluidos en el estudio representado como una regresión lineal con 95% de intervalo de predicción de la media. Las fórmulas del análisis anterior fueron “AV inicial = $0,44 + 0,04 \times \text{Amplitud en } 1^{\text{º}}$ ” con $R^2 = 0,18$; “AV inicial = $0,69 + 0,02 \times \text{Amplitud en los } 15^{\text{º}}$ ” con $R^2 = 0,05$; “AV anual = $2,33 + (-0,01 \times \text{Latencia en } 1^{\text{º}})$ ” con $R^2 = 0,06$; “AV anual = $0,320 + 0,00 \times \text{latencia para los } 15^{\text{º}}$ ” con $R^2 = 0,02$.

Cuando se subdividió la muestra en los ojos con o sin antecedentes de neuritis óptica, no existió ninguna correlación significativa entre los parámetros de amplitud o latencia del PEV con la agudeza visual (Tabla 21).

Tabla 21. Correlación entre la agudeza visual y la amplitud y la latencia de los PEV en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica.			
	Ojos sin neuritis óptica	Ojos con neuritis óptica	Todos los ojos
Amplitud 1	0,852 (NS)	0,146 (NS)	0,114 (NS)
Amplitud 15	0,356 (NS)	0,189 (NS)	0,403 (NS)
Latencia 1	0,265 (NS)	0,406 (NS)	0,194 (NS)
Latencia 15	0,994 (NS)	0,703 (NS)	0,709 (NS)

PEV: potenciales evocados visuales.
* Correlación lineal rho de Spearman

d) CAMBIOS EN LA CFNR.

En la Tabla 22 se detallan los cambios absolutos en la CFNR en los ojos con y sin neuritis óptica previa a lo largo del seguimiento y se aprecia que no mostraron cambios significativos.

	Sin neuritis		Con neuritis	
	N (%)	Variación media (DS)	N (%)	Variación media (DS)
Mejóro la CFNR	41 (43,4%)	+5,04 (3,82)	22 (49,9%)	+5,40 (6,10)
Empeoró la CFNR	54 (56,6%)	-7,06 (7,12)	23 (51,1%)	-7,54 (7,25)

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. DS: desviación estándar de la media
 *Test de Chi cuadrado $p = 0,678$ (NS). Se comparó el porcentaje de mejorías en los ojos con y sin antecedentes de neuritis óptica.

e) NÚMERO DE BROTES DURANTE EL ESTUDIO.

Hubo diferencias significativas en el número de brotes cuando se tomaron en cuenta los subgrupos de tratamiento pero no cuando se comparó el grupo no tratado con el grupo tratado en su conjunto o con los grupos tratados con interferón o acetato de glatirámero.

		Brotos
Sin tratamiento (n = 22)		1 paciente con un brote 1 paciente con cuatro brotes (un brote de neuritis óptica)
IFN (n = 32)	Avonex® (n = 11)	1 paciente con un brote
	Rebif 44® (n = 15)	4 pacientes con un brote (un brote de neuritis óptica) 2 pacientes con dos brotes
	Betaferón® (n = 12)	0 pacientes con brotes
Copaxone® (n = 15)		1 paciente con un brote 1 paciente con dos brotes (un brote de neuritis óptica)

Análisis de Kruskal-Wallis entre el número de brotes comparando el grupo no tratado con:

1. Tratamiento: $p = 0,079$
2. Interferón y acetato de glatirámero: $p = 0,082$
3. Subgrupos de interferón y acetato de glatirámero: $p = 0,001$

Nota: Los tres brotes de neuritis óptica fueron en ojos previamente diagnosticados de neuritis óptica.

C. EFECTOS ADVERSOS DURANTE EL ESTUDIO.

Ningún paciente abandonó el estudio por efectos secundarios y sólo hubo 4 cambios de tratamiento por brotes (1 paciente del grupo no tratado pasó a tratarse con Mitoxantrona, otro con Imurel® y 2 pacientes del grupo con Copaxone® pasaron a tratarse con Mitoxantrona y Betaferón® aunque finalmente fueron analizados en el grupo inicial por ocurrir el cambio a menos de 2 meses del final del seguimiento del estudio). Por tanto, no podemos afirmar que los efectos secundarios sean menores en el grupo tratado con Copaxone® que con los IFN.

b. RESULTADOS LONGITUDINALES.

1. DESCRIPCIÓN DE LOS VALORES DE LA CFNR Y MACULARES EN LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO (NO TRATADOS, INTERFERÓN Y ACETATO DE GLATIRÁMERO) Y SU EVOLUCIÓN A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.

En las Tablas 24, 25 y 26 se resumen las características de las medidas de la CFNR y maculares en los tres grupos del estudio.

GRUPO NO TRATADO (Tabla 24)

Se observó un empeoramiento significativo al año y medio del seguimiento en el cuadrante nasal ($p = 0,007$). La diferencia era de 7,26 micras, valor inferior a la DS de dicha medida.

GRUPO CON TRATAMIENTO

Se objetivó un cambio (mejoría) significativo en los valores maculares central ($p = 0,011$; área 1) y nasal interno ($p = 0,020$; área 8) del grupo tratado con interferón, inferior a la desviación estandar de dichas medidas.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el grupo tratado con acetato de glatirámero.

Tabla 24. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes no tratados ($n = 22$).

	Valores de la CFNR*			Valores maculares**			
	INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon		INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon
Imax/Smax	0,97 (0,16)	1,04 (0,25)	0,081	Área 1	194,76 (18,74)	187,88 (17,22)	0,749
Smax/Imax	1,05 (1,17)	1,03 (0,19)	0,151	Área 2	262,86 (18,05)	260,38 (22,30)	0,537
Smax/Tavg	2,94 (0,91)	2,91 (0,96)	0,059	Área 3	228,29 (14,08)	227,12 (15,86)	0,845
Imax/Tavg	2,77 (0,61)	2,83 (0,74)	0,991	Área 4	253,02 (18,44)	250,62 (21,89)	0,513
Smax/Navg	2,17 (0,44)	2,40 (0,62)	0,466	Área 5	217,81 (14,94)	216,65 (12,74)	0,830
Max-Min	130,09 (16,09)	132,89 (19,54)	0,745	Área 6	260,79 (19,03)	258,42 (21,55)	0,660
Smax	159,39 (19,94)	157,50 (24,79)	0,223	Área 7	220,62 (11,50)	221,54 (12,02)	0,831
Imax	154,61 (29,22)	156,29 (28,34)	0,074	Área 8	259,98 (20,88)	257,35 (22,51)	0,988
Savg	159,39 (19,94)	123,00 (20,61)	0,290	Área 9	239,62 (17,23)	240,50 (18,32)	0,211
Iavg	118,82 (22,85)	117,93 (21,14)	0,866	Foveal	159,48 (19,13)	153,50 (13,75)	0,726
Avg.Thick	94,22 (14,59)	91,01 (15,03)	0,085	Vol foveal	6,60 (0,36)	6,58 (0,42)	0,915
Cuadrante inferior	118,75 (22,81)	115,38 (21,43)	0,695				
Cuadrante superior	123,02 (18,72)	121,16 (20,12)	0,084				

Cuadrante nasal	76,16 (15,65)	68,09 (17,62)	0,007
Cuadrante temporal	58,95 (18,64)	59,28 (18,70)	0,487
*Ver Figura 1. ** Ver Figura 2. DS entre paréntesis.			

Tabla 25. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes tratados con interferón (n=32).

	Valores de la CFNR*				Valores maculares**		
	INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon		INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon
Imax/Smax	1,02 (0,19)	0,99 (0,19)	0,793	Área 1	193,69 (16,09)	199,34 (22,04)	0,011
Smax/Imax	1,01 (0,18)	1,04 (0,18)	0,751	Área 2	265,31 (19,53)	263,98 (20,07)	0,181
Smax/Tavg	2,58 (0,64)	2,52 (0,62)	0,090	Área 3	234,47 (17,25)	233,96 (17,53)	0,334
Imax/Tavg	2,58 (0,60)	2,47 (0,62)	0,114	Área 4	253,90 (20,35)	254,38 (21,62)	0,098
Smax/Navg	2,12 (0,42)	2,23 (0,49)	0,776	Área 5	221,53 (19,50)	217,43 (16,79)	0,910
Max-Min	127,16 (23,53)	120,27 (23,18)	0,562	Área 6	263,98 (20,56)	263,72 (22,45)	0,139
Smax	155,44 (31,03)	149,71 (27,01)	0,758	Área 7	227,59 (17,56)	225,52 (19,58)	0,160
Imax	155,85 (31,14)	146,81 (28,86)	0,812	Área 8	263,98 (20,56)	265,10 (20,92)	0,020
Savg	121,63 (27,69)	117,48 (24,72)	0,604	Área 9	245,02 (22,83)	245,66 (22,78)	0,078
Iavg	120,21 (26,34)	112,79 (25,76)	0,987	Foveal	160,45 (18,04)	166,65 (25,01)	0,102
Avg.Thick	95,28 (19,49)	91,95 (18,76)	0,993	Vol foveal	6,74 (0,49)	6,65 (0,42)	0,193
Cuadrante inferior	120,16 (25,88)	114,79 (26,50)	0,324				
Cuadrante superior	121,61 (27,27)	118,17 (26,53)	0,859				
Cuadrante nasal	75,38 (19,31)	70,83 (20,15)	0,205				
Cuadrante temporal	63,98 (21,41)	64,88 (21,41)	0,222				
*Ver Figura 1. ** Ver Figura 2. DS entre paréntesis.							

Tabla 26. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes tratados con acetato de glatirámico (n=15).

	Valores de la CFNR*				Valores maculares**		
	INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon		INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon
Imax/Smax	0,95 (0,18)	0,94 (0,17)	0,616	Área 1	208,88 (24,17)	212,83 (23,04)	0,406
Smax/Imax	1,10 (0,33)	1,09 (0,20)	0,587	Área 2	274,76 (18,48)	272,09 (22,01)	0,872
Smax/Tavg	2,41 (0,63)	2,48 (0,64)	0,597	Área 3	239,52 (16,34)	237,26 (16,25)	0,827
Imax/Tavg	2,26 (0,65)	2,36 (0,82)	0,764	Área 4	263,96 (14,12)	259,70 (20,36)	0,845
Smax/Navg	2,14 (0,59)	2,04 (0,44)	0,932	Área 5	225,52 (14,70)	220,13 (14,47)	0,527
Max-Min	123,13 (19,41)	123,21 (16,28)	0,577	Área 6	271,08 (18,45)	265,96 (24,43)	0,192
Smax	159,13 (21,15)	156,67 (19,76)	0,764	Área 7	229,24 (16,07)	226,74 (16,59)	0,323
Imax	150,90 (32,01)	147,00 (24,28)	0,513	Área 8	271,96 (23,83)	272,91 (22,13)	0,659
Savg	126,00 (19,72)	122,04 (16,52)	0,277	Área 9	249,48 (22,94)	249,91 (18,19)	0,727
Iavg	115,00 (25,41)	111,46 (20,46)	0,485	Foveal	171,40 (28,00)	176,00 (23,35)	0,888
Avg.Thick	97,64 (16,87)	94,83 (10,94)	0,361	Vol foveal	6,88 (0,41)	6,82 (0,45)	0,679
Cuadrante inferior	115,00 (25,41)	111,46 (20,46)	0,485				
Cuadrante superior	126,00 (19,72)	122,04 (16,52)	0,277				
Cuadrante nasal	78,67 (19,49)	79,50 (15,54)	0,920				
Cuadrante temporal	70,90 (22,19)	66,33 (16,06)	0,543				
*Ver Figura 1. ** Ver Figura 2. DS entre paréntesis.							

Los cambios en la medida del espesor medio de la CFNR en el grupo no tratado y los pacientes tratados con interferón o acetato de glatirámero se representan de forma gráfica en la Figura 16. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos (Kruskal Wallis, $p = 0,356$).

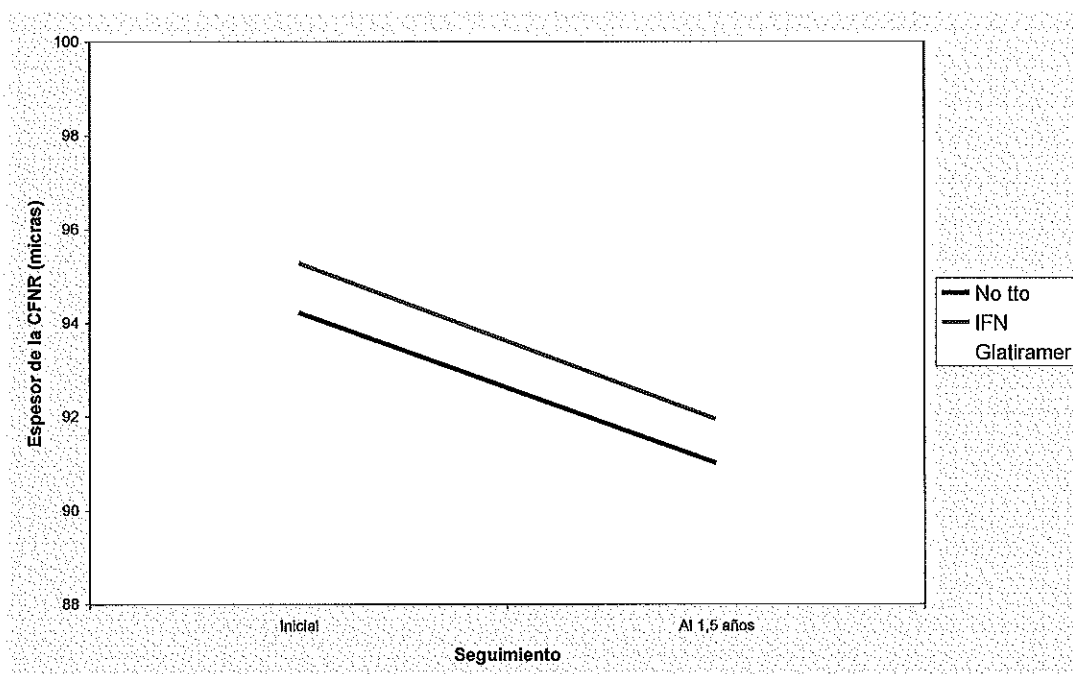


Figura 16. Cambios en la medida del espesor medio de la CFNR en el grupo no tratado y los grupos tratados con interferón y acetato de glatirámero a lo largo del estudio. IFN: interferón. No tto: grupo control no tratado.

Los cambios en los parámetros de espesor de la CFNR y maculares entre los tres grupos se describen en la Tabla 27.

En el examen de la CFNR basal, los grupos son distintos en los coeficientes S_{max}/T_{avg} ($p=0,02$) y I_{max}/T_{avg} ($p=0,006$) aunque no en los valores de los cuadrantes ni en el espesor medio de la CFNR.

En el examen macular basal los grupos difieren en el área 1 (macular central, $p=0,014$) y 4 (temporal interna, $p=0,043$).

Al final del seguimiento, en la CFNR la diferencia se mantuvo en el coeficiente I_{max}/T_{avg} y apareció en el Max-Min ($p=0,022$) y cuadrante nasal ($p=0,014$). En mácula se mantuvo en el área 1 ($p=0,001$) y con nuevas diferencias en área 8 macular (nasal interna, $p=0,038$) y foveal ($p=0,002$).

Destaca el hecho de que el espesor de la CFNR en el cuadrante nasal mostró diferencias entre los grupos al final del estudio ($p=0,014$) no presentes al principio ($p=0,439$). El valor promedio de esta diferencia (tomando el valor absoluto de la medida) fue de 12,56 (9,44) para el grupo no tratado, 10,85 (8,70) para el grupo tratado con interferón y 11,08 (7,23) para el grupo tratado con acetato de glatirámero. Estos valores no superan la DS en ninguno de los tres grupos (ver Tablas 24, 25 y 26).

Tabla 27. Parámetros de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y maculares entre los tres grupos del estudio (no tratados, tratados con IFN o con acetato de glatirámico).

Al inicio del seguimiento				Al final del seguimiento				Cambio de las medidas a lo largo del seguimiento			
Valores de la CFNR*		Valores maculares**		Valores de la CFNR*		Valores maculares**		Valores de la CFNR*		Valores maculares**	
	P Kruskal- Wallis		P Kruskal- Wallis		P Kruskal- Wallis		P Kruskal- Wallis		P Kruskal- Wallis		P Kruskal- Wallis
Imax/Smax	0,356	Área 1	0,014	Imax/Smax	0,237	Área 1	0,001	Imax/Smax	0,274	Área 1	0,173
Smax/Imax	0,344	Área 2	0,050	Smax/Imax	0,370	Área 2	0,153	Smax/Imax	0,395	Área 2	0,612
Smax/Tavg	0,020	Área 3	0,061	Smax/Tavg	0,196	Área 3	0,135	Smax/Tavg	0,127	Área 3	0,798
Imax/Tavg	0,006	Área 4	0,043	Imax/Tavg	0,011	Área 4	0,207	Imax/Tavg	0,502	Área 4	0,723
Smax/Navg	0,600	Área 5	0,188	Smax/Navg	0,068	Área 5	0,361	Smax/Navg	0,766	Área 5	0,778
Max-Min	0,181	Área 6	0,155	Max-Min	0,022	Área 6	0,416	Max-Min	0,652	Área 6	0,110
Smax	0,692	Área 7	0,119	Smax	0,402	Área 7	0,530	Smax	0,670	Área 7	0,260
Imax	0,819	Área 8	0,142	Imax	0,339	Área 8	0,038	Imax	0,326	Área 8	0,196
Savg	0,776	Área 9	0,144	Savg	0,700	Área 9	0,228	Savg	0,449	Área 9	0,761
Iavg	0,654	Foveal	0,145	Iavg	0,618	Foveal	0,002	Iavg	0,775	Foveal	0,653
Avg.Thick	0,781	Vol foveal	0,067	Avg.Thick	0,557	Vol foveal	0,130	Avg.Thick	0,356	Vol foveal	0,458
Cuadrante inferior	0,651			Cuadrante inferior	0,852			Cuadrante inferior	0,958		
Cuadrante superior	0,766			Cuadrante superior	0,793			Cuadrante superior	0,347		
Cuadrante nasal	0,439			Cuadrante nasal	0,014			Cuadrante nasal	0,204		
Cuadrante temporal	0,115			Cuadrante temporal	0,311			Cuadrante temporal	0,554		

*Ver Figura 1.
** Ver Figura 2.
IFN: interferón.

2. VALORES DE ESPESOR DE LA CFNR Y DE LOS VALORES MACULARES EN LOS TRES SUBGRUPOS DE TRATAMIENTO CON INTERFERÓN (BETA FERÓN®, AVONEX® Y REBIF 44®) Y SU EVOLUCIÓN A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.

En la Tabla 28 se describen los datos demográficos de los pacientes del grupo tratado con interferón detallando los subgrupos según el tipo de interferón utilizado (Avonex®, Rebif 44® o Betaferón®).

En las Tablas 29, 30 y 31 se resumen las características de las medidas de la CFNR y maculares en los tres subgrupos de tratamiento con interferón.

También en este caso, algunos valores aislados mostraron un cambio significativo a lo largo del seguimiento:

- Grupo tratado con Avonex®: El cociente Imax/Smax ($p=0,035$) y el valor Imax ($p=0,028$). Empeoró el valor máximo inferior y eso probablemente influyó en el cociente Inferior/Superior pero el valor clínico es mínimo. Excede la reproducibilidad de la OCT en dicho sector [0,97 (0,94-0,98) ver estudio de Reproducibilidad] pero no la máxima variabilidad test-retest o la desviación estándar de la medida con lo que el valor numérico también es clínicamente irrelevante.

	Avonex® (IFN beta 1a 30 mcg/semana I.M.)	Rebif 44® (IFN beta 1a 44 µg. 3 días/semana s.c.)	Betaferón® (IFN beta 1b días alternos s.c.)	Valor de p
N	11	15	6	
Edad media en años (DS)	41,00 (10,36)	35,47 (8,47)	37,33 (10,66)	0,083**
Sexo (V/M)	2/9	9/6	3/3	0,040 ^ψ
Tipo de EM (EMRR/SNA)	11/0	13/2	4/2	0,093 ^ψ
Neuritis previa sí/no*	4/18	11/19	4/8	0,668 ^ψ
Duración de la enfermedad (meses) †	34,00 (15,20)	26,20 (50,04)	90,67 (91,80)	0,633**
CFNR inicial	96,07 (14,79)	94,54 (21,82)	95,66 (22,35)	0,929**
Paquimetría (micras)	567,67 (28,49)	563,98 (43,30)	562,58 (30,32)	0,743**
Seguimiento (días) [°]	624,67 (319,61)	730,36 (354,84)	615,80 (343,99)	0,389**

DS: desviación estándar. EMRR: esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente. SNA: síndrome neurológico aislado. AV: agudeza visual medida mediante la cartilla de Snellen. EM: esclerosis múltiple. NO: neuritis óptica. CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina.

*Se clasificó a los pacientes si tenían historia previa de neuritis óptica tratada o clínica. Los números representan el número de ojos en cada grupo.

** Análisis de Kruskal-Wallis

^ψ Análisis de Chi-cuadrado

† Contado desde el primer brote neurológico (síndrome neurológico aislado)

[°] Desde la inclusión en el estudio hasta la última revisión.

- Grupo con Rebif 44®: Área macular nasal externa (p=0,031). No se trata de una pérdida de espesor sino de un aumento de 5 micras en la media que tampoco sobrepasa las 17 micras de máxima variabilidad test-retest e incluso está dentro de la variabilidad que indican los CCI [0,98 (0,97-0,99)].
- Grupo con Betaferón®: Cocientes Smax/Tavg (p=0,037) y Max-Min (p=0,032), y valor Smax (p=0,022). Este último es el que modifica el coeficiente Smax/Tavg. El valor diferencial Max-Min quizás exprese la diferencia entre el valor Smax y el Imax (cerca de la significación estadística con p=0,059). El valor de la diferencia entre el espesor superior e inferior de la CFNR podría tener alguna relevancia clínica ya que sí roza el límite de reproducibilidad (17 micras).

	Valores de la CFNR*			Valores maculares**			
	INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon		INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon
I _{max} /S _{max}	1,05 (0,22)	0,91 (0,16)	0,035	Área 1	189,57 (21,22)	197,17 (27,53)	0,232
S _{max} /I _{max}	0,99 (0,20)	1,13 (0,21)	0,050	Área 2	271,86 (22,25)	264,67 (16,44)	0,721
S _{max} /T _{avg}	2,40 (0,68)	2,44 (0,73)	0,845	Área 3	242,93 (20,79)	236,39 (17,04)	0,906
I _{max} /T _{avg}	2,45 (0,65)	2,19 (0,61)	0,043	Área 4	260,71 (19,60)	253,89 (13,01)	0,959
S _{max} /N _{avg}	2,11 (0,48)	2,37 (0,61)	0,193	Área 5	231,00 (24,27)	215,94 (17,14)	0,113

Max-Min	129,18 (16,31)	127,39 (22,86)	0,879	Área 6	269,93 (20,66)	262,00 (16,48)	0,470
Smax	154,27 (26,90)	159,89 (22,83)	0,257	Área 7	234,64 (22,07)	222,28 (16,42)	0,072
Imax	157,32 (20,26)	144,44 (23,70)	0,028	Área 8	268,00 (19,68)	265,61 (17,43)	0,167
Savg	119,95 (25,40)	122,22 (27,84)	0,163	Área 9	249,36 (26,06)	244,89 (22,87)	0,307
Iavg	120,09 (22,40)	110,28 (25,11)	0,170	Foveal	154,93 (18,42)	165,00 (30,53)	0,528
Avg.Thick	96,07 (14,79)	94,07 (16,40)	0,528	Vol foveal	6,92 (0,59)	6,69 (0,47)	0,385
Cuadrante inferior	120,09 (22,40)	110,28 (25,11)	0,170				
Cuadrante superior	119,95 (25,40)	122,22 (27,84)	0,163				
Cuadrante nasal	75,32 (18,22)	72,83 (26,23)	0,727				
Cuadrante temporal	68,95 (21,70)	70,94 (21,85)	0,113				
*Ver Figura 1.							
** Ver Figura 2.							
DS entre paréntesis.							

Tabla 30. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes tratados con Rebif 44® (n=15).

	Valores de la CFNR*				Valores maculares**		
	INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon		INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon
Imax/Smax	1,02 (0,17)	1,01 (0,13)	0,144	Área 1	193,33 (13,38)	198,82 (20,53)	0,059
Smax/Imax	1,00 (0,14)	1,00 (0,13)	0,294	Área 2	261,59 (17,84)	263,09 (25,76)	0,066
Smax/Tavg	2,64 (0,60)	2,64 (0,58)	0,526	Área 3	229,63 (11,90)	233,36 (19,37)	0,102
Imax/Tavg	2,63 (0,52)	2,62 (0,44)	0,852	Área 4	248,93 (19,71)	254,32 (28,81)	0,018
Smax/Navg	2,14 (0,41)	2,23 (0,39)	0,825	Área 5	217,52 (16,83)	218,57 (17,61)	0,185
Max-Min	125,67 (28,84)	116,95 (25,94)	0,444	Área 6	259,70 (18,86)	263,91 (28,09)	0,030
Smax	155,23 (32,13)	144,55 (27,01)	0,837	Área 7	224,33 (14,91)	227,41 (24,12)	0,035
Imax	157,23 (39,01)	146,60 (35,51)	0,050	Área 8	261,26 (17,89)	265,23 (25,59)	0,056
Savg	119,97 (26,81)	112,20 (19,77)	0,166	Área 9	242,81 (20,74)	247,95 (23,95)	0,031
Iavg	120,33 (29,91)	111,90 (27,72)	0,059	Foveal	160,41 (16,61)	163,50 (20,63)	0,410
Avg.Thick	94,54 (21,82)	89,84 (19,91)	0,797	Vol foveal	6,64 (0,40)	6,60 (0,40)	0,047
Cuadrante inferior	120,67 (29,78)	116,38 (28,84)	0,909				
Cuadrante superior	119,97 (26,81)	114,58 (25,52)	0,455				
Cuadrante nasal	74,93 (20,33)	68,75 (16,78)	0,587				
Cuadrante temporal	62,60 (21,60)	59,33 (19,38)	0,819				
*Ver Figura 1.							
** Ver Figura 2.							
DS entre paréntesis.							

Tabla 31. Características de las medidas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores maculares en el grupo de pacientes tratados con Betaferón® (n=6).

	Valores de la CFNR*				Valores maculares**		
	INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon		INICIAL	1,5 AÑOS	P Wilcoxon
Imax/Smax	0,97 (0,20)	1,10 (0,26)	0,093	Área 1	200,40 (13,93)	204,40 (13,87)	0,155
Smax/Imax	1,07 (0,22)	0,94 (0,15)	0,059	Área 2	266,20 (19,36)	164,70 (11,46)	0,538
Smax/Tavg	2,81 (0,59)	2,43 (0,49)	0,037	Área 3	235,70 (20,87)	230,90 (15,01)	0,482
Imax/Tavg	2,70 (0,70)	2,68 (0,80)	1,000	Área 4	257,80 (21,43)	255,40 (16,93)	0,552
Smax/Navg	2,07 (0,38)	1,99 (0,37)	0,169	Área 5	219,10 (15,81)	217,70 (15,85)	0,799
Max-Min	127,20 (20,84)	114,10 (15,15)	0,032	Área 6	267,20 (24,16)	266,40 (19,39)	0,838
Smax	158,60 (38,68)	141,70 (30,79)	0,022	Área 7	226,50 (16,04)	227,20 (13,71)	0,574
Imax	148,50 (25,29)	151,50 (24,33)	0,919	Área 8	265,40 (23,12)	263,90 (16,70)	0,683
Savg	130,30 (35,71)	119,50 (28,14)	0,074	Área 9	244,90 (25,07)	242,00 (21,70)	0,121
Iavg	120,10 (25,46)	119,10 (24,38)	0,919	Foveal	168,30 (20,13)	175,90 (22,05)	0,185
Avg.Thick	95,67 (22,35)	93,20 (21,25)	0,114	Vol foveal	6,74 (0,53)	6,69 (0,41)	0,610

Cuadrante inferior	119,00 (23,17)	119,10 (24,38)	0,919
Cuadrante superior	128,75 (32,61)	119,50 (28,14)	0,074
Cuadrante nasal	76,58 (20,23)	72,20 (16,08)	0,059
Cuadrante temporal	58,33 (20,18)	62,10 (24,04)	0,261
*Ver Figura 1.			
** Ver Figura 2.			
DS entre paréntesis.			

Los cambios en la medida del espesor medio de la CFNR en el grupo no tratado, el grupo tratado con acetato de glatirámero y los subgrupos del interferón se representan de forma gráfica en la Figura 17. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos (Kruskal Wallis, $p = 0,294$).

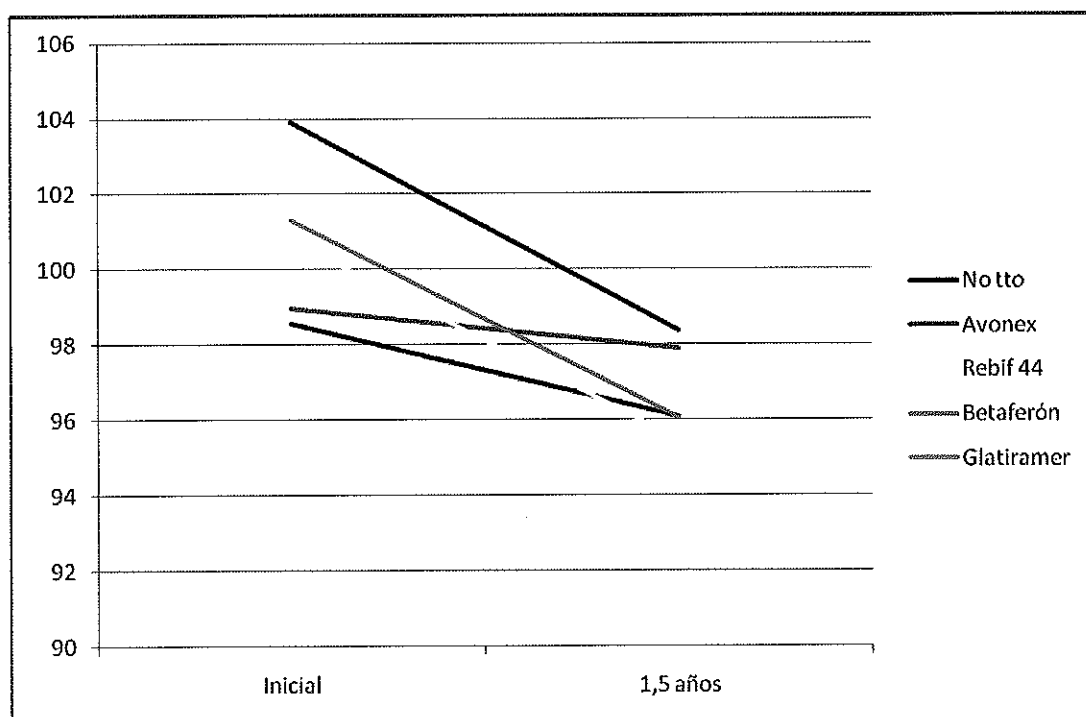


Figura 17. Cambios en la medida del espesor medio de la CFNR en el grupo no tratado, el grupo tratado con acetato de glatirámero y los subgrupos tratados con interferón. No tto: grupo no tratado. Avonex®: IFN beta 1a 30 µg/semana I.M. Rebif 44®: IFN beta 1a 44 µg s.c. 3 días a la semana. Betaferón®: IFN beta 1b s.c. a días alternos.

Tabla 32. Fórmulas* de las rectas de la Figura 17.	
Avonex®	$y = -2,08x + 101,03$
Grupo no tratado	$y = -4,92x + 103,48$
Rebif 44®	$y = -10,48x + 111,78$
Betaferón®	$y = -10,62x + 111,39$
Copaxone®	$y = -11,06x + 114,96$
* $y = mx + n$ siendo m la pendiente de la recta y n el punto en el que la recta se cruza con el eje de ordenadas.	

En la Tabla 32 se detallan las ecuaciones de las rectas de la Figura 17 calculadas a partir de los dos puntos. Se aprecia que la pendiente de la recta es mayor en los grupos con tratamiento salvo en el del grupo de Avonex®, aunque este cambio no sea significativo.

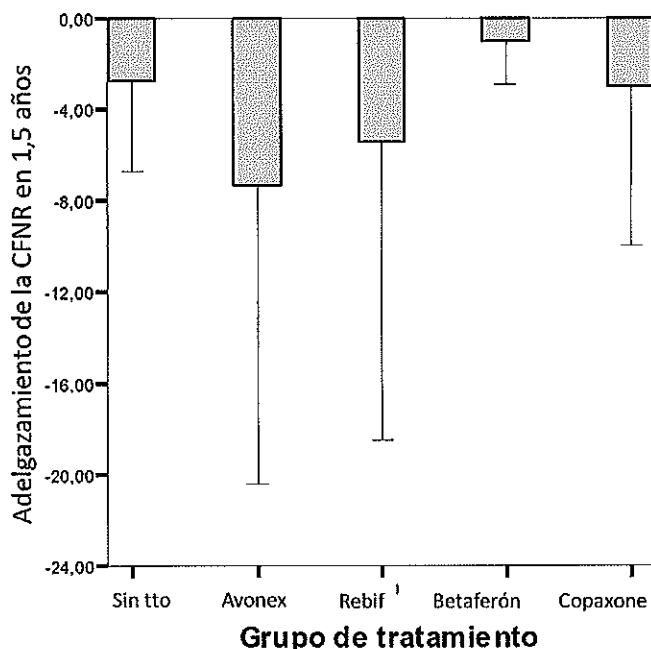


Figura 18. Reducción media del espesor medio de la CFNR con los intervalos de confianza en el grupo no tratado, el grupo tratado con acetato de glatirámico y los subgrupos tratados con interferón. Sin tto: grupo no tratado. Avonex®: IFN beta 1a 30 µg/semana I.M. Rebif 44®: IFN beta 1 a 44 µg s.c. 3 días a la semana. Betaferón®: IFN beta 1b s.c. a días alternos.

En la Tabla 33 se describen los cambios de los valores de la EDSS a lo largo del seguimiento en los cinco grupos de tratamiento y estos datos se representan gráficamente en la Figura 19. Se puede apreciar una tendencia a la reducción en el valor de la EDSS en el grupo tratado con Copaxone® comparado con el resto de grupos que mantienen una tendencia muy similar (ningún grupo mostró cambios significativos a lo largo del seguimiento).

Tabla 33. Cambio de los valores de la EDSS a lo largo del seguimiento en los cinco grupos de tratamiento.

	EDSS inicial	EDSS final	Valor de p*
Sin tratamiento	2,29 (1,46)	2,56 (2,10)	0,420
Avonex®	1,41 (0,75)	1,61 (0,72)	0,201
Rebif 44®	2,27 (0,91)	2,54 (1,33)	0,340
Betaferón®	2,00 (2,47)	2,30 (2,37)	0,234
Copaxone®	1,77 (0,81)	1,68 (0,33)	0,330

EDSS: Expanded Disability Status Scale
*Test de Wilcoxon. DS entre paréntesis.

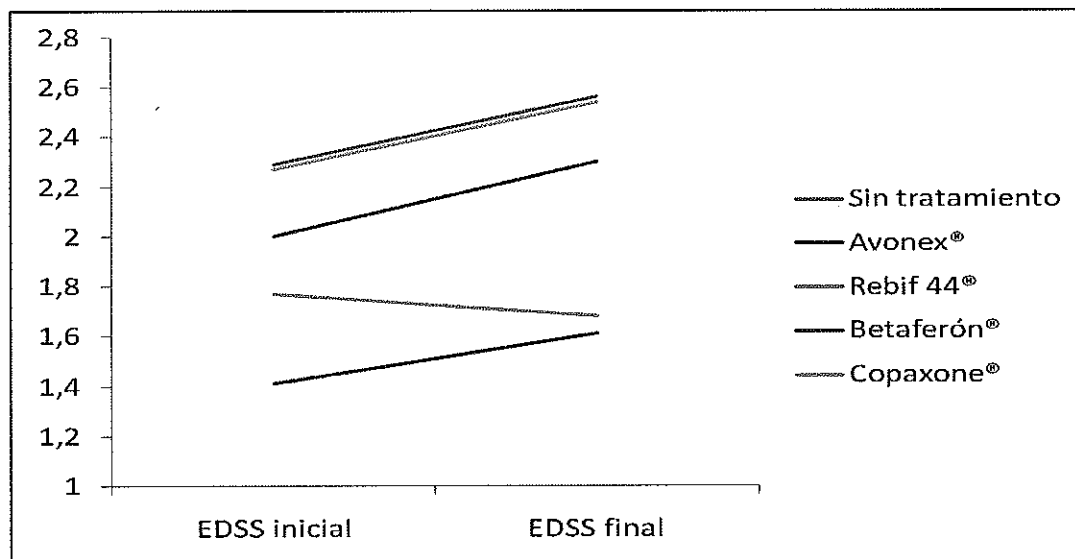


Figura 19. Cambios en los valores de la EDSS en el grupo no tratado, el grupo tratado con acetato de glatirámero (Copaxone®) y los subgrupos tratados con interferón. No tto: grupo no tratado. Avonex®: IFN beta 1a 30 µg/semana I.M. Rebif 44®: IFN beta 1 a 44 µg s.c. 3 días a la semana. Betaferón®: IFN beta 1b s.c. a días alternos.

3. VALORES DE ESPESOR DE LA CFNR Y DE LOS VALORES MACULARES EN LOS OJOS CON Y SIN ANTECEDENTE DE NEURITIS ÓPTICA EN LOS TRES SUBGRUPOS DE TRATAMIENTO Y SU EVOLUCIÓN A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.

En el análisis de los datos de la Tabla 34 en los 95 ojos sin historia de neuritis óptica (68,8%), hay significación estadística en el cambio del valor del área 9 macular ($p = 0,011$; nasal externa) en el grupo no tratado aunque realmente el cambio fue de 244,14 a 246,42 micras. En el grupo tratado con interferón, la significación aparece en el espesor foveal aunque hay que tener en cuenta que es el valor más variable de todos los maculares (CCI 0,92 con máxima variabilidad test-retest de 27 micras) por lo que tampoco parece clínicamente significativo el cambio de 160,08 a 169,35 micras.

A su vez, en la Tabla 35 que representa esos valores en los 43 ojos (31,3%) con antecedente de neuritis óptica, también hay significación estadística en el área 9 pero sigue siendo insuficiente para considerarla un hallazgo relevante. Sí lo parece la reducción del cuadrante nasal de 70,87 a 57,33 micras porque las desviaciones estándar de ambos valores son pequeñas.

Los valores del grupo tratado con acetato de interferón muestran un cambio significativo en casi todos los valores maculares (áreas 3 a 9 y volumen foveal) aunque todos, salvo el volumen foveal, que realmente no cambia, aumentan su valor con el seguimiento.

Tabla 34. Cambios del espesor de la CFNR y maculares en los ojos sin episodios previos de neuritis óptica (n = 95) en los tres grupos de tratamiento.

		Grupo sin tratamiento (n = 29)			Grupo tratado con interferón (n = 45)			Grupo tratado con acetato de glatirámtero (n = 21)		
		Inicial	Al año y medio	p [#]	Inicial	Al año y medio	p [#]	Inicial	Al año y medio	p [#]
Valores de la CFNR*	Avg. Thick	98,56 (13,19)	96,10 (14,10)	0,236	100,14 (17,27)	96,61 (18,25)	0,912	103,90 (14,91)	98,37 (11,01)	0,246
	I	121,76 (23,06)	122,22 (21,33)	0,909	124,29 (24,78)	119,06 (26,97)	0,584	125,52 (19,44)	116,65 (18,76)	0,062
	S	128,59 (17,12)	126,04 (19,60)	0,229	128,67 (24,80)	123,92 (26,78)	0,486	130,29 (19,02)	124,59 (17,30)	0,420
	N	78,90 (14,91)	72,30 (18,53)	0,066	78,00 (19,16)	73,31 (22,00)	0,223	84,43 (16,91)	84,59 (15,07)	0,619
	T	64,45 (18,37)	63,78 (17,34)	0,936	69,64 (20,47)	70,06 (21,71)	0,378	75,43 (24,00)	67,59 (17,63)	0,140
Valores maculares**	Área 1	195,29 (18,67)	188,42 (18,10)	0,981	195,97 (16,27)	202,43 (22,61)	0,058	211,74 (26,05)	216,35 (24,63)	0,674
	Área 2	267,54 (14,83)	266,58 (20,96)	0,232	271,16 (17,39)	267,63 (17,96)	0,943	277,95 (17,54)	276,35 (21,39)	0,977
	Área 3	232,00 (12,25)	231,37 (13,89)	0,756	238,73 (16,71)	236,49 (16,00)	0,485	242,37 (16,93)	239,35 (16,43)	0,826
	Área 4	256,89 (16,50)	256,53 (21,38)	0,308	260,24 (17,55)	258,57 (17,66)	0,957	264,89 (15,07)	262,24 (20,65)	0,396
	Área 5	219,93 (13,08)	219,79 (12,34)	0,861	226,65 (19,49)	220,66 (18,24)	0,248	225,42 (15,03)	220,76 (15,62)	0,451
	Área 6	266,07 (16,20)	265,21 (19,40)	0,736	270,89 (17,53)	269,14 (19,16)	0,746	272,26 (18,55)	267,41 (26,11)	0,263
	Área 7	223,04 (11,34)	225,84 (10,71)	0,635	232,24 (14,97)	228,37 (18,26)	0,626	231,42 (16,34)	226,65 (17,23)	0,073
	Área 8	265,50 (16,61)	262,58 (22,43)	0,527	269,86 (16,99)	269,26 (19,57)	0,257	275,32 (22,30)	277,12 (21,72)	0,420
	Área 9	244,14 (13,63)	246,42 (16,93)	0,011	250,30 (22,06)	251,23 (23,69)	0,438	253,68 (20,37)	252,71 (16,78)	0,753
	Foveal	157,54 (19,42)	152,21 (12,95)	0,168	160,08 (18,25)	169,35 (28,10)	0,048	174,16 (30,05)	177,71 (26,22)	0,820
	Vol foveal	6,70 (0,29)	6,71 (0,38)	0,463	6,88 (0,43)	6,77 (0,43)	0,558	6,95 (0,41)	6,87 (0,45)	0,551

*Ver Figura 1.
** Ver Figura 2.
#Test de Wilcoxon
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. DS entre paréntesis.

El grupo tratado con acetato del glatirámtero muestra una reducción significativa del área macular central (p = 0,046, área 1) que pasó de 7,17 micras a 7,00.

Tabla 35. Cambios del espesor de la CFNR y maculares en los ojos con historia previa de neuritis óptica (n = 43) en los tres grupos de tratamiento.

		Grupo sin tratamiento (n = 15)			Grupo tratado con interferón (n = 19)			Grupo tratado con acetato de glatirámtero (n = 9)		
		Inicial	Al año y medio	p [#]	Inicial	Al año y medio	p [#]	Inicial	Al año y medio	p [#]
Valores de la CFNR*	Avg. Thick	85,82 (13,81)	77,99 (7,98)	0,214	83,77 (20,02)	81,45 (15,80)	0,918	83,03 (11,53)	86,23 (3,68)	0,866
	I	112,93 (21,89)	97,89 (6,97)	0,514	110,37 (26,43)	105,19 (23,42)	0,422	90,44 (20,67)	98,86 (20,10)	0,116
	S	112,27 (17,38)	108,67 (16,36)	0,161	104,89 (26,08)	105,25 (21,51)	0,178	116,00 (18,56)	115,86 (13,59)	0,446
	N	70,87 (16,19)	57,33 (8,80)	0,050	69,16 (18,69)	65,25 (14,21)	0,623	65,22 (19,27)	67,14 (8,25)	0,352
	T	48,33 (14,46)	47,78 (17,94)	0,192	50,58 (17,63)	50,00 (12,71)	0,330	60,33 (12,86)	63,29 (12,00)	0,398
Valores maculares**	Área 1	7,71 (1,43)	6,57 (1,13)	0,102	6,43 (1,09)	6,64 (1,00)	0,608	7,17 (0,98)	7,00 (1,41)	0,046
	Área 2	193,71 (19,55)	186,43 (15,78)	0,674	187,64 (14,45)	192,13 (19,50)	0,130	199,83 (15,17)	202,83 (15,26)	0,273
	Área 3	253,50 (20,73)	243,57 (17,41)	0,416	249,86 (16,56)	255,47 (22,71)	0,009	264,67 (19,27)	260,00 (20,75)	0,715
	Área 4	220,86	215,57	0,400	223,21	228,07	0,012	230,50	231,33	1,000

		(14,97)	(16,01)		(13,53)	(20,00)		(10,99)	(15,49)	
	Área 5	213,57 (17,87)	208,14 (10,19)	0,916	208,00 (11,80)	209,36 (8,50)	0,011	225,83 (14,97)	218,33 (11,62)	0,715
	Área 6	250,21 (20,40)	240,00 (16,28)	0,344	245,71 (16,74)	251,07 (25,05)	0,016	267,33 (19,29)	261,83 (20,39)	0,465
	Área 7	215,79 (10,59)	209,86 (6,28)	0,395	215,29 (18,48)	218,87 (21,55)	0,008	222,33 (14,24)	227,00 (16,15)	0,068
	Área 8	248,93 (24,60)	243,14 (16,74)	0,279	248,21 (16,32)	255,40 (21,38)	0,008	261,33 (27,49)	261,00 (20,36)	1,000
	Área 9	230,57 (20,44)	224,43 (11,27)	0,043	231,07 (19,18)	232,67 (14,00)	0,022	236,17 (27,44)	242,00 (21,29)	1,000
	Foveal	163,36 (18,61)	157,00 (16,27)	0,344	161,43 (18,12)	160,07 (13,88)	0,721	162,67 (19,81)	171,17 (12,64)	0,465
	Vol foveal	6,40 (0,40)	6,22 (0,30)	0,345	6,35 (0,41)	6,35 (0,17)	0,008	6,67 (0,39)	6,67 (0,44)	1,000
*Ver Figura 1.										
** Ver Figura 2.										
p#. Test de Wilcoxon. DS entre paréntesis.										

En los subgrupos de tratamiento con interferón representados en la Tabla 36, el grupo tratado con Betaferón® muestra una reducción significativa de la CFNR media ($p = 0,036$) debido a las reducciones de los sectores superior ($p = 0,017$) y nasal ($p = 0,012$). En un análisis entre los grupos del cambio de la CFNR, se apreció que no había diferencias estadísticamente significativas entre los tres subgrupos de tratamiento ($p=0,647$, Kruskal-Wallis). Haciendo un análisis similar al gráfico general de pérdida de CFNR pero seleccionando sólo los ojos sin antecedentes de neuritis óptica, se representa la Figura 20 en la que se aprecia mejor esta falta de significación estadística.

		Avonex® (n = 18)			Rebif 44® (n = 19)			Betaferón® (n = 8)		
		Inicial	Al año y medio	p#	Inicial	Al año y medio	p#	Inicial	Al año y medio	p#
Valores de la CFNR	Avg.Thick	98,95 (13,10)	97,91 (15,18)	0,609	100,77 (17,87)	95,46 (20,24)	0,552	101,30 (25,13)	96,06 (22,28)	0,036
	I	121,72 (23,06)	113,87 (25,45)	0,483	127,84 (25,81)	123,38 (29,90)	0,944	121,63 (28,23)	121,75 (26,61)	0,725
	S	124,22 (24,76)	126,13 (28,40)	0,495	128,74 (20,17)	122,08 (26,10)	0,408	138,50 (34,18)	122,75 (28,04)	0,017
	N	76,89 (19,21)	76,60 (27,25)	0,798	77,26 (18,44)	69,31 (18,14)	0,529	82,25 (22,64)	73,63 (17,86)	0,012
	T	73,11 (19,93)	74,93 (21,45)	0,330	69,21 (20,14)	66,77 (20,72)	0,726	62,88 (23,29)	66,25 (24,76)	0,150
Valores maculares	Área 1	192,91 (21,17)	201,07 (27,81)	0,324	194,33 (13,61)	202,08 (20,91)	0,067	203,88 (13,37)	205,50 (15,28)	0,553
	Área 2	275,91 (21,29)	267,33 (16,37)	0,553	269,06 (13,42)	269,17 (23,43)	0,635	269,38 (20,51)	265,88 (12,69)	0,943
	Área 3	246,09 (21,24)	238,27 (17,90)	0,672	234,06 (8,08)	236,42 (14,61)	0,813	239,13 (22,14)	233,25 (15,80)	0,528
	Área 4	263,82 (18,89)	255,87 (13,10)	0,575	256,94 (15,31)	262,00 (22,87)	0,284	262,75 (21,19)	258,50 (17,70)	0,270
	Área 5	234,45 (26,31)	217,33 (17,53)	0,049	223,61 (15,51)	225,42 (20,17)	0,721	222,75 (15,60)	219,75 (17,27)	0,400
	Área 6	273,36 (19,50)	265,73 (15,47)	0,572	269,06 (12,59)	272,67 (23,47)	0,373	271,63 (25,16)	270,25 (19,79)	0,833
	Área 7	237,55 (20,37)	225,53 (16,06)	0,105	230,28 (9,39)	231,58 (23,19)	0,726	229,38 (16,80)	228,88 (14,96)	1,000
	Área 8	271,64 (19,08)	269,47 (16,49)	0,159	268,94 (12,66)	271,75 (24,59)	0,374	269,50 (23,84)	265,13 (18,33)	0,726
	Área 9	252,45 (24,90)	249,60 (22,18)	0,362	250,11 (18,96)	258,00 (25,86)	0,203	247,75 (27,02)	244,13 (23,42)	0,121
	Foveal	156,82 (19,04)	167,47 (31,74)	0,499	157,11 (15,09)	167,09 (26,93)	0,042	171,25 (21,43)	176,00 (24,59)	0,441
	Vol foveal	7,01 (0,58)	6,77 (0,47)	0,205	6,82 (0,25)	6,80 (0,41)	0,726	6,84 (0,55)	6,75 (0,44)	0,944
*Ver Figura 1.										
** Ver Figura 2.										
p#. Test de Wilcoxon. DS entre paréntesis.										

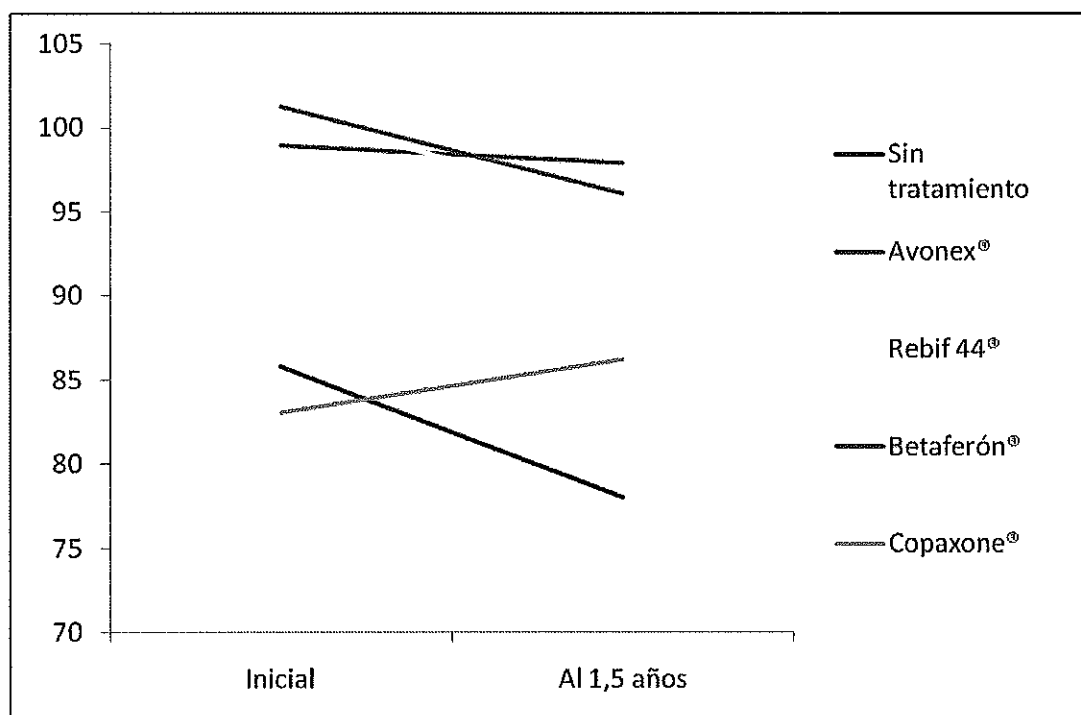


Figura 20. Cambios en los valores de espesor de la CFNR en el grupo no tratado, el grupo tratado con acetato de glatirámico y los subgrupos tratados con interferón en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica. Sin tratamiento: grupo no tratado. Avonex®: IFN beta 1a 30 µg/semana I.M. Rebif 44®: IFN beta 1 a 44 µg s.c. 3 días a la semana. Betaferón®: IFN beta 1b s.c. a días alternos.

En la Tabla 37, podemos apreciar que los pacientes no tratados son los que más reducen su espesor de CFNR mientras que el fármaco más protector sería el acetato de glatirámico porque es la única recta que presenta una pendiente ascendente (al menos no hay una pérdida, aunque podamos dudar realmente de un efecto regenerador de los axones).

En la Tabla 36, el cambio del espesor medio de la CFNR en el grupo de Betaferón® es significativo.

Grupo no tratado	$y = -5,22x + 85,82$
Rebif 44®	$y = -3,54x + 100,77$
Betaferón®	$y = -3,49x + 101,30$
Avonex®	$y = -0,69x + 98,95$
Copaxone®	$y = 2,1x + 83,03$

* $y = mx + n$ siendo m la pendiente de la recta y n el punto en el que la recta se cruza con el eje de ordenadas.

V. Discusión

JUSTIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA.

a) Capacidad del estudio para detectar diferencias entre los grupos. Tamaño muestral.

El cálculo del tamaño muestral se realizó para tener una potencia estadística del 95% para detectar diferencias de al menos 10 micras entre los tratamientos (ver apartado de cálculo del tamaño muestral).

Haciendo el cálculo inverso de la potencia del estudio en función del tamaño muestral actual, despejamos de la ecuación las máximas diferencias en micras de la reducción de la CFNR, una DS de 9 micras, un riesgo de 0,05 y un poder estadístico del 95% para detectar diferencias.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Considerando unos 15 pacientes por rama (22 controles, 11 Avonex®, 15 Rebif®, 6 Betaferón®, 15 acetato de glatirámero):

$$S^2 = 15 \times 9^2 / 2(1,96 \times 1,645)^2 = 58,43$$

$$S = 7,6 \text{ micras}$$

Es decir, que nuestro estudio podía detectar diferencias de aproximadamente 7,6 micras en la media del espesor de la CFNR entre los grupos, un valor por debajo de la variabilidad de la OCT (10 micras).

b) Justificación de la evaluación de la discapacidad con la Expanded Disability Status Scale (EDSS).

La discapacidad se puede medir de acuerdo a:

1. Puntuación en la EDSS o la escala Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).
2. Tiempo hasta el paso a una forma secundaria progresiva.
3. Tiempo hasta alcanzar una determinada puntuación EDSS o EMSF.

Todos los signos neurológicos en la EM pueden agruparse en 8 sistemas funcionales: piramidal, cerebeloso, troncoencefálico, sensorial, intestinal y vesical, visual, cerebral y otros, a cada uno de los cuales se les da un valor de 0 a 5 ó 6. Si se evalúa cada sistema por separado, los patrones en los que podrían clasificarse los pacientes serían millones y si se añadiera un valor a cada uno para obtener un valor final no sería válido. Cada sistema funcional se correlaciona con la escala EDSS por lo que es la más extendida para la evaluación de la discapacidad en los pacientes con EM³²⁵. En ella, la progresión es fácil de definir como el aumento de un paso en la escala EDSS que persiste al menos 3 meses¹⁵⁶ e incluso, dada su sencillez, el CCI entre la EDSS obtenida por un médico y por teléfono es de 0,79³²⁶. Pero presenta algunas limitaciones:

I.Limitaciones de la EDSS.

- a. Es una escala no lineal con una distribución bimodal (alrededor del valor 1,5 y del 6) con lo que no es sencillo correlacionarla con la duración de la enfermedad (variable continua)³²⁷.
- b. Se da mucho énfasis a la habilidad para la deambulación con lo que es insensible a cambios en otras funciones neurológicas como la

disfunción cognitiva. Por ejemplo, hay variabilidad día a día de la capacidad para recorrer una distancia lo que en la escala EDSS puede malinterpretarse como progresión de la enfermedad a pesar de que los pacientes tengan una enfermedad estable. Parece que la velocidad más que la distancia sería un parámetro menos variable ³²⁸. Esta sensibilidad se ha intentado aumentar en nuevas escalas aunque no totalmente establecidas ³²⁹⁻³³¹.

- c. La severidad de la EDSS a los 5 años del comienzo de la enfermedad, pero no antes, es altamente predictivo de la severidad posterior ³²⁵.
- d. En el rango alto (4,5 o mayor) de la EDSS, un cambio significativo es percibido como clínicamente relevante más frecuentemente que en el rango bajo de la escala por lo que esta escala no debería ser el parámetro de elección para rangos bajos ³³².
- e. Por otro lado, puntos de la escala como 4,0 y 6,0 son muy importantes en la historia de la enfermedad porque se corresponden con los límites para andar o la necesidad de ayudas unilaterales para andar.
- f. El valor de la EDSS y de la tasa de recaídas puede ser útil en la respuesta terapéutica pero el valor de la respuesta a largo plazo es débil ³³³ porque, una vez que se ha sobrepasado un límite de discapacidad irreversible (ej. EDSS 6,0), los brotes ya no tienen efecto en la progresión de la discapacidad ^{334,335} que aumenta ²²³.
- g. Casi el 50% de los brotes tiene una recuperación parcial ³³⁶.

II. Discusión sobre la escala Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).

Algunos investigadores y grupos de expertos han sugerido que en la dimensión clínica de la EM se deberían considerar cuatro aspectos como parámetros de resultado en los ensayos clínicos: la función del brazo, la de la pierna y la deambulación, la función cognitiva y la visual. De ahí surgió la MSFC que evalúa más parámetros que la EDSS (la función visual no se evalúa porque no hay datos estándar todavía aceptados: agudeza visual Snellen, agudeza visual de bajo o de alto contraste, campo visual...) ^{337,338}.

Esta escala evalúa las medidas de tres test ³³⁸:

1. “9-Hole Peg Test” (destreza brazo/mano).
2. “Timed 25-Foot Walk” (función de la pierna).
3. “Paced Auditory Serial Addition Test” (3-second version, PASAT3, evaluación cognitiva).

III. Limitaciones de la MSFC. Sin embargo, esta escala tiene aún más limitaciones que la EDSS y que dificultan su aplicación de forma extendida:

- i. El PASAT3 no tiene unas medidas prácticas.
- ii. El 9-Hole Peg no está muy extendido.
- iii. Hay variaciones en las poblaciones de referencias para calcular algunos datos.
- iv. Hay una falta de definición aceptada de un cambio clínico significativo.

Con todo, la MSFC se utiliza cada vez más por la alta sensibilidad ³³⁹ y porque evalúa diferentes aspectos complementarios a la EDSS que dan una visión más global de la discapacidad del paciente con EM ³⁴⁰ pero sigue sin aceptarse como patrón.

Resumen: aunque la EDSS tiene numerosas limitaciones, no existe actualmente una escala validada que la sustituya por lo que sigue siendo la mejor opción para evaluar la discapacidad.

DISCUSIÓN DEL ESTUDIO: REPRODUCIBILIDAD DE LAS MEDIDAS CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.

La calidad de las medidas determina la calidad de la investigación y la calidad de las decisiones clínicas. Las fuentes de variabilidad de las medidas clínicas son la calidad de las medidas de los propios instrumentos, los pacientes y el observador. La evaluación de la calidad de las medidas reside en la evaluación de su reproducibilidad y su validez. Por un lado, la validez representa la capacidad para medir un determinado parámetro. La OCT mide el espesor de la CFNR y macular como la distancia entre dos líneas de alta reflectividad que delimitan asimismo la CFNR y el espesor macular. Por otro lado, la reproducibilidad representa la propiedad para distinguir un paciente de otro y la consistencia de las medias: su estabilidad.

1. Espesor de la CFNR.

Cettomai et al fueron los primeros en determinar la reproducibilidad de la OCT en pacientes con EM sin dilatación pupilar ¹⁰⁵. Encontraron una reproducibilidad intrasesión (CCI) de 0,98 para la media de espesor de la CFNR, 0,98 para el cuadrante nasal, 0,91 para el inferior, 0,88 para el superior y 0,96 para el temporal. Los valores son comparables a los nuestros: 0,99, 0,97, 0,99, 0,98 y 0,99 para la media de CFNR y los cuadrantes nasal, inferior, superior y temporal respectivamente.

En pacientes con glaucoma, se ha demostrado que la dilatación mejora la reproducibilidad y la calidad de los escáneres con OCT de dominio tiempo ⁸⁵. En el presente estudio, los escáneres fueron realizados bajo dilatación pupilar. Este hecho puede explicar por qué nuestros valores de CCI son algo mayores que los del estudio de Cettomai et al. Además, en nuestro estudio no se incluyeron pacientes con formas secundarias o primariamente progresivas.

En el artículo de Cettomai et al, no aparecen datos sobre la máxima variabilidad test-retest. En el presente estudio, este valor para la media de espesor de la CFNR es de 11,8 μm lo que representa el 12,3% del valor medio.

En el presente estudio se demuestra una alta reproducibilidad de las medidas de espesor de la CFNR con unos valores de CCI mayores cuanto mayor es el área medida y todos por encima de 0,89. Estos resultados son similares a los aportados por Budenz et al, que obtuvo una CCI de 0,96 en el valor medio de espesor de la CFNR en ojos sin enfermedad y glaucomatosos concluyendo que un descenso de 8 μm en el espesor puede ser aceptado como normal por encontrarse entre los límites de la variabilidad test-retest ^{82;91}.

2. Espesor macular.

En el momento de la realización de esta tesis doctoral, no había ningún estudio de reproducibilidad de los valores maculares en pacientes con EM. En el presente estudio, se encuentra una variabilidad muy baja en estas medidas (Tabla 9). Los CCI estuvieron en todos los casos por encima de 0,92 (espesor foveal). Para el resto de medidas maculares, los CCI intrasesión variaron entre 0,96 y 0,99 y la máxima variabilidad test-retest fue de 13 micras. La media de los valores fue similar a las de otros estudios en ojos sin enfermedad como el de Dichtl et al que obtuvo la media más alta en el cuadrante inferior seguido del superior, el nasal y finalmente el temporal³⁴¹.

La máxima variabilidad test-retest en el volumen macular fue de $0.21 \mu\text{m}^3$ que representa el 3,14% del total del volumen macular ($6.69 \pm 0.43 \mu\text{m}^3$). La mínima variabilidad correspondió a los sectores internos superior e inferior ($7 \mu\text{m}$).

En varios estudios, las medidas de espesor de la CFNR y maculares con OCT mostraron una correlación estadísticamente significativa con el glaucoma³⁴² siendo el espesor medio de la CFNR el mejor parámetro individual para diferenciar entre ojos normales y glaucomatosos^{343;344}. De forma similar, este valor se ha visto reducido en ojos con historia previa de neuritis óptica, en el ojo contralateral de pacientes con historia de neuritis óptica y en ojos sin neuritis óptica de pacientes con EM.

Todos estos datos apoyan la utilidad del espesor medio de la CFNR por ser el valor más reproducible (CCI 0,99) con la menor variabilidad test-retest 11,75 μm y una buena estabilidad respecto a la media (ver Figura 3, gráfica de Blant-Altman).

En general, los valores obtenidos en este estudio con OCT Stratus son muy reproducibles (Tablas 8 y 38). Para los cuadrantes y los sectores horarios, la variabilidad es algo más alta pero los CCI fueron mayores de 0,83 para el cuadrante nasal de la CFNR y de 0,94 para el espesor macular central.

Tabla 38. Valoración de la concordancia según los valores del coeficiente de correlación intraclase (CCI).

Valor del CCI	Fuerza de concordancia
Mayor de 0,90	Muy buena
0,71-0,90	Buena
0,51-0,70	Moderada
0,31-0,50	Mediocre
Menor de 0,30	Mala o nula

DISCUSIÓN DEL ESTUDIO: CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EL ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.

A. Datos epidemiológicos.

1. En los tres grupos de tratamiento.

- ✓ La edad media de los pacientes del estudio es similar a los estudios de la Tabla 46 (34-50 años), así como la proporción de varones y mujeres (47,8%/52,7%) y los valores de EDSS iniciales (en los estudios oscilan entre 2-2,7). Como comentario particular respecto a la edad, se ha demostrado que una edad menor en el inicio de la enfermedad no es un factor de mal pronóstico³⁴⁵⁻³⁴⁸ por lo que este factor tendría menos influencia en los resultados.
- ✓ En cuanto a los datos de duración de la enfermedad, en el presente estudio la media es de 74,23 meses (DS: 6,18 años) mientras que en el resto de trabajos oscila entre 5,7 y 10,5 años salvo el estudio de Outteryck et al³⁴⁹ en el que la media de evolución del SNA fue de 4,33 meses.
- ✓ El porcentaje de ojos con neuritis óptica previa (45,26%, 43/95) también es similar al resto de estudios que oscilan entre 26% y 50% dependiendo del diseño.
- ✓ El porcentaje de pacientes con SNA en relación al total de pacientes en nuestro estudio es del 14% (10/69), algo inferior a otros estudios que varían entre 27% y 56%. Estos datos se analizan detalladamente por grupos de tratamiento en la Tabla 12 en la que no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos o subgrupos de tratamiento.
- ✓ En el estudio de Costello et al, el seguimiento medio fue de 28 meses⁶⁸. Sin embargo, Henderson et al siguieron a los pacientes con formas progresivas 575 días mientras que a los controles 656 días, muy similar a nuestras cifras³⁵⁰ que oscilan desde 535,92 (grupo de Copaxone®) hasta 669,40 meses (grupo de interferón).
- ✓ El tamaño muestral (n = 84) también es similar a los estudios de la Tabla 46: desde 28⁴⁸ hasta 126⁶² [n=28⁴⁸, n=40⁶⁰, n=48⁶⁴, n=52⁶⁷, n=55⁶³, n=70¹⁰⁸, n=75⁵⁶, n=78⁶⁸, n=82⁶⁶, n=83⁵⁹, n=88³⁴⁹, n=123⁶¹, n=126⁶²].

Por lo tanto, los parámetros epidemiológicos del estudio son muy similares en edad, sexo, porcentaje de pacientes/ojos con antecedentes de neuritis óptica, valores de EDSS y duración de la enfermedad a otros estudios aunque la proporción de pacientes con SNA respecto al total es menor. En cuanto al tamaño muestral, se recomienda volver al apartado de Metodología para comprobar el cálculo del tamaño muestral y su discusión. El seguimiento global en el presente estudio es 612,06 días (en torno a 20 meses) comparable al de otros estudios como el de Costello et al⁶⁸ con 28 meses, Filippi et al con 2 años³⁶², García-Martín et al con 1 año¹⁴⁹, García-Martín et al con 2 años y Costello et al con un año^{68,114,399,400}. El estudio de Talman et al llevó a cabo un seguimiento de más de 3 años¹⁵⁰.

2. En los ojos sin antecedente de neuritis óptica.

Los datos anteriores se mantienen en los ojos sin antecedente (Tabla 14) y con antecedente de neuritis óptica (Tabla 15) aunque los primeros serán los que finalmente determinen el control de la enfermedad por los distintos tratamientos.

3. Datos neurológicos basales.

Se han estudiado algunos factores pronósticos de conversión a EM como son:

- Neuritis óptica inicial. Es un síntoma de mejor evolución posterior ya que la mayoría de los pacientes que empiezan con una neuritis óptica aislada sin lesiones en la RMN ³⁵¹ tendrá un curso benigno a los 10 años (el riesgo de desarrollar EM tras una NO es del 13 al 58% y si no hay lesiones cerebrales el riesgo es de 0-22%) ^{351,352} evaluado con EDSS (65% menos de 3,0).
- Número inicial de lesiones en la RMN. En el estudio de Beck et al, no se relacionó la progresión con el número de lesiones iniciales en la RMN. ²⁰⁹
- Otros. Sólo el 30-70% de los pacientes con SNA desarrollan EM pero este desarrollo es menos probable en pacientes con síntomas exclusivamente sensoriales, un largo periodo sin brotes y sin discapacidad en los primeros 5 años ³⁵³.

En la Tabla 11 hay una diferencia significativa entre los grupos en el número de lesiones periventriculares (todos los pacientes del grupo tratado con Copaxone® tienen ≥ 3 lesiones periventriculares), yuxtacorticales y en los criterios de Barkhof (68,2% en el grupo no tratado, 87,5% en el grupo tratado con Interferón y 86,7% en el grupo tratado con Copaxone®) lo que es coherente de acuerdo a los criterios de tratamiento detallados en el apartado de Metodología, es decir, que los pacientes no tratado tengan un menor número de lesiones en la RMN. De hecho, más que este dato, lo interesante es describir el cambio en la CFNR a lo largo del seguimiento aunque pueda tener influencia el grado de lesión que tenga el paciente en el SNC (lesiones que aparecen en la RMN) y el daño en la CFNR. Esto se analizará más detalladamente en cada apartado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en los valores de la EDSS al inicio y al final del seguimiento ni en el número de brotes previos o durante el estudio.

En la Tabla 13 se observa que no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos de tratamiento con interferón y en la Tabla 12 que no hubo diferencias en los porcentajes de pacientes con EMRR y SNA.

Todo ello demuestra que no hubo diferencias estadísticamente relevantes entre los grupos del estudio aunque cada parámetro será analizado en el apartado correspondiente.

B. RESULTADOS TRANSVERSALES.

1. CORRELACIÓN DEL ESPESOR DE LA CFNR EN LOS OJOS SIN Y CON ANTECEDENTE DE NEURITIS ÓPTICA.

a) Agudeza visual.

En la Figura 5 se aprecia la correlación entre la CFNR y la agudeza visual al inicio del estudio en los ojos sin antecedente de neuritis óptica. La correlación es lineal y significativa con un coeficiente de correlación lineal de $r = 0,244$ ($p < 0,05$). Los valores de agudeza visual en los grupos del estudio se detallan en la Tabla 10 sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos (0,94, 0,96 y 1,01 para los grupos control, tratado con IFN y con acetato de glatirámico).

La pérdida de CFNR se ha asociado a una visión reducida en casi todos los estudios ^{56;57;61;68;106;113;118;128}, con una correlación lineal en el estudio de Noval et al ¹¹⁸. A los 3 meses, el coeficiente de correlación lineal fue $r = 0,635$ y a los 6 meses $r = 0,638$. En el análisis de regresión lineal, una reducción de 5,4 micras en el espesor de la CFNR se correspondió con la pérdida de una línea de visión. En nuestro estudio, teniendo en cuenta el análisis transversal y los altos valores de agudeza visual de los pacientes, haría falta una reducción teórica de 36 micras para que perdieran una línea de visión ($\text{Agudeza visual} = 0,46 + 0,01 \times \text{CFNR inicial}$).

En la Tabla 46 se reflejan los resultados comparativos de los estudios de la CFNR en ojos sanos y en EM con y sin NO mientras que en la Tabla 47 se recogen los estudios comparativos entre la CFNR y los valores de los PEV.

b) Valores maculares.

Las Figuras 6 y 7 representan claramente la variabilidad entre los ojos sin antecedente de neuritis óptica y los que la tuvieron. La falta de significación de los coeficientes de correlación de Spearman se refleja en la dispersión de los puntos en las gráficas de los ojos sin neuritis óptica previa mientras que la agrupación en los ojos con neuritis óptica muestra significación estadística. Los resultados podrían deberse a un menor número de ojos con neuritis óptica que hace que se agrupen más alrededor de la media o a que la pérdida de CFNR tras el brote favorece la agrupación de los pacientes en los valores bajos de CFNR. Como sólo tres pacientes sufrieron un brote de neuritis óptica durante el estudio, es de suponer que el cambio de los pacientes de la Figura 7 a la 8 se debe a una pérdida de CFNR con la evolución natural de la enfermedad.

c) PEV.

En la Tabla 47 se resumen los trabajos que incluyen datos de los PEV y CFNR en pacientes con EM. En ellos se aprecia una reducción de la CFNR en los ojos sin neuritis óptica previa comparado con los controles sanos. En los ojos con neuritis óptica previa, se aprecia también que las pruebas funcionales se redujeron más que las estructurales ⁵⁵. Haciendo un análisis más detallado, aunque uno de los estudios no encontró una correlación entre los PEV y las medidas de la CFNR ⁴⁸ otros con mayor número de pacientes sí lo hicieron. Trip et al encontraron una correlación lineal entre el espesor de la CFNR y la amplitud del P100 en el PEV en pacientes con un episodio previo de neuritis óptica ($r = -0,10$, $p = 0,006$) y la correlación entre el espesor macular y la

amplitud P100 del PEV fue de $-4,62$ ($p = 0,002$)¹¹⁶. En nuestro estudio, también encontramos una correlación entre la CFNR y la amplitud del P100 (15°) con $r = 0,602$ ($p < 0,05$) en los ojos con neuritis óptica previa mientras que no hubo correlación con el espesor macular ($r = 0,324$; NS).

Pueyo et al hallaron resultados parecidos a Trip et al en el cuadrante temporal y en ojos sin historia de neuritis óptica⁵⁶. En el presente estudio, por el contrario, no se obtuvieron estos resultados ($r = 0,243$; NS).

En el estudio de Almarcegui et al (no tuvo en cuenta los ojos con o sin antecedente de neuritis óptica) se halló una correlación lineal entre la media de espesor de la CFNR y las latencias P100 de los PEV de $-0,44$ ($p < 0,01$) y la amplitud del electroretinograma patrón de $0,42$ ($p < 0,05$). Las correlaciones con el volumen macular fueron de $-0,43$ ($p < 0,05$) y $0,44$ ($p < 0,01$) respectivamente¹³². En el presente estudio, la correlación entre CFNR y latencia P100 fue de $r = -0,285$ (NS) para 1° y $r = -0,362$ (NS) para 15° . Para el volumen foveal sí hubo correlación lineal con $r = 0,749$ ($p < 0,01$).

En la Figura 8, podemos apreciar la relación entre el espesor de la CFNR y los valores de amplitud y latencia de los PEV en los ojos sin antecedente de neuritis óptica mientras que la Tabla 18 muestra los coeficientes de correlación lineal de Spearman de estos datos. En el grupo tratado con Rebif®, hubo una relación significativa ($r = -0,888$; $p < 0,01$) entre la amplitud 1° y la CFNR pero ninguno de los demás valores alcanza la significación estadística por lo que se demuestra la disociación del daño axonal entre los PEV y la OCT. En la Figura 8, se ve además la enorme dispersión de los puntos y la débil correlación lineal de los dos valores.

Los valores obtenidos en el presente trabajo son parecidos a los de otros estudios en algunos puntos. Trip et al⁶⁰ obtienen unos valores de amplitud de $9,93 \mu\text{V}$ en ojos sanos, $9,24$ en ojos sin antecedentes de neuritis óptica y $5,47$ en ojos con dicho antecedente. Este último valor es diferente al de nuestro estudio ($9,29 \mu\text{V}$) lo que se puede explicar por diferencias entre los aparatos, por una mayor sensibilidad, por una mejor amplificación del estímulo, por una afectación mayor (la CFNR media en los ojos con neuritis óptica previa es de $68,7$ micras) o a una mayor evolución del cuadro (3 años de media desde el episodio de neuritis óptica). Los valores de latencia también son distintos ya que en el estudio de Trip et al⁶⁰ es de $104,9$ ms en los ojos sin neuritis óptica previa y de $112,2$ ms en los ojos con neuritis óptica mientras que en nuestro estudio es $109,78$ y $113,31$ ms respectivamente. Podría haber la misma explicación que para las diferencias en la amplitud.

Más importante que la diferencia de resultados con otros estudios es la disociación entre el daño axonal medido con OCT y con PEV. Ya comentamos anteriormente que algunos estudios no han encontrado una correlación⁴⁸ mientras que otros sí lo han hecho^{116;132}. Los resultados contradictorios no nos permiten afirmar con rotundidad que la OCT y los resultados de los PEV en amplitud y latencia sean correlacionables. Esto demuestra además la disociación entre el daño axonal y mielínico que ya hemos explicado en el apartado de Fisiopatología. El daño funcional suele ser más marcado que el estructural probablemente porque los PEV son más sensibles que la OCT o bien porque realmente el daño mielínico es mayor que el axonal pero desconocemos cuánto de ese daño es recuperado por los fenómenos de remielinización.

Como el aumento de las latencias P100 es un valor estable y se ha correlacionado con la OCT, ambos podrían usarse como un marcador subrogado de remielinización³⁷⁰ principalmente en los ojos sin antecedente de neuritis óptica. En ellos, también la amplitud del PEV podría ser un marcador aunque la variabilidad en la población normal es alta (4-30 microvoltios).

En general, nuestros datos coinciden con algunos estudios en la correlación entre el espesor de la CFNR y el volumen foveal con la amplitud P100 de los PEV lo cual confirma nuestra capacidad para detectar la pérdida axonal con la OCT aunque con una menor sensibilidad que los PEV ⁷³.

En la Tabla 39 se detallan los estudios de sensibilidad de los PEV y de la OCT en pacientes con EM.

Tabla 39. Detalles de los estudios de sensibilidad de los PEV y de la OCT en pacientes con EM.

Ojos con o sin antecedente de NO	Referencia	Pacientes	Controles	Diagnóstico (NO, duración de la enfermedad, EDSS)	Sensibilidad de los PEV (amplitud, μV + latencia, ms)	Sensibilidad de la OCT (espesor medio de la CFNR, μm)
Ojos con historia de NO	Naismith RT 2007 ¹²³	65 52 F, 13 M 42,6 (10) años	-	96 ojos con NO 1 CIS, 40 MS; 20 NMO 8 años duración (1-41) EDSS 3 (0-8,5)	81% (¿especificidad?)	60% (¿especificidad?)
	Grover LK 2008 ³⁷¹	19 13F/6M 43 (10,3) años	40 ¿?F/¿?M 44,3 (15,6) años	4 NO bilaterales ¿Duración de la enfermedad? ¿EDSS?	84,2 (especificidad del 90%)	-
	Laron M 2010 ⁷²	69 14M/55F 39 (9,6)	100 ojos ¿?M/¿?F ¿edad?	67 con EMRR y 2 con EMSP 47 ojos con NO 6,1 (5,6) años de evolución de la enfermedad	-	62% (especificidad del 95%)
Ojos sin historia de NO	Naismith RT 2007 ¹²³	65 52 F, 13 M 42,6 (10) años	-	34 ojos sin NO 1 CIS, 40 MS; 20 NMO 8 años duración (1-41) EDSS 3 (0-8,5)	75% (¿especificidad?)	20% (¿especificidad?)
	Sisto D 2005 ¹³⁰	11 8F/3M 34,5 (10,1) años	-	22 ojos sin NO 10 EMRR, 1 EMPP ¿Duración de la enfermedad? ¿EDSS?	54,4% (¿especificidad?)	-
	Laron M 2010 ⁷²	69 14M/55F 39 (9,6)	100 ojos ¿?M/¿?F ¿edad?	67 con EMRR y 2 con EMSP 65 ojos sin NO 6,1 (5,6) años de evolución de la enfermedad	-	8% (especificidad del 95%)

EM: esclerosis múltiple; PEV: potenciales evocados visuales; OCT: tomografía de coherencia óptica; NO: neuritis óptica; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; F: femenino; M: masculino; EMRR: esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente; EMPP: esclerosis múltiple tipo primariamente progresiva; EMSP: esclerosis múltiple tipo secundariamente progresiva; CIS: síndrome clínico aislado; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Algunos estudios han demostrado que la sensibilidad de los PEV para detectar alteraciones en los nervios ópticos varía entre 81 y 84% en los ojos con antecedente de neuritis óptica y entre 54,4 y 75% en los ojos sin dicho antecedente. Estos porcentajes se elevan a 89% y 80% en mfPEV y descienden a 60-62% y 8-20% en la OCT respectivamente.

En la Tabla 40 se aprecia la relación entre el espesor de la CFNR y los parámetros electrofisiológicos de los PEV.

Tabla 40. Relación entre el espesor de la CFNR medida con OCT y los parámetros electrofisiológicos de los PEV.

Autor	N	Latencia del P100	Amplitud del P100
Parisi et al 2003 ⁴⁸	14 ojos con NO y 14 controles sanos	NS	NS
Trip et al 2005 ¹¹⁶	25 pacientes con NO unilateral y 15 controles sanos	-	Campo completo: r = -0,10 (p = 0,006) Campo central: r = -0,05 (p = 0,05)
Almarcegui et al 2010 ¹³²	76 ojos de 19 pacientes y 19 controles	r = -0,44 (p < 0,01)	-
Hurtado et al	95 ojos sin NO y 43 con NO	r = -0,327 (NS)	r = 0,657 (p < 0,01)

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OCT: tomografía de coherencia óptica; PEV: potenciales evocados visuales.

d) Duración de la enfermedad

La CFNR tiene en general una correlación inversa con la duración de la enfermedad y este dato es mayor y significativo en el grupo tratado con Betaferón® (r=-0,843 / p< 0,01 / Ver Tabla 19). Aunque los grupos partían de unos valores de CFNR diferentes numéricamente aunque no estadísticamente, se supone que en el grupo de Betaferón®, a menor duración de la enfermedad, mayor CFNR. Sin embargo, hemos visto anteriormente las peculiaridades de este grupo (sin brotes, mayor CFNR inicial, menor tamaño muestral y mejora en la escala EDSS con el seguimiento) y la consideración de la reproducibilidad de la OCT y las desviaciones estándar de los valores medios de CFNR que nos hace al menos tomar estos datos con precaución.

En la Figura 9, se aprecia la agrupación de puntos alrededor de la media de CFNR en los ojos sin antecedente de neuritis óptica (100,48 micras) y de evolución (69,14 meses) así como una correlación lineal estadísticamente significativa [r=-0,695 (p < 0,01)].

En el estudio de Sepulcre et al ⁶⁶, se encontró una correlación lineal de la CFNR con la duración de la enfermedad [r=-0,301 (p=0,003)] pero sobre un total de 83 pacientes, 21 con antecedente de neuritis óptica. De forma análoga, en el estudio de Spain et al ^{66,67} en 54 pacientes, 24 con antecedente de neuritis óptica, hubo una correlación lineal entre la CFNR y la duración de la enfermedad [r = -0,47 (p<0,001)]. El hecho de mezclar los resultados de los ojos con o sin antecedente de neuritis óptica hace que sus resultados, aunque parecidos a los de nuestro estudio, sean menos valorables por el efecto de confusión de este factor.

Por su parte, en el estudio de Siger et al ⁵⁹ (n = 51 con una media de CFNR algo menor que la del presente estudio; 94,38 micras) hubo también correlación entre la duración de la enfermedad y la reducción de la CFNR en el ojo con antecedente de neuritis óptica (p = 0,02; r = -0,6; n = 20) o sin él (p = 0,04; r = -0,4; n = 31), resultados similares a los del presente estudio.

Más trabajos han demostrado estos mismos hallazgos (r = -0,43, p < 0,001; Siger et al ⁶⁷ r = -0,262, p = 0,011; Pueyo V et al ⁵⁶ r = -0,6, p = 0,02; Siger et al ⁵⁹ p = 0,03; Fisher JB et al ⁶²) pero otros no ^{55,70}.

Resumiendo, parece que la correlación entre la CFNR y la duración de la enfermedad es algo demostrado en los pacientes en general y en los ojos sin antecedente de neuritis óptica en particular por lo que se supone una pérdida asintomática asociada a la propia enfermedad. Cuanto mayor es el tiempo de evolución, menor es el grosor de la CFNR en los ojos sin neuritis óptica previa y esta relación es de alrededor de 1,69 micras por año (Figura 9).

Talman y colaboradores publicaron un estudio longitudinal en 593 ojos seguidos durante 6 ó más meses. Corrigieron los resultados por edad e inter ojo. Para los ojos con historia de neuritis óptica, el descenso de la CFNR comparado con los datos basales fue de 0,4% con 0,5-1 año de seguimiento, 1,7% con 1-2 años, 3,2% con 2-3 años y 6,7% con más de 3 años de seguimiento. Contrariamente, la media de CFNR en los ojos sin historia de neuritis óptica experimentó un aumento de 2 micras por año de seguimiento^{66;150}. Pero 2 micras están por debajo del nivel de detección de Stratus OCT o Cirrus OCT. Muy probablemente esta sea la causa por la que no se ha podido determinar la pérdida axonal de la CFNR en pacientes con un evento reciente de NO.^{66;349} Han sido validados clínicamente dos métodos para monitorizar la CFNR, cambios topográficos y análisis estadísticos de las imágenes, pero no hay consenso sobre cuál de ellos es mejor^{66;372-374}.

e) EDSS

La correlación de la CFNR con la escala EDSS en los ojos sin antecedente de neuritis óptica se aprecia en la Tabla 20 y en la Figura 12. En ellas, la correlación es significativa en el grupo no tratado al inicio [$r = -0,503$ ($p < 0,01$)] y al final del seguimiento [$r = -0,419$ ($p < 0,05$)] así como el grupo de Betaferón® al final del seguimiento [$r = -0,769$ ($p < 0,05$)]. Como se recoge en la Tabla 31, la reducción del espesor de la CFNR en el grupo de Betaferón® pasó de 101,30 a 96,06 micras ($p = 0,036$) y ahora se demuestra que la correlación con la EDSS (que pasó de 2,00 a 2,30 con $p = 0,234$) es fuerte y significativa al final del seguimiento. Podemos concluir que esta significación se debe a una reducción de la CFNR significativa y la explicación podría ser:

- a. Los pacientes del grupo de Betaferón®, tienen más pérdida de CFNR que el resto de grupos de tratamiento. Parece que puede ser así por los resultados anteriores.
- b. La correlación entre la CFNR y la EDSS se hace más lineal con el tiempo de tratamiento. El estudio necesitaría de un mayor seguimiento para comprobar efectivamente la linealidad pero no podemos concluir dicha afirmación con nuestros datos.
- c. El menor tamaño muestral del grupo de Betaferón® ($n = 12$) hace que este grupo presente un patrón lineal al haber coincidido estos puntos y evitar el efecto de posibles valores dispares.

En general, en la Tabla 20 se aprecia que la correlación en todos los ojos sin antecedente de neuritis óptica es significativa tanto al inicio [$r = -0,302$ ($p < 0,01$)] como al final [$r = -0,428$ ($p < 0,01$)] del seguimiento. Comparando con otros estudios, la correlación entre CFNR y EDSS se apreció en el estudio de Sepulcre et al⁶⁶ en todos los pacientes sin distinción entre los ojos con o sin episodios previos de neuritis óptica, siendo el valor de $r = -0,348$ ($p = 0,001$). Siger et al⁵⁹ no encontraron una correlación significativa [$r = -0,2$ ($p = 0,2$)] en los ojos sin historia de neuritis óptica y en el estudio de Spain et al⁶⁷ en 52 pacientes no tratados, la correlación fue de $r = -0,43$ ($p < 0,001$).

Otros estudios han demostrado una correlación inversa entre la CFNR y la escala EDSS ($r = -0,399$, Toledo et al ¹⁰⁸; $r = -0,30$, Siepman TA et al ¹¹⁷; $r = -0,42$, Albretch P et al ⁵² en ojos sin antecedente de neuritis óptica) mientras que otros no la han encontrado ^{77;141}.

Nuestros resultados, sumados a los de los estudios anteriores, nos permiten afirmar que hay una relación lineal negativa débil aunque significativa entre los valores de la CFNR y de la EDSS en general. En el grupo no tratado, parece que esta relación es más relevante que en los grupos de tratamiento. Esto podría deberse a que los valores en los distintos grupos de tratamiento son más variables mientras que en el grupo control, la pérdida de CFNR y el aumento en la puntuación de la escala EDSS estarían más ligados entre sí y por tanto su relación lineal es mayor.

Tabla 41. Medidas de eficacia de los tres tipos de interferón y del acetato de glatirámico.

	Betaferón®	Avonex®	Rebif®	Copaxone®
RR de progresión a 2 años. Riesgo absoluto %	0,73 (0,46-1,15) NNT 13 20,2% vs 27,6%	0,56 (0,33-0,97) NNT 12 11,4% vs 20,3%	0,73 (0,54-0,99) NNT 11 26,6% vs 36,4%	NNT 33 21,6% vs 24,6% (NS vs control)
Diferencia de media de cambio de EDSS frente a placebo (95% CI)	-0,28 (-0,64-0,08)	-	-0,24 (-0,48-0,00)	-0,05 (-1,18-1,08)
Pacientes con ≥ 1 brote en los 2 años vs placebo Riesgo absoluto %	0,83 (0,71-0,98) NNT 8 63,7% vs 76,4%	0,75 (0,56-1,00) NNT 9 33,5% vs 44,8%	0,81 (0,72-0,91) NNT 7 67,9% vs 84,0%	0,64 (0,09-1,19) NNT 15 66,4% vs 73,0%

RR: riesgo relativo; NNT: número necesario de pacientes que hay que tratar para evitar un caso; CI: intervalo de confianza; EDSS: Expanded Disability Status Scale; NS: no significativo.
Adaptado y traducido de Rice et al ^{155;375} y Johnson et al ¹⁵⁶.

Detallando otros estudios que analizan la relación de los tratamientos con la progresión de la enfermedad y por tanto con los valores de EDSS, hay dos revisiones sistemáticas ^{155;375} que detallan la efectividad del tratamiento con IFN en la EM y que se basan en 5 ensayos clínicos con distintos tipos de interferón beta; un estudio piloto y un ensayo multicéntrico de Betaferón®, un ensayo multicéntrico de 2 dosis de Avonex® ^{376;377} y 2 ensayos clínicos de Rebif® con diferentes dosis ^{217;247}. Los datos de la Tabla 41 indican que ambos interferones β1a reducen la proporción de pacientes que han progresado a los 2 años mientras que el interferón β1b (Betaferón®) no presentó un cambio significativo frente al placebo. Estos datos se corroboran en nuestro estudio ya que el Betaferón® ha demostrado un cambio significativo en la reducción de la CFNR ($p = 0,036$; Tabla 36). Como se trata del único grupo del estudio en el que ningún paciente ha presentado brotes durante el seguimiento, la pérdida de CFNR sería derivada de un proceso latente de destrucción neuronal que podría haberse frenado en el resto de grupos. Esto no explicaría el hecho de que el grupo control tampoco presenta una reducción significativa de la CFNR pero al menos hace suponer la reducción en la capacidad del Betaferón®

para frenar esta evolución natural de la enfermedad ya que algunos estudios demuestran que la atrofia cerebral se ha correlacionado con la medida de la discapacidad ¹⁴⁰ y ésta, medida mediante la escala EDSS, se asocia a la atrofia de la CFNR ($r = -0,348$, $p = 0,001$) ⁶⁶. La disociación entre el número de brotes y la discapacidad a largo plazo es algo que se ha comprobado en numerosos estudios ^{154;347;361;378-382}.

La adición de otros tratamientos al IFN beta no ha aportado beneficios ³⁸³ y en nuestro estudio ningún paciente añadió ningún tratamiento al existente. Como se ha descrito, sólo hubo 4 pacientes que cambiaron el tratamiento.

2. Correlación entre la amplitud y las latencias de los PEV con la agudeza visual.

Hay pocos estudios que correlacionen los valores del PEV con la agudeza visual en pacientes con EM.

En el estudio de Andrade et al, la correlación fue alta con un coeficiente de Spearman entre la latencia del P100 (15°) y la agudeza visual de $r = 0,85$ ($p < 0,01$) y para 1°, $r = 0,87$ ($p < 0,01$) ¹²⁹. También hay una correlación entre el valor de la CFNR y el volumen macular con la agudeza visual ⁵³ así como con el espesor de las tres capas retinianas más internas, la sensibilidad visual y la integridad del mosaico de los conos ¹¹⁵.

En nuestro estudio, en todos los ojos, el coeficiente de correlación de Spearman entre la amplitud P100 (15°) y la latencia con la agudeza visual inicial no fue significativo. Tampoco existe una significación cuando diferenciamos ojos con o sin neuritis óptica. Por tanto, no encontramos una correlación lineal entre estos dos valores ni considerando todos los ojos ni aislando sólo los ojos sin neuritis óptica. Estos resultados se mantienen también en los ojos con neuritis óptica en los que la función visual después de 12 meses de la neuritis óptica se ha relacionado con la pérdida de CFNR ^{71;144}. Quizás el tamaño muestral no nos permitió encontrar la relación que han hallado en otros estudios (Burkholder et al revisaron 1058 ojos de 530 pacientes mientras que Andrade et al revisaron 19 ojos de 19 pacientes) ^{53;129}.

3. Número de brotes durante el estudio. Influencia de los corticoides en los resultados.

En la Tabla 23, 11 pacientes sufrieron un brote durante el estudio (dos en el grupo control, uno en el grupo de Avonex®, seis en el grupo de Rebif 44®, ninguno en el grupo de Betaferón® y dos en el grupo de Copaxone®) y las diferencias fueron estadísticamente significativas por lo que esta podría ser una explicación para algunos de los resultados del estudio. Concretamente, el grupo con más pacientes con brotes fue el de Rebif 44® (6 de 15 pacientes) seguido del grupo no tratado (2 de 22 pacientes) y de Copaxone® (2 de 15 pacientes). Estos grupos no reflejaron cambios estadísticamente significativos en el espesor de la CFNR (Tablas 34 y 36) por lo que los brotes en sí no afectaron a la CFNR. En cuanto al posible efecto del tratamiento con corticoides en los resultados del estudio, podemos concluir que no parece probable que afectara a la medición de la CFNR porque precisamente los grupos con más pacientes con brotes no mostraron una pérdida significativa de CFNR en los ojos sin neuritis óptica.

Hay dos estudios que comparan el tratamiento con IFN beta 1a y el tratamiento con IFN beta 1a añadiendo pulsos mensuales de metilprednisolona. En ellos, no hubo diferencias significativas en la progresión de la discapacidad comparando con el tratamiento aislado

con IFN beta 1a ³⁸⁴ aunque redujo el número de brotes en un pequeño número de pacientes ³⁸⁵.

Los pacientes que han tenido más brotes tendrán más probabilidad de perder CFNR y por tanto una evolución más rápida, no directamente debida al tratamiento con corticoides.

En una revisión del Grupo Cochrane, no se encontraron pruebas definitivas del beneficio en cuanto a la recuperación de la agudeza visual normal, del campo visual o de la sensibilidad al contraste con corticosteroides intravenosos u orales en las dosis evaluadas en los ensayos incluidos ³⁸⁶ aunque los efectos secundarios fueran mínimos ³⁸⁷. En otros estudios no mejoraron otros parámetros: visión de los colores, estereoagudeza y amplitudes y latencias de los PEV ³⁸⁸.

Los resultados del “*Optic Neuritis Treatment Trial*” confirmaron las anomalías del ojo contralateral a la neuritis, proscibieron el uso de los corticoides orales para el tratamiento de la neuritis óptica y, sobre todo, establecieron una población de menor riesgo de conversión a EM tras un episodio de neuritis óptica: varones con pobre visión, severo edema de papila y sin dolor (signos atípicos de NO) ^{389,390}.

De forma más concreta, los bolos de metilprednisolona seguidos de prednisona oral aceleraron la recuperación visual pero no mejoraron la visión a 6 meses o 1 año comparado con placebo. El tratamiento con prednisona oral solo no mejoró la visión, sino que de hecho aumentó la tasa de recurrencias de las NO. Un evento inesperado fue que los pacientes que recibieron los bolos redujeron temporalmente el riesgo de nuevos eventos desmielinizantes pero no hubo una influencia sobre la discapacidad ³⁹¹.

Por lo tanto, los bolos de corticosteroides podrían reducir el número de brotes en un grupo determinado de pacientes pero no afectarían a la discapacidad ni por tanto a la puntuación en la escala EDSS ni a la CFNR aunque sí podrían acelerar la recuperación de los brotes.

4. Efectos adversos durante el estudio.

Los resultados del estudio de Cottrell et al ²³⁵ se indican en la Tabla 42 y en la Figura 21.

Efecto adverso	Frecuencia relativa		
	1º	2º	3º
Reacción en el lugar de la inyección	Betaferón®	Rebif®	Avonex®
Síndrome pseudogripal	Avonex®	Betaferón® Rebif®	
Cansancio	Rebif®	Betaferón®	
Fiebre	Betaferón®	Rebif®	Avonex®
Depresión	Betaferón® Avonex®	Rebif®	
Cese del tratamiento	Betaferón®	Rebif®	Avonex®
Discontinuidad del tratamiento	Betaferón®	Rebif®	Avonex®

La frecuencia es similar si los fármacos se encuentran en la misma casilla.
Modificado de Cottrell et al ²³⁵.

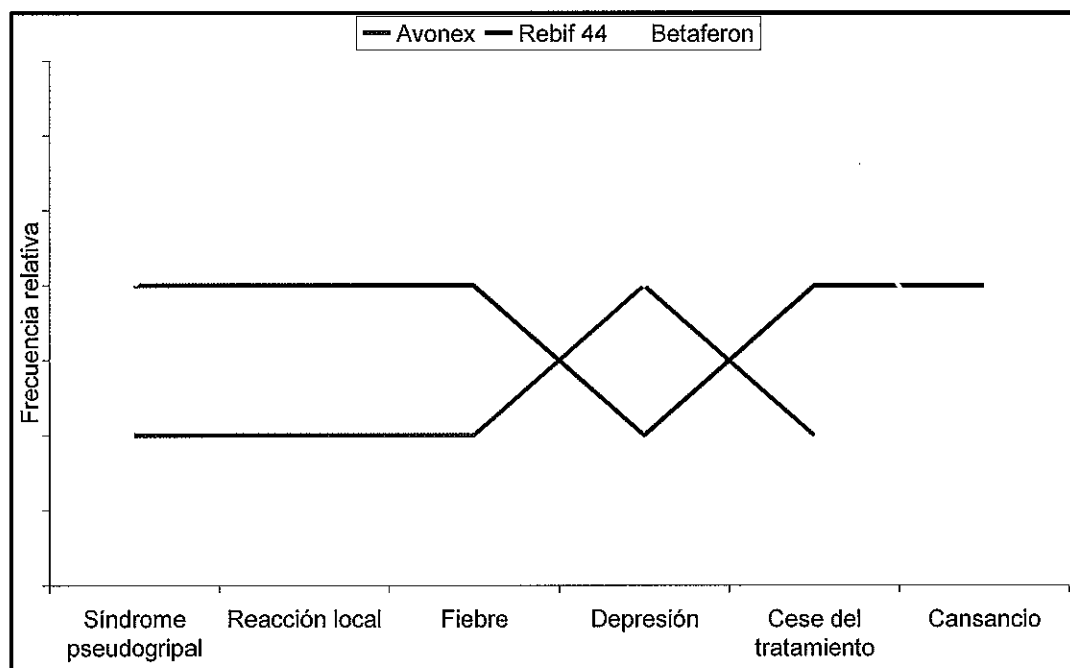


Figura 21. Resultados gráficos de la Tabla 42.

En cuanto a otros síntomas, no hay diferencias entre los distintos tratamientos con IFN en la disfunción tiroidea aunque las tasas son ligeramente mayores para el Betaferón®. La elevación de enzimas hepáticas es también muy frecuente sobre todo en el primer año de tratamiento y la tasa de abandono es muy baja sugiriendo que no suelen afectar a la clínica de los pacientes³⁰⁰.

Ningún paciente abandonó el estudio por efectos secundarios y sólo hubo 4 cambios de tratamiento por brotes lo que no nos permite extraer ninguna conclusión relevante en cuanto a la mayor o menor frecuencia de eventos con repercusión clínica.

C. Resultados longitudinales.

La pérdida anual exacta de espesor de la CFNR en micras es un dato variable que no se ha podido estudiar correctamente por la falta de estudios clínicos con largo tiempo de seguimiento. En el metaanálisis de Petzold et al³⁶, se describe como 7,08 micras la disminución anual de la CFNR en ojos sin antecedente de neuritis óptica y de 20,38 cuando ha habido una NO. Este adelgazamiento es mayor del esperado en pacientes sin la enfermedad.

Dentro de los estudios analizados en este metaanálisis, el coeficiente de correlación entre el tiempo de duración de la enfermedad y la CFNR en el estudio de Spain et al fue de -0,47 ($p < 0,001$; $n = 52$) con un periodo de seguimiento máximo de 46 años y sin diferenciar los ojos con o sin neuritis óptica previa⁶⁷. Al medir el espesor promedio de la CFNR estamos incluyendo axones y componente no neural y se ha postulado que este último podría compensar parcialmente la disminución del número de axones ligada a la edad. En algunos estudios se ha comprobado que ambos componentes no disminuyen por igual con la edad en pacientes sanos^{354;355}.

En los controles sanos, la reducción de la CFNR es de 0,46%/año^{355;356} con un rango desde 0,3% a 0,6%/año³⁵⁷. Como por cada década de aumento de la edad en pacientes

normales la media del espesor de la CFNR disminuye aproximadamente 2 micras (95% CI, 1,2-2,8) ³⁵⁷ debemos suponer que la pérdida en pacientes con esclerosis múltiple es mayor que en controles ^{56;60;62}.

Como ejemplo, Talman y colaboradores publicaron un estudio longitudinal sobre 593 ojos seguidos durante 6 ó más meses. Corrigieron los resultados por edad y por la influencia de seleccionar los dos ojos en el análisis. Para los ojos con antecedente de neuritis óptica, el descenso de la CFNR comparado con los datos basales fue de 0,4% con 0,5-1 año de seguimiento, 1,7% con 1-2 años, 3,2% con 2-3 años y 6,7% con más de 3 años de seguimiento. La proporción de pacientes con una pérdida mayor que la variabilidad test-retest ($\geq 6,6$ micras) aumentó del 11% a los 0-1 año al 44% a los 3-4,5 años ($p < 0,001$).

En un estudio de García-Martín et al en 166 pacientes con EM y 120 sujetos sanos seguidos durante 2 años, se detectaron cambios estructurales y no funcionales en el nervio óptico independientemente de presentar o no un episodio de neuritis óptica previo (subestudio en 34 pacientes) ⁴⁰⁰. Los pacientes con brotes mostraron una mayor reducción de la CFNR y de la amplitud de los PEV mientras que los pacientes sin tratamiento no mostraron una mayor disminución de CFNR pero sí un empeoramiento en la discapacidad (EDSS) ³⁹⁹.

Sus resultados concuerdan en parte con los de nuestro estudio ya que tampoco hubo una mayor pérdida de espesor de la CFNR en los pacientes tratados o no ni en los ojos con antecedente de NO o sin él (ver Tabla 43). En el presente estudio, no hubo una reducción significativa de la discapacidad en el grupo no tratado ($p = 0,420$, Tabla 33).

Tabla 43. Resumen de los cambios longitudinales de espesor medio de la CFNR.			
	Al inicio del estudio	Al final del seguimiento	Valor de p*
Tabla 24. No tratados.	94,22 (14,59)	91,01 (15,03)	0,085
Tabla 25. Tratados con IFN.	95,28 (19,49)	91,95 (18,76)	0,993
Tabla 26. Tratados con acetato de glatirámero.	97,64 (16,87)	94,83 (10,94)	0,361
Tabla 34. Ojos sin antecedente de neuritis óptica.	98,56 (13,19)	96,10 (14,10)	0,236
Tabla 35. Ojos con antecedente de neuritis óptica.	85,82 (13,81)	77,99 (7,98)	0,214

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; IFN: interferón.
*Test de Wilcoxon. DS entre paréntesis.

1. Descripción de los valores de la CFNR y maculares en los tres grupos de tratamiento (control, interferón y acetato de glatirámero) y su evolución a lo largo del seguimiento.

En el estudio de Fjeldstad C et al en 32 voluntarios sanos y 60 pacientes con EM, se observó que había diferencias significativas entre los ojos con historia de NO (89,1 micras) y sin ella (98,01 micras) y en los valores maculares entre ojos de pacientes con

EM (280 micras) o sin la enfermedad (287 micras). Hubo correlación significativa entre ambas ($r=0,69$, $p<0,01$)⁴⁰¹.

Estos resultados son parecidos a los del presente estudio con valores de CFNR en los ojos con NO de 85,82 micras (Tabla 35) y sin NO de 98,56 micras (Tabla 34) respectivamente. En nuestro estudio, el espesor macular medio central fue de 194,76 micras en el grupo no tratado (Tabla 24), 193,69 micras en el grupo tratado con IFN (Tabla 25) y 208,88 micras en el grupo tratado con acetato de glatirámico (Tabla 26), valores algo menores a los del estudio de Fjeldstad. Encontramos también una correlación entre los valores maculares y de CFNR en los ojos con antecedente de NO al inicio ($r=0,392$, $p<0,05$, Figura 6) y al final del seguimiento ($r=0,456$, $p<0,01$, Figura 7).

a) Grupo no tratado

El cambio del cuadrante nasal que aparece en la Tabla 24 (cambio de 8,07 micras), aunque estadísticamente significativo, se encuentra dentro del rango de CCI (0,93 (0,89-0,96)) para dicho cuadrante y no supera la máxima variabilidad test-retest (27 micras) de la OCT ni la DS del valor. En distintos estudios de reproducibilidad, el cuadrante nasal es el menos reproducible de todos por lo que el cambio sería clínica y numéricamente irrelevante.

b) Grupo tratado con interferón.

Hay un cambio estadísticamente significativo ($p=0,011$) en el área 1 (área macular) del grupo tratado con interferón. El espesor medio cambia 5,65 micras. A pesar del alto CCI de este sector (0,96 (0,94-0,98)), la máxima variabilidad test-retest de 14 micras, hace que el cambio sea también clínicamente irrelevante. Apoyando esta afirmación, no pudimos correlacionar el cambio de este espesor con el cambio en la agudeza visual de los pacientes de este grupo ($R = 0,054$; $p=0,081$; ANOVA de comparación de medias). De igual manera, el área 8 (nasal interna) muestra también un cambio significativo ($p=0,020$) desde 263,98 hasta 265,10 micras lo cual es también clínicamente irrelevante. Además, este cambio no se acompaña de una esperable reducción en el espesor de algunas de las áreas adyacentes por las que las fibras nerviosas cruzan antes de llegar al área 8, como son las áreas maculares 3 y 7. También el espesor de la CFNR debería mostrar un cambio en el espesor de los cuadrantes superior e inferior que llevan las fibras al área 8 macular y, aunque esta reducción existe (pasa de 120,16 a 114,79 micras en el cuadrante inferior y de 121,61 a 118,17 micras en el superior), no es estadísticamente significativa como se muestra en la Tabla 25. El cambio también se encuentra dentro del CCI para dicha área [0,98 (0,97-0,99)].

c) Grupo tratado con acetato de glatirámico.

No hubo diferencias significativas con el tiempo en ninguno de los valores medidos con OCT en este grupo. Hay que destacar que, aunque el porcentaje de ojos con historia de neuritis óptica era mayor que el grupo tratado con interferón (30% frente a 20,3%), los valores de espesor macular y de la CFNR fueron mayores que en ese grupo salvo en el cuadrante inferior. Paradójicamente, estos valores no se correlacionaron con la agudeza visual que fue mayor en el grupo de pacientes tratados con interferón (1,25 al inicio del

estudio) que en el grupo del acetato de glatirámico (1,01 al inicio del estudio, cartilla de Snellen).

d) Diferencias entre los grupos.

No hay una clara asociación de los parámetros que muestran un resultado estadísticamente significativo en la Tabla 27. Resulta llamativo que los valores sean diferentes en algunos parámetros al inicio y al final del seguimiento mientras que el cambio producido a lo largo del tiempo no muestre diferencias significativas entre los tres grupos ni siquiera en los valores como el área 1 macular o el cociente S_{max}/T_{avg} que son diferentes entre los grupos en los dos momentos del estudio.

El área macular mostró un cambio significativo con el tiempo en el grupo del interferón ($p=0,001$) pero esto no indujo cambios en la diferencia entre los grupos. Este resultado quizás se deba al alto valor medio del área 1 en el grupo tratado con acetato de glatirámico que muestra unos valores medios de 208,88 y 212,83 micras al inicio y final del seguimiento, comparado con 193,69 y 199,34 micras para el grupo tratado con interferón y 194,76 y 187,88 micras del grupo no tratado. No parece que este resultado pueda atribuirse al menor porcentaje de pacientes con NO incluidos en este grupo.

El cuadrante nasal mostró diferencias entre los grupos al final del estudio ($p=0,014$) aunque no al principio ($p=0,439$). Este resultado se debe también a que el grupo tratado con acetato de glatirámico muestra los espesores mayores en este cuadrante nasal al final del seguimiento (79,5 micras comparado con 70,83 micras y 68,09 micras en los grupos tratados con interferón o sin tratamiento respectivamente).

Son precisos estudios con un mayor seguimiento para valorar si dichas diferencias están o no relacionadas con la variabilidad en la medida del cuadrante nasal, que es el menos reproducible.

2. Valores de espesor de la CFNR y de los valores maculares en los tres subgrupos de tratamiento con interferón (Betaferón®, Avonex® y Rebif 44®) y su evolución a lo largo del seguimiento.

En el grupo de pacientes tratados con Betaferón®, el cambio significativo del valor máximo en el cuadrante superior (S_{max}) que aparece en la Tabla 31 parece ser el causante del cambio en el cociente S_{max}/T_{avg} ya que el valor medio del cuadrante temporal (T_{avg}) no cambia a lo largo del seguimiento ($p=0,113$). También S_{max} puede haber producido el cambio en cadena de Max-Min ya que el valor máximo al inicio del estudio es el del cuadrante inferior (I_{max}) y al final es el superior (S_{max}). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el valor máximo del cuadrante superior no empeora sino que la significación estadística se refiere al cambio de 157,27 a 159,89 micras por lo que no se explicaría por una pérdida de fibras nerviosas asociado a la propia evolución de la enfermedad sino más bien a un cambio estadístico casual dentro de la propia variabilidad de la medida de acuerdo a la reproducibilidad de la OCT en estos pacientes. Un cambio parecido pero en sentido inverso ocurre en el grupo de pacientes tratados con Avonex® en la Tabla 29. El cambio significativo en el valor máximo del cuadrante inferior (I_{max} , $p=0,028$) parece ser el causante del cambio inducido en el cociente I_{max}/S_{max} ya que S_{max} no muestra cambios estadísticos ($p=0,257$). Este cambio va de 157,27 micras al principio del estudio a 144,44 al final, en dicho cuadrante. Aunque la variación está dentro del rango máximo de variabilidad de la OCT que en ese cuadrante

es de 21 micras, la alta reproducibilidad de la OCT [CCI 0,96 (0,93-0,97)], hace pensar que el cambio en dicho cuadrante pueda ser relevante.

La Figura 17 parece representar un empeoramiento de la CFNR en el grupo tratado con Rebif 44® frente al resto de grupos. Sin embargo, como se indica en los resultados, este cambio no es estadísticamente significativo ($p=0,294$) y haría falta un mayor seguimiento del grupo para demostrar la relevancia tanto clínica como estadística de dicha tendencia.

El estudio de García-Martín et al¹⁴⁹ comparó el efecto de los tratamientos sobre la CFNR en 155 ojos de 79 pacientes con EM divididos en 4 grupos (no tratados, IFN beta 1a, IFN beta 1b y acetato de glatirámico). En él, no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes con o sin tratamiento o en los cuatro grupos aunque la mayoría de los parámetros funcionales y estructurales mostraron una tendencia a presentar mayores reducciones de la CFNR en el grupo no tratado. Estos resultados concuerdan en parte con los de nuestro estudio ya que el grupo no tratado fue el que más CFNR perdió (5 micras en 1,5 años, Tabla 37) y uno de los que más aumentó su puntuación en la escala EDSS (Tabla 33). Demostramos además en nuestro estudio que existe una correlación significativa inversa entre el valor promedio de la CFNR y la discapacidad neurológica evaluada mediante EDSS.

En la Tabla 32 se detallan las ecuaciones de las rectas de la Figura 17 calculadas a partir de los dos puntos. Se aprecia que la pendiente de la recta es mayor en los grupos con tratamiento salvo en el del grupo de Avonex®, aunque este cambio no sea significativo. La pérdida de capa de fibras nerviosas es mayor en dichos grupos y ésta es incluso del doble comparada con el grupo control. La explicación podría deberse a:

- Que los grupos partían de una situación basal distinta. Se aprecia en las fórmulas y en la Figura 17 que el grupo tratado con Copaxone® parte de un espesor mayor que los demás y que el grupo con Avonex® lo hace de un espesor menor aunque esta diferencia no es significativa (ver Tablas 28 y 29). Si bien estos resultados apuntan a una tendencia a que los pacientes con mayor espesor de la CFNR tengan una mayor pérdida independientemente de los tratamientos, quizás un mayor tamaño muestral podría aclarar estos datos.
- Que el número de brotes fuera mayor en el grupo tratado con Copaxone® que en el grupo con Avonex®. Aunque el análisis de los brotes se hace más adelante, en el grupo tratado con Copaxone® ($n=15$) hubo 2 pacientes con brotes, en el grupo con Avonex® ($n=11$) hubo 1 paciente con un brote, en el grupo con Rebif 44® ($n=15$) hubo 4 pacientes con 1 brote y 2 con dos brotes, en el grupo con Betaferón® ($n=6$) no hubo brotes mientras que en el grupo tratado con Copaxone® ($n=15$) hubo 1 paciente con 1 brote y otro con 2 brotes. Todos los brotes fueron tratados con bolos de corticoides intravenosos (Metilprednisolona 1 gramo iv. /24 horas durante 3 días). Como vemos, no hay una relación apreciable que nos haga pensar que hubo un mayor número de brotes en los grupos de tratamiento que perdieron más espesor de la CFNR. El grupo de Rebif 44® fue el que proporcionalmente presentó más brotes pero eso no se reflejó en una mayor pérdida de CFNR ni en un empeoramiento del valor de la EDSS final comparada con la inicial como se aprecia en las Figuras 17 y 18 y en la Tabla 30.
- Que partieran de una peor situación basal los grupos con menor progresión puesto que, al tener menor capa de fibras nerviosas y mayor tiempo de evolución o mayor valor en la escala EDSS, perderían proporcionalmente

menos espesor. Esto no es cierto ya que se aprecia la falta de significación estadística en las Tablas 10 y 13.

- Que el seguimiento fuera distinto para los grupos. Ver las Tablas 10 y 13 en las que no aparecen diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento.

En la Figura 19 y la Tabla 33 se puede apreciar una clara tendencia a la reducción en el valor de la EDSS en el grupo tratado con Copaxone® comparado con el resto de grupos que mantienen una tendencia muy similar (ningún grupo mostró cambios significativos a lo largo del seguimiento). En los estudios comparativos entre el acetato de glatirámero y el interferón, el primero consiguió reducir más la tasa de brotes aunque su efecto sobre la discapacidad fue dudoso. Por lo tanto, habría que aumentar el seguimiento de los pacientes para comprobar si la mejoría en la escala EDSS es o no real.

No hay ensayos que comparen directamente la efectividad del acetato de glatirámero con otros fármacos modificadores de la enfermedad. Hemos encontrado sólo una revisión sistemática ¹⁵⁷ y un metaanálisis ¹⁵⁴. Mientras que el primero encuentra que el acetato de glatirámero no afecta al riesgo de recaídas, el segundo demuestra que la tasa de discapacidad sí se reduce ¹⁵⁶. Combinando los datos de los dos estudios, la diferencia en la tasa de recaídas entre el acetato de glatirámero y el placebo fue estadísticamente significativa [-0,64 (-1,19, -0,09) p=0,02]. La tasa de pacientes que necesitaron una medicación adicional fue de 33,6% vs. 39,2% (p=0,557) y la tasa de hospitalización de 13,4% con acetato de glatirámero versus 25,0% placebo (p=0,046) ³⁵⁸. El acetato de glatirámero además redujo de forma estadísticamente significativa el EDSS (p=0,023) de -0,05 comparado con el placebo (0,21) ¹⁵⁶.

Estos estudios plantean que el efecto del acetato de glatirámero en la progresión de la enfermedad no está claro a lo que se suman otros estudios que ponen en duda su eficacia en las formas progresivas ^{41;359}. Todo ello es congruente con los hallazgos de nuestro estudio.

En los estudios en pacientes con SNA, el acetato de glatirámero redujo el riesgo de conversión a EM un 45% comparado con el placebo (razón de evento 0,55, 95% CI 0,40-0,77; p=0,0005) y el tiempo del 25% de los pacientes que pasaron del síndrome clínico a EM se prolongó un 115% desde 336 días en el placebo a 722 en el grupo de tratamiento por lo que el tratamiento precoz con acetato de glatirámero es eficaz en el SNA ³⁵⁸. Ninguno de nuestros pacientes con SNA pasó a EMRR durante el seguimiento del estudio por lo que no podemos añadir nuevos datos a los presentados.

Comparando el efecto del Copaxone® con los grupos de tratamiento con interferón (Betaferón®, Rebif® y Avonex®) en los estudio con un seguimiento de 2 años, el grupo tratado con acetato de glatirámero tuvo una menor tasa anual de recaídas y menos pacientes suspendieron el tratamiento después de 6 meses comparado con Rebif®. No hubo diferencias entre el porcentaje de recaídas y los pacientes libres de progresión aunque las proporciones fueron mayores en el grupo de acetato de glatirámero. Sin embargo, el grupo de acetato de glatirámero era más joven, tenía un menor EDSS en el inicio, menores índices de progresión y menor número de pacientes con tratamiento al inicio (ver Tabla 44) ³⁶⁰.

Tabla 44. Comparación de los fármacos modificadores de la enfermedad (observacional a 2 años).

	Betaferón® IFN b 1 b	Rebif® IFN b 1 a sc	Avonex® IFN b 1 a IM	Copaxone®	Valor de p
Tasa anual de recaída	0,69	0,66	0,8	0,36	p<0,001
% libre de enfermedad	45,5	45,8	35,4	58,2	p=0,22
Discontinuación del tratamiento	22,9	31,2	32,9	8,9	p<0,001
% libre de progresión	71,7	73,3	74,5	87,5	p=0,13

Valor de p basado en el cambio medio desde el valor inicial. Traducido de Hass et al³⁶⁰.

Por tanto, comparado con el IFN, el acetato de glatirámico ha demostrado reducir más la tasa de brotes aunque su efecto sobre la discapacidad es dudoso.

- ✓ El número de brotes durante el seguimiento en nuestro estudio se detalla en la Tabla 23 y, aunque no se hizo un análisis estadístico por el bajo número de pacientes en cada grupo, los resultados no parecen mostrar una menor tasa de brotes que los grupos tratados con interferón. De hecho, el grupo con menor número de brotes fue el de Betaferón® en el que ningún paciente tuvo brotes durante el seguimiento.
- ✓ El efecto sobre la discapacidad lo podemos valorar en el apartado de evolución de la CFNR en los ojos sin antecedentes de neuritis óptica en los distintos grupos de tratamiento.
- ✓ En otros estudios, el seguimiento del tratamiento es mejor con el acetato de glatirámico que con los IFN³⁶⁰.

3. Valores de espesor de la CFNR y de los valores maculares en los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica en los tres subgrupos de tratamiento y su evolución a lo largo del seguimiento.

a) OJOS SIN ANTECEDENTE DE NEURITIS ÓPTICA.

En la Tabla 36, el cambio en la media de la CFNR a lo largo del seguimiento fue significativo en el grupo tratado con Betaferón® pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,647, Kruskal-Wallis) comparada con los otros dos subgrupos (Avonex® y Rebif 44®). Este dato se confirma en la Tabla 37 y en la Figura 20. Al aumentar el seguimiento, se podría comprobar si los grupos tratados con Betaferón® y con Copaxone® continúan con la tendencia que apuntan.

La significación del grupo tratado con Betaferón®, aunque clínicamente no relevante, precisa de algunas aclaraciones más:

- Al ser un grupo con menor número de pacientes que el resto, el valor es menos probable que sea real. Además, las desviaciones estándar son amplias en los dos valores de espesor medio de la CFNR (25,13 y 22,28 micras) y es el grupo que mayor valor de CFNR presenta al inicio del estudio.

- La variabilidad test-retest es de 11,75 micras por lo que un cambio de 5 micras, aunque estadísticamente relevante, no lo es clínicamente. Otra cuestión es que ciertamente hay cambios en los sectores superior y nasal estadísticamente significativos y, como se trata de ojos sin antecedente de neuritis ni que la tuvieran a lo largo del estudio, no podemos atribuir este resultado a nuevos brotes de neuritis óptica. Es por ello que tenemos que tenerlo en consideración sobre todo si pudiéramos hacer un mayor seguimiento de los pacientes y que esto aumentase las diferencias entre los grupos.
- No hubo ningún paciente con brotes en el grupo de Betaferón® a lo largo del seguimiento por lo que tampoco es atribuible a un empeoramiento o recrudecimiento de la enfermedad con este tratamiento, a que los pacientes con SNA pasen a tener diagnóstico de EMRR o a la utilización de bolos de corticoides que, como hemos indicado en el apartado de fisiopatología, podrían dificultar la acción de los macrófagos en la regeneración de la mielina.
- Puede que haya un empeoramiento subclínico significativo en la CFNR y que, aunque se refleja en el aumento del valor de la EDSS (pasa de 2,00 a 2,30 en el estudio, Tabla 33), no muestra significación estadística ($p=0,234$) y este cambio es muy similar en todos los grupos.
- En cuanto a la proporción de SNA en este grupo, de hecho es mayor (33,0%) que en los grupos de Avonex® (0,0%) o Rebif® (13,3%) ($p=0,095$ / ver Tabla 13). El riesgo relativo de conversión de SNA a EMRR es de 0,56 para Avonex®, 0,65 para Rebif® y de 0,50 para Betaferón® (ver Tabla 5, Efectividad de los tratamientos en el SNA). Por tanto, aunque no podamos demostrar que estas diferencias sean significativas, sí apuntan en contra de nuestro resultado puesto que el Betaferón® ejercería un papel más protector comparado con los otros dos tratamientos frente a placebo con seguimiento a 2 años^{188;189;361}.
- El grupo de pacientes no tratado es el que más espesor de CFNR pierde mientras que el fármaco más protector sería el acetato de glatirámero porque es la única recta que tiene pendiente ascendente. Sin embargo, se aprecia que la pendiente de la recta de Betaferón® (-3,49) es similar a la de Rebif® (-3,49) y se encuentra en los valores medios. Este valor reflejaría además la pérdida anual de CFNR en cada uno de los tratamientos ya que se ha tomado un año como referencia para hacer el cálculo de las fórmulas. Atendiendo a esta última consideración, estos valores están algo por encima de otros estudios como el de Sepulcre et al ($n=66$) en el que la reducción media anual en pacientes con EM fue de 2,4 micras⁶⁶ (el seguimiento en este estudio fue de dos años con una reducción significativa de 4,8 micras desde 85,8 micras iniciales a 82,0 finales). En otros estudios como el de Costello et al ($n = 20$)¹¹⁴, el descenso de la CFNR en los ojos sin antecedente de neuritis óptica de pacientes con esclerosis múltiple no fue significativo (105,0 micras iniciales y 105,0 micras al año de seguimiento en los ojos sin historia de neuritis óptica y 100,0 micras iniciales y 77,0 al año de la neuritis óptica) mientras que de los datos del estudio de Siger et al⁵⁹ se deduce una reducción de la CFNR por año de duración de la enfermedad de 0,6 micras en los ojos con antecedente de neuritis y de 0,4 en los ojos sin dicho antecedente. La menor potencia de este estudio por el número de pacientes así como la variabilidad de sus datos sobre todo en los ojos sin historia de neuritis, hace que tengamos que considerar los datos de Siger et al con precaución.

Comparando los resultados con los estudios longitudinales, García-Martín y colaboradores^{149,150} publicaron un estudio en 159 ojos de 79 pacientes divididos en cuatro grupos: no tratado, interferón beta 1a, interferón beta 1b y acetato de glatirámero. El seguimiento fue de 1 año. No se detectaron diferencias significativas (test t, $p > 0,05$) entre los pacientes con o sin tratamiento ni entre los 4 grupos, pero la mayoría de los parámetros funcionales y estructurales mostraron una tendencia a presentar mayores reducciones de la CFNR en el grupo no tratado. La mayor variación apareció en el cuadrante temporal de la CFNR en la OCT (reducción de 4,97 micras en pacientes no tratados vs 1,08 micras en los tratados).

No podemos comparar nuestros resultados con otros estudios longitudinales como el de Henderson y colaboradores⁷¹ que estudian pacientes con formas progresivas. Estudiaron 34 pacientes con formas progresivas de EM (16 con EMPP y 18 con EMSP) durante 575 días de media (rango de 411-895 días). Comparado con los controles, los pacientes presentaron un descenso de la CFNR y del volumen macular en el ojo clínicamente no afecto al inicio del estudio. No hubo una reducción significativa en la CFNR entre los datos basales y el final del seguimiento en los dos grupos de estudio.

Algunos ensayos clínicos apoyan nuestros resultados evaluando a los pacientes clínicamente o con RMN:

- ✓ En el ensayo clínico BEYOND (2244 pacientes) que comparaba la efectividad del IFN beta 1b 250 µg, IFN beta 1b 500 µg y acetato de glatirámero con dos años de seguimiento sobre los parámetros en la RMN, se demostró que tanto el tratamiento con IFN como con AG redujeron el paso de lesiones activas a agujeros negros permanentes (irreversibles) en la RMN con gadolinio en igual proporción³⁶².
- ✓ En el estudio multicéntrico REGARD que comparó el efecto del IFN beta 1a subcutáneo (Rebif®) con el acetato de glatirámero en 764 pacientes con EMRR durante 96 semanas, no hubo diferencias en la tasa de brotes y en el número y cambio de volumen de las lesiones activas en T2. La tasa de eventos adversos fue similar en ambos grupos³⁶³.
- ✓ El ensayo clínico BECOME en 75 pacientes con EMRR y SNA tratados con IFN beta 1b o acetato de glatirámero y seguidos con RMN mensuales durante dos años, se demostraron tasas similares de lesiones activas en la RMN y de actividad clínica³⁶⁴.
- ✓ El ensayo clínico EVIDENCE en 677 pacientes con EMRR tratados con IFN beta 1a (Rebif 44®; 339 pacientes) o IFN beta 1^a (Avonex®; 338 pacientes) y seguidos durante 48 semanas de tratamiento, es el único que ha demostrado que el Rebif 44® reducía más que Avonex® la tasa de brotes y de actividad en la RMN³⁶⁵.

Los resultados de estos estudios utilizando medidas anatómicas, no hacen más que apoyar la idea de que ningún tratamiento demuestra una clara superioridad sobre los demás, probablemente porque ninguno de ellos induce la regeneración axonal o porque no actúan sobre todos los factores etiopatogénicos de la enfermedad.

b) OJOS CON ANTECEDENTE DE NEURITIS ÓPTICA.

Los cambios significativos que aparecen en la Tabla 35 no son clínicamente relevantes, sin embargo, caben las siguientes consideraciones.

En principio, podría pensarse en un efecto protector del interferón sobre los valores de los sectores maculares en los ojos con antecedente de neuritis óptica pero parece poco probable sobre todo porque:

- ✓ No se refleja en los valores de espesor de la CFNR de los cuadrantes temporal (se reduce de 50,58 a 50,00 micras), superior (aumenta de 104,89 a 105,25 micras) e inferior (se reduce de 110,37 a 105,19 micras).
- ✓ No exceden de la reproducibilidad de la OCT en dichos sectores (CCI entre 0,95 y 0,99 pero máxima variación test-retest entre 7 y 35 micras y no superan los valores de desviación estándar.).
- ✓ La amplitud de las desviaciones estándar es grande (entre 11,80 y 25,05 micras).

En la Tabla 35 también se aprecia un claro empeoramiento de la zona nasal en los pacientes no tratados (pasa de 70,87 a 57,33 micras).

- ✓ En este grupo, hubo un solo paciente que tuvo un brote durante el estudio tratado con bolos de corticoides intravenosos sin que se tratase de una neuritis óptica por lo que no es atribuible a este factor.
- ✓ No hemos encontrado estudios que muestren si la afectación de la CFNR es mayor en la zona nasal cuando ocurre una neuritis óptica por lo que no podemos descartar este factor en nuestro estudio.

Los resultados del estudio QUASIMS mostraron una efectividad similar entre los productos del IFN beta lo que también se confirma en nuestro estudio aunque con una tendencia a beneficiar al grupo tratado con Betaferón®. En este estudio, los beneficios fueron mayores cuando se utilizó como terapia inicial que como terapia de segunda línea y no hubo beneficios al cambiar los tratamientos entre las distintas preparaciones o dosis de IFN beta ^{366,367}.

Tampoco en la Tabla 45 aparece una diferencia entre el porcentaje de brotes en el grupo tratado con Copaxone® que con cualquiera de los otros tratamientos aunque el grupo con Avonex® presenta una tasa menor que el resto.

Tabla 45. Medidas clínicas de los tratamientos con IFN o acetato de glatirámero en la esclerosis múltiple.¹

	Media de porcentaje de ataques	Cambio en la severidad de la enfermedad ²
Betaferón®	-34%	-29% (ns)
Avonex®	-18%	-37%
Rebif 44®	-32%	-30%
Copaxone®	-29%	-12% (ns)

¹ Los porcentajes de reducción se calcularon dividiendo las tasas en el grupo tratado comparado con las del placebo.

² La severidad es el empeoramiento en 1 punto de la EDSS mantenido durante 3 meses. En el estudio de Avonex® fue de 6 meses y en el de Betaferón de 3 años.

Modificado de Harrison's on line en <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2906448>

Analizando más detalladamente la relación entre los distintos tratamientos:

- a. Betaferón® vs Rebif®.** En los estudios clínicos no se ha demostrado que haya un beneficio de uno sobre otro a 2 años de seguimiento en las tasas de progresión de la enfermedad (EDSS), tasa anual de recaídas, tasa de uso de esteroides o exacerbaciones que requirieron hospitalización^{368,369}. En nuestro estudio, tampoco hubo diferencias en la progresión de la escala EDSS (Tabla 33): el valor en el grupo de Rebif44® pasó de 2,27 a 2,54 y en el de Betaferón® de 2,00 a 2,30. En el valor de la CFNR sí hubo diferencias a favor del Betaferón® que pasó de 101,30 a 96,06 micras (Tabla 36). No encontramos ningún estudio que demuestre este cambio y que el Betaferón® sea realmente más efectivo a la hora de reducir la progresión de la enfermedad. Sería necesario un mayor seguimiento del grupo de pacientes para corroborar este dato.
- b. Avonex® vs Rebif®.** En los estudios que hemos revisado, en el grupo de Rebif® se redujo el número de brotes por año^{365,368}, el uso de esteroides y aumentó el tiempo hasta el primer brote³⁶⁹. No hubo diferencias significativas entre los dos tratamientos en los parámetros de discapacidad o en la progresión de la enfermedad³⁶⁸. En nuestro estudio, el valor de la EDSS en el grupo tratado con Rebif 44® pasó de 2,27 a 2,54 pero en el tratado con Avonex® pasó de 1,41 a 1,61. Ningún cambio fue significativo pero se aprecia que el segundo grupo tenía una menor discapacidad lo que se aprecia mejor en la Figura 19. Como no hubo diferencias en las características neurológicas de los pacientes en la Tabla 13 ni en el tiempo de evolución de la enfermedad o el tipo (EMRR o SNA) (Tabla 28), podemos deducir que no hay diferencias en el cambio de puntuación en la EDSS a lo largo del seguimiento en ambos grupos. No hemos encontrado resultados que indiquen que el tratamiento con Rebif® reduzca el número de brotes frente a Avonex® (ver Tabla 23). De hecho, parece al contrario como se aprecia en la Tabla 23. Ya que se trata del mismo tipo de IFN beta 1a, la diferencia entre ambos en los estudios podría deberse a la diferencia de dosis (30 µg por semana en el Avonex® frente a 44 µg 3 veces a la semana en el Rebif®) o a la vía de administración³⁶⁸. No podemos inclinarnos por una u otra interpretación al no ser el objetivo de este estudio.
- c. Rebif 44® vs Rebif 22®.** En el estudio del PRISMS Study Group, el IFN beta 1 a (Rebif®) disminuyó la tasa de brotes frente al placebo con dosis de 22 y 44 microgramos con NNT para prevenir un brote de 9.1 (5.2 a 37) y 6.2 (4.1 a 13) respectivamente. El tiempo hasta el primer brote se retrasó 3 y 5 meses con 22 µg y 44 µg respectivamente²¹⁷. Este último dato hace pensar que la dosis es importante para mejorar los resultados y por ello en nuestro estudio tomamos el grupo de pacientes tratados con Rebif 44® y no Rebif 22®. Además, puede apoyar la hipótesis del apartado anterior de que la dosis es lo que diferencia a Rebif® frente a Avonex® en la reducción de los brotes.
- d. Betaferón® vs Avonex®.**
- i. Brotes: Sólo hay dos ensayos que evalúan estos dos fármacos y encontraron tasas mayores de pacientes sin brotes a dos años con Betaferón® (RR acumulado 1,51, 95% CI 1,11-2,07). En ambos, el valor de EDSS era menor con Betaferón® que con Avonex® (diferencia acumulada 0,46 (95% CI 0,20-0,771; p=0,0005)³⁶⁸. En nuestro estudio, sólo un paciente del grupo tratado con

Avonex® tuvo un brote durante el estudio mientras que ninguno lo hizo en el grupo tratado con Betaferón® lo que concuerda con los resultados anteriores aunque el bajo número de pacientes hace que muy probablemente sea debido al azar.

- ii. Progresión: en los dos ensayos, la tasa libre de progresión con Avonex® fue superior a Betaferón® (83,4% vs. 76,2%, $p=0,001$), y a Rebif 44® (83,4% vs. 69,4%, $p<0,001$), pero no al Rebif 22® (83,4% vs. 82,9%). No hubo diferencias entre los fármacos en el número de recaídas al año o dos años³⁶⁶. En nuestro estudio, el valor de EDSS pasó de 2,00 a 2,30 en el grupo tratado con Betaferón® y de 1,41 a 1,61 en el grupo tratado con Avonex® (Tabla 33) pero ninguno produjo un cambio significativo. Lo que va a favor de estos resultados es que precisamente el Betaferón® es el único que ha mostrado una reducción significativa en la CFNR (Tabla 36) y por tanto la progresión de la enfermedad en el nervio óptico sería menor con Avonex® que con Rebif®.
- iii. La discontinuidad del tratamiento en dos metaanálisis fue menor con Avonex® que con Rebif 22® o Betaferón®¹⁵⁵. No hay datos en nuestro estudio que nos permitan afirmarlo ya que ningún paciente abandonó el estudio por intolerancia al tratamiento aunque sí hubo cambios en dicho tratamiento debido a nuevos brotes.

D. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

a) Limitaciones del estudio de reproducibilidad.

1. Falta de control.
2. Tamaño muestral pequeño
3. Sólo se seleccionó un paciente con SNA.

b) Limitaciones del estudio principal.

Aunque este estudio sea de los primeros en evaluar el papel de la OCT en el seguimiento de las terapias inmunomoduladoras en los pacientes con esclerosis múltiple, existen varias limitaciones:

- ✓ El número de pacientes de cada grupo limita las conclusiones
- ✓ La falta de aleatorización, aunque refleja la práctica clínica habitual, dificulta aún más el hallazgo de resultados concluyentes por las diferencias en las características basales de los grupos.
- ✓ El tiempo de seguimiento es limitado.
- ✓ Aunque actualmente los dispositivos de OCT de dominio espectral están sustituyendo a los de dominio temporal debido a su mayor rapidez en la adquisición de imágenes y precisión en las medidas, en el momento de inicio del presente estudio el OCT de dominio tiempo (OCT Stratus) era el de elección en la práctica clínica corriente.
- ✓ El ciego sólo se aplicó al explorador de la CFNR mientras que tanto el neurólogo como el paciente no fueron ciegos.

- ✓ La escala ETDRS para la evaluación de la agudeza visual proporciona un análisis estadístico más exacto que la cartilla de Snellen por lo que es el test recomendado para ensayos clínicos ^{39;60;67;70;114}.
- ✓ No se realizaron potenciales evocados visuales a todos los pacientes sino sólo a aquéllos que presentaban sospecha de neuritis óptica en alguno de los ojos.
- ✓ Los grupos pueden no ser homogéneos a pesar de sus características basales similares. Al tratarse de un estudio no intervencionista, la indicación de cada uno de los tratamientos frente al grupo no tratado es distinta y por tanto puede que el grupo control tenga formas más leves de la enfermedad, haya presentado un menor número de brotes, menor agresividad inicial de la enfermedad...

Tabla 46. Resultados comparativos de los estudios de la CFNR en ojos sanos y en EM con y sin NO.

Referencia	Pacientes	Controles	Diagnóstico	Método de estudio	CFNR media en controles	CFNR media en ojos con NO	CFNR media en ojos sin NO	Comentarios
Parisi V 1999 ⁴⁴	14 (14 ojos con NO) 6 M/8F 34,1 (5,8) años	14 (14 ojos) ¿M/¿F? Apareados por edad	3 pacientes con NO bilateral	Stratus OCT PERG PEV Si dilatación	111,11	53,93	82,73	Hay correlación entre CFNR y PERG pero no con los valores de PEV
Fisher JB 2005 ⁵⁸	90 (180 ojos) 48 (8) años 10M, 80F	36 (72 ojos) 38 (10) años 8M, 28F	63 ojos con NO 8 años de evolución (rango <1-46) EDSS 2 (0-7)	Sloan chart (visión de letras de bajo contraste, 2-5% y 1,25% de contraste a 2 m) y Pelli-Robson test a 1 m AV > 20/200 en AO en EM y > 20/20 en sanos Stratus OCT	105 (12)	85 (17)	96 (14)	Por cada línea de disminución de visión en las pruebas de sensibilidad al contraste, disminuye la CFNR 4 micras
Tripp SA 2006 ⁵⁶	25 40 (22-57) años 11 M, 14 F	15 36 (30-56) años 6 M, 9 F	1 brote de NO unilateral sin recuperación total 11 EM y 14 SNA 3 (1-9 años)	Si dilatación Stratus OCT	102,9 (14,6)	68,7 (18,8)	94,6 (14,9)	La pérdida axonal contribuye a la atrofia del nervio óptico después de un brote de NO
Gordon-Lipkin E 2007 ⁵⁹	40 15M/25F 45 (9,7) años	15 6M/9F 35 (7,3) años	20 EMRR, 15 EMSP y 5 EMPP, 20 con historia de NO 10,2 (7,6) años de evolución EDSS 3,7 (2,1)	Stratus OCT Sin dilatación RMN (fracción de parénquima cerebral BPF y volúmenes parciales cerebrales)	101,0 (11,1)	84,9 (14,4) en general	-	El coeficiente de correlación entre BPF y el mínimo CFNR ajustado por edad fue de 0,46 en todos los EM y 0,69 en EMRR.
Sepulcre J 2007 ⁶²	61 22M/39F 36,38 (9) años	21 8M/21F 33,83 (6,48) años	(22 CIS, 28 RR, 5 SP, 6 PP, 21 pacientes con AP de NO, 3 bilateral) 5,7 (7) años de enfermedad Mediana EDSS 2 (0-7)	Stratus OCT Sin dilatación RMN	92,3 (16,7)	85,8 (13,9) en EM general	En el grupo de EM al cabo de 2 años la pérdida fue de 4,8 micras y 2,2 en controles (S)	La CFNR se relacionó con la EDSS al inicio, con la duración de la enfermedad y con los volúmenes de sustancias blanca y gris en la RMN
Siger M 2008 ⁵⁵	51 EMRR sin NO ¿M/¿F? 34 (4,6) años 20 EMRR con NO	12 ¿M/¿F? 31 (3,5) años	20 pacientes con NO Grupo de NO: Media EDSS 2,49 (1,03)	Stratus OCT Si dilatación RMN	100,3 (12,1)	83,92 (17,63)	94,38 (15,0)	No hubo correlación entre BPF (fracción parénquima cerebral), % sustancia blanca o gris en pacientes sin

						7,1 (2,2) años de duración de la enfermedad Grupo sin NO: Media EDSS 2,40 (1,1) 6,9 (3,2) años de duración de la enfermedad-													NO pero si en NO (no en el % sustancia blanca). r -0,2 correlación lineal entre mean RNFL ojo sin NO y EDSS r -0,4 correlación entre mean RNFL y duración enfermedad
Toledo J 2008 ⁷⁶	52 19 M/33 F 37,18 (8,7) años	18 7M/11 F 34,9 (8,6) años				30 pacientes con NO 7,5 (7,2) años de duración de la enfermedad Mediana EDSS 2,0 (0-8)	Stratus OCT 3000 versión 4.0 HRT-3 versión 1.5.1 Composite Functional Severity Scale			En general 82,05 (15,7) para OCT y 236 (76) para HRT	El coeficiente de correlación de Spearman entre OCT y HRT no fue mayor de 0,281 en EM								OCT parece más sensible que HRT para identificar cambios en la CFNR. No hay una buena correlación entre las dos pruebas
Spain RI 2009 ⁶⁵	52 pacientes (no tratados) 43F/9M 43,2 (11,1) años	-			11 CIS, 30 RR, 3 SP, 8 PP 24 con historia de NO 9,3 + 10,3 años de enf. Mediana EDSS 3 (1-6,5)	Stratus OCT versión 4.0 Si dilatación AV de bajo y alto contraste			75,81	90,93									La CFNR y la EDSS se correlacionan con la duración de la enfermedad y entre si.
Costello F 2008 ⁶⁴	78 37 (12) años 15 M, 63 F	-			NO unilateral	Si dilatación Stratus OCT CV Humphrey 28 meses de seguimiento			81,1	109,3									Los cambios en la CFNR se correlacionan con los datos del CV.
Grazioli E 2008 ⁶⁰	30 (60 ojos) 23M/7F 42,9 (9,1) años 18 (36 ojos) se hicieron RMN 14M/4F 41,3 (9,9) años	-			11 (7,8) años de duración en general y 10,5 (7,8) en la subcorte de RMN	RMN: volúmenes de las lesiones en T1 y T2 (LV), normalizado brain volumen (NBV), sustancia cortical blanca y gris (NCV, NWMV, NGMV) y difusividad cerebral total media ((MD) Stratus OCT ; dilatación?			81,7 (19,2)	96,3 (15,2)									Fuerte asociación entre NBV y mean RNFL (r parcial = 0,76) T2 LV y NWMV se asociaron signific. (rp -0,76 y rp 0,68). Correlación negativa entre mean RNFL y EDSS.
Henderson AP 2008 ⁶⁶	23 pacientes con EMPP 13 M/10 F 52 (12) años	20 11M 9F 46 (14) años			Pacientes con EMPP Mediana EDSS 6.0 (2-7,5) 11 (6) años de duración de la enfermedad	Dilatación si se necesitaba Stratus OCT			93,9 (13,9) en EMPP 88,4 (10,9) en EMSP	-									Hubo una correlación entre la disminución de la CFNR y el volumen macular con la AV, AV en bajo etc y DM del CV. Reducción global

		27 con EMSP (14 con NO) 8M/19 F 50 (9) años		Pacientes con EMSP Mediana EDSS 6 (3-7) 21 (10) años de duración de la enfermedad								de CFNR media y volumen macular en EMSP sin NO pero no en EMPP comparado con control.
Pueyo V 2008 ³²	50 (100 ojos) 32M/18F 41,36 (10,53) años	25 (50 ojos) 16M/9F 40,25 (13,49) años	25 ojos con NO 9,13 años duración EDSS 2,25	¿dilatación? Stratus OCT GDx PEV	OCT 104,97 GDx 17,08 control	OCT 84,46 con NO (S vs control) GDx 30,68 con NO (S vs control)	OCT 94,20 sin NO (S vs control) GDx NFI (nerve fiber indicator) 22,68 sin NO (S vs control)	Se detectó una pérdida de axones no sólo en los ojos con NO sino en los ojos sin NO. El daño estructural se correlaciona con el funcional.				
Zaveri MS 2008 ⁵⁷	80 (155 ojos) 16M/64F 42 (10) años	43 sanos (85 ojos) 7M/34F 34 (10) años	68 ojos con NO en el grupo de EM 85% EMRR ¿duración de la enfermedad? ¿EDSS?	Stratus OCT ¿dilatación? GDx	Con OCT 104,6 (10,3) Con GDx 58,0 (5,6)	Con OCT 81,8 (19,3) Con GDx 50,0 (9,5)	Con OCT 95,6 (15) Con GDx 55,5 (7,6)	La correlación lineal entre OCT y GDx fue de $r = 0,67$. CFNR se correlacionó con la AV de bajo contraste ($r = 0,54$) y de alto contraste ($r = 0,44$)				
Outteryck O 2009 ¹⁰¹	56 CIS 16M/40F 31,9 (10,2) años	32 ¿M/?F 30,03 años	18 con NO 4,33 (3,32) meses de evolución	Si dilatación Stratus OCT	98,71 (9,08)	98,98 (19,26) en general 92,27 (12,82) en NO	98,03 (10,73)	No hay diferencias en la OCT entre CIS y personas sanas				
Henderson AP 2010 ⁵⁷	34 EM progresivas 14M/20F 51 (11) años	18 10M/8F 46 (14) años	16 PP, 18 SP explorados en 2 ocasiones separadas 575 días (rango 411-891) Mediana EDSS 6 12 años de duración de la enfermedad	Seguimiento medio de la enfermedad 575 (411-891) días en EM y 656 (398-890) en los controles ¿dilatación? Stratus OCT	89,1 (11,3) en EM al inicio y 98,2 (10) en sanos al inicio Se redujo (en ojos sin NO) 8,7 micras en el seguimiento en EM			Hubo diferencias entre controles y EM. La media CFNR no se redujo a lo largo del estudio. Si el volumen macular pero sin diferencias entre EM y sanos.				
Fjeldstad C 2011 ⁴⁰¹	30 (60 ojos) ¿M/?F 32,7 (2,5)	16 sanos (32 ojos) ¿M/?F 42,2 (2,2)	100% EMRR	Transversal de diseño cruzado. Cirrus OCT			89,1 en EMRR 98,0 en controles Los espesores maculares fueron: 280 micras en EMRR y 287 en controles	Hay correlación entre los valores de CFNR y de espesor macular.				
García-Martin E 2010 ^{149;150}	79 pacientes (155 ojos) sin	-	77 EMRR, 1 EMPP, 1 EMSP basal y al año	Medidas con OCT y GDx	OCT: reducción al año de 3,48 micras.	90,13 micras inicial y		El tratamiento patogénico de la EM				

				8,99 [0,5-26] años de duración de la enfermedad EDSS inicial 2,35 [0-8] EDSS final 2,50 [0-8,5]	Cuatro grupos de estudio: no tratados, IFN beta 1a, IFN beta 1b y acetato de glatirámero.	3,42 en el grupo no tratado y 3,53 en el grupo tratado. GDx: reducción al año de 0,64 micras. 0,75 en el grupo no tratado y 0,69 en el grupo tratado.	87,86 final		puede ser un factor protector para la reducción del espesor de la CFNR que se produce con la progresión de la enfermedad.
García-Martín E 2010 ³⁹⁹	166 pacientes ¿?M/¿?F ¿? Edad	120 sanos ¿?M/¿?F ¿? Edad	-	-	Seguimiento con OCT al inicio y a los 12 y 24 meses	-	-	-	La EM causa una pérdida axonal progresiva en el nervio óptico independiente de un episodio de NO y más marcada que en ojos sanos.
García-Martín E 2010 ⁴⁰⁰	34 pacientes con historia de neuritis óptica unilateral ¿?M/¿?F ¿? Edad	-	-	-	Seguimiento con OCT al inicio y a los 12 y 24 meses	-	-	-	Hay una pérdida axonal progresiva en el nervio óptico pero la neuritis óptica no es un factor de riesgo para este daño.
Hurtado-Ceña FJ. et al	69 pacientes (138 ojos) 33M/56F 38,01 (10,19) años	22 pacientes con EM sin tratamiento	59 EMRR, 10 CIS 84,18 (91,32) meses en el grupo sin tratamiento 71,26 (80,72) meses en el grupo con IFN 65,77 (47,12) meses en el grupo con acetato de glatirámero	Seguimiento con OCT al inicio y a los 18 meses Cinco grupos de tratamiento: sin tratamiento, IFN beta 1a, IFN beta 1b, IFN 1b 44 y acetato de glatirámero Si dilatación	94,25 (14,59) en no tratados 95,28 (19,49) en tratados con IFN 97,64 (16,87) en tratados con acetato de glatirámero	85,82 (13,80) en no tratados 83,77 (20,02) en tratados con IFN 83,03 (11,53) en tratados con acetato de glatirámero	98,56 (13,20) en no tratados 100,14 (17,27) en tratados con IFN 103,90 (14,91) en tratados con acetato de glatirámero	No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la reducción de la CFNR a lo largo del seguimiento comparado con el grupo control.	

EM: esclerosis múltiple; PEV: potenciales evocados visuales; OCT: tomografía de coherencia óptica; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; F: femenino; M: masculino; EMRR: esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente; EMPP: esclerosis múltiple tipo primariamente progresiva; EMSP: esclerosis múltiple tipo secundariamente progresiva; CIS: síndrome clínico aislado; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: interferón.

Tabla 47. Resultados comparativos de los estudios de la CFNR, y de los PEV en ojos sanos y en EM con y sin NO.

Referencia	Pacientes	Controles	Diagnóstico (NO, atracción enf, EDSS)	Pruebas	CFNR media (µm)	Amplitud PEV (µV)	Latencia PEV (ms)	Conclusión
Parisi V 1999 ⁴⁴	14 (14 ojos con NO) 6 M/8F 34,1 (5,8) años	14 (14 ojos) ¿M/?F Apareados por edad	3 pacientes con NO bilateral	Stratus OCT PERG PEV	111,11 en sanos 53,93 en NO y 82,73 en ojos sin NO	PEV N75-P100 amplitud 6,25 vs 6,90 (NS)	111,45 vs 106,07 (S)	Hay correlación entre CFNR y PERG pero no con los valores de PEV
Trip SA 2006 ⁵⁶	25 11 M/14 F 40 años 3 años desde la neuritis (1-9)	15 6 M/9 F 36 años	14 CIS 11 RR Un episodio de NO no recuperada del todo	Stratus OCT 3000 Test de visión PEV PERG	102,9 (146) en sanos 94,6 (14,9) sin NO 68,7 (18,8) con NO	9,93 (5,36) en sanos 9,24 (4,77) sin NO 5,47 (3,46) con NO	97,0 (5,8) en sanos 104,9 (16,0) sin NO 112,2 (19,8) con NO	Hay una pérdida de CFNR y de volumen macular en los ojos con NO
Gundogan FC 2007 ⁶⁰	39 36,4 + 8,7 años 16M/23F	38 33,9 + 6 años 17M/21F	35 EMRR y 4 EMSP Sin síntomas de NO 5,4 + 5 años evolución Visión 1.0 los pacientes y los controles	Stratus OCT PEV ERG mERG	107,6 (16,3) en EM 110,9 (10,3) en sanos	60 minutos de arco 11,8 (5,7) en EM 14,9 (5,4) en sanos	60 minutos de arco 118,2 (19,9) en EM 101,8 (4,9) en sanos	Reducción en el cuadrante temporal OCT y en la latencia P100 pero no en la amplitud P60 min de arco.
Klistomer A 2008 ²¹⁵	32 8 M/24 F 36,7 (10,4) años	25 6 M/19 F 35,9 (11,2) años	13 EM, 19 CIS NO unilateral	Stratus OCT 3000 Version 3.0 PEV RMN	84,5 + 15,1 en NO 104,0 + 9,2 en sanos (p < 0,05) 103,8 + 10,4 en fellow 104,0 + 9,2 en sanos (p > 0,05)	142,9 + 44 en NO 237,3 + 30,8 nV en sanos (p < 0,05) 182,2 + 36,0 en fellow (p < 0,05)	163,9 + 11,6 en NO 141,3 + 5,1 en sanos (p < 0,05) 146,6 + 5,6 en fellow 141,3 + 5,1 en sanos (p < 0,05)	La pérdida funcional fue más marcada que la estructural por lo que el PEVmf es más sensible que la OCT
Pueyo V 2008 ⁵²	50 (100 ojos) 32M/18F 41,36 (10,53) años	25 (50 ojos) 16M/9F 40,25 (13,49) años	25 ojos con NO 9,13 años duración 2,25 EDSS	OCT GDx PEV	94,20 sin NO (S vs control) 84,46 con NO (S vs control) 104,97 control	10,49 sin NO (S vs control) 10,24 con NO (S vs control) 16,26 control	121,10 sin NO (S vs control) 131,69 con NO (S vs control) 109,45 control	Hay daño estructural en ojos sin NO
Thurteill MJ 2009 ⁶⁵	15 13M/2F	15 12M/3F	3RR y 12 SP EDSS 6 (1,5-8)	AV de alto y bajo contraste Stratus OCT 3000	-	-	-	Los PEV con bajo contraste dan más alteraciones que con alto contraste.

	59 años	51 años	PEV							
Naismith RT 2009 ²⁰	65 52 F, 13 M 42,6 + 10 años	96 ojos con NO 1 CIS, 40 MS; 20 NMO 8 años duración (1- 41) EDSS 3 (0-8,5) 67 con EMRR y 2 con EMSP	Stratus OCT 3000 versión 4.0 PEV CV	De 34 ojos sanos 6% mal CFNR, 24% mal PEV y 12% mal CV	logMAR 0,6 (0,01) en controles 0,4 (0,03) en NO 0,5 (0,02) en no NO	0,3 (0,4) en controles 1,7 (1,6) en NO 4,4 (1,1) en no NO	En NO, PEV fue anormal en el 81%, OCT en 60%.	La AV con 100% o 10% de contraste se correlacionó con la CFNR pero las latencias VEP sólo se relacionaron con la CFNR en 100% de contraste. El volumen macular se relacionó con las latencias PEV al 10% pero no al 100%		
Laron M 2010 ⁶⁸	69 14M/55F 39 (9,6)	100 ojos ¿M/¿F ¿edad?	PEVmf HV Stratus OCT 3000	79,1 (5) en NO 96,3 (1,4) en no NO	OJOS SIN NO 98,56 (13,20) en no tratados 100,14 (17,27) en tratados con IFN 103,90 (14,91) en tratados con acetato de glatirámero		El PEVmf demuestra más anomalías que el CV y la OCT en pacientes con EM.			
Hurtado- Cefia FI. et al	69 pacientes (138 ojos) 33M/36F 38,01 (10,19) años	22 pacientes con EM sin tratamiento	Seguimiento con OCT al inicio y a los 18 meses Cinco grupos de tratamiento: sin tratamiento, IFN beta 1a, IFN beta 1b, IFN 1b 44 y acetato de glatirámero	59 EMRR, 10 CIS 84,18 (91,32) meses en el grupo sin tratamiento 71,26 (80,72) meses en el grupo con IFN 65,77 (47,12) meses en el grupo con acetato de glatirámero	12,57 en ojos sin NO 9,29 (4,37) en ojos con NO	109,78 (7,63) en ojos sin NO 117,12 (11,16) en ojos con NO	Hubo diferencias significativas entre los ojos con y sin antecedente de neuritis óptica en los valores de latencia del PEV. No hubo una correlación entre el espesor de la CFNR y la latencia o la amplitud del PEV.			

EM: escleritis múltiple; PEV: potenciales evocados visuales; OCT: tomografía de coherencia óptica; NO: neuritis óptica; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; F: femenino; M: masculino; EMRR: escleritis múltiple tipo remitente-recurrente; EMPP: escleritis múltiple tipo primariamente progresiva; EMSP: escleritis múltiple tipo secundariamente progresiva; CIS: síndrome clínico aislado; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

VI. Conclusiones

CONCLUSIONES.

1. En los ojos con antecedente de neuritis óptica de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente y síndrome neurológico aislado existe una correlación lineal significativa entre el espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina y la agudeza visual media al inicio del estudio. Cuanto mayor es la capa de fibras mejor es la agudeza visual.
2. También existe una correlación lineal de la capa de fibras nerviosas de la retina con el espesor macular central al comienzo y al final del seguimiento y con la amplitud media de los PEV.
3. Existe una correlación lineal inversa con la escala EDSS y con el tiempo de evolución de la enfermedad, estableciéndose una pérdida anual de 2,66 micras.
4. En los ojos sin antecedente de neuritis óptica, existe una correlación significativa entre el espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar y la agudeza visual al inicio del estudio. Cuanto mayor es la capa de fibras mejor es la AV.
5. En ojos sin antecedente de neuritis óptica existe una correlación inversa con la escala EDSS al inicio y al final del seguimiento y con el tiempo de evolución de la enfermedad. Cuanto mayor es el tiempo de evolución, menor es el grosor de la capa de fibras y esta relación es de aproximadamente 1,69 micras por año.
6. No se han encontrado cambios longitudinales relevantes en las medidas de espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar entre pacientes con y sin tratamiento, ni cuando se realizó un análisis por subgrupos de tratamiento.
7. El grupo tratado con interferón mostró cambios significativos en la mayoría de los valores maculares en los ojos con antecedente de neuritis óptica. No se observaron otros cambios longitudinales relevantes en las medidas del valor medio de los espesores maculares entre pacientes con y sin tratamiento, ni cuando se realizó un análisis por subgrupos de tratamiento.
8. En ojos sin antecedentes de neuritis óptica y tratados con Betaferón®, hubo una reducción significativa en el grosor medio de la CFNR pero no fue significativa comparada con el resto de grupos del estudio.
9. No hemos podido demostrar diferencias significativas en las medidas de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar ni macular entre ojos con o sin antecedente de neuritis óptica al final del seguimiento. Podemos inferir, al igual que otros autores, que dicho antecedente no tiene valor pronóstico sobre la evolución de la enfermedad.

VII. Resumen en inglés

LONGITUDINAL CHANGES IN RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS AND MACULAR THICKNESS IN PATIENTS WITH CLINICAL ISOLATED SYNDROME AND RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS.

I. INTRODUCTION.

Multiple sclerosis (MS) is the most common neurological disease in young adults and the most common cause of motor paralysis in Western countries. It is a demyelinating and chronic neurodegenerative central nervous system disease of unknown etiology and without treatment, although some therapies have shown some usefulness.

A peripheral immune dysfunction caused by an unknown etiology added to a dysfunction of blood-brain barrier, triggers a series of inflammatory reactions in the CNS that primary affects the myelin and secondary the axon, main cause of disability. Axonal damage is due to an activity on acute relapses and progressive damage caused by the combination of immunological and neurobiological phenomena (dysfunction of oligodendrocyte, glia and mitochondria). This pathophysiological heterogeneity defines four clinical forms of disease manifestations: (clinically isolated syndrome, CIS; relapsing-remitting MS, RRMS; primary progressive MS, PPMS; and secondary progressive MS, SPMS).

a. ROLE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) IN MULTIPLE SCLEROSIS (MS).

In 1991, OCT appears as a noninvasive, validated, reproducible, reliable and non-invasively imaging technique that uses coherence interferometry to obtain high resolution images of the retina. It was able to measure RNFL and macular thickness with a very high resolution and reproducibility. The value of OCT relies on the fact that RNFL only has demyelinated axons of the optic nerve and therefore is not contaminated by the effects of demyelination.

In multiple sclerosis, OCT has shown a correlation between average RNFL thickness and visual parameters (visual acuity and visual field), anatomical, electrophysiological, functional, clinical parameters and disability as well as with some of the values of MRI, the standard technique in MS diagnosis. This technique presents a major disadvantage: the lack of correlation with clinical evolution and disability due to its high sensitivity. A major disadvantage of OCT in MS is that optic neuritis reduces RNFL and is especially common in MS patients representing a confounding factor in assessing RNFL.

However, many studies showed a loss of RNFL in eyes with no previous history of ON which suggests that OCT may be a useful tool for assessing subclinical generalized brain damage. Therefore, it may measure the effectiveness of some treatments regardless damage from a previous episode of optic neuritis.

b. EFFECTS OF TREATMENTS ON NEUROPROTECTION.

Current treatments include immunomodulatory or immunosuppressive agents. Interferon (IFN) in its various forms (Avonex®, Rebif44® and Betaferon®) and glatiramer acetate (Copaxone®) are two types of immunomodulatory drugs that have demonstrated clinical effects in CIS and RRMS forms although its mechanisms of action and side effects are different. Both have shown a reduction in the number of relapses although the former have also shown a reduction in long-term disability.

II. JUSTIFICATION AND OBJECTIVES.

At the time of writing this thesis, there was no data about the reproducibility of macular thickness in patients with multiple sclerosis or studies that had demonstrated a longitudinal effect of treatments in RNFL thickness of eyes with no history of optic neuritis and its relation to disability.

III. MATERIALS AND METHODS.

A reproducibility study was designed with 21 patients who had RNFL and macular thickness measures done three times the same day.

Another longitudinal prospective single-blind control group study was designed with 80 patients (70 with RRMS diagnosis and 10 with CIS diagnosis) assigned following the usual practice to five groups: untreated group, IFN beta 1a im, sc IFN beta 1a, IFN beta 1b sc and glatiramer acetate. In addition to other ophthalmological and neurological parameters, a blind-to-treatment ophthalmologist measured RNFL thickness at baseline and 18 months later. Sixty-nine patients completed the study (59 RRMS and 10 CIS) at the end of the follow-up.

IV. STUDY RESULTS.

STUDY. REPRODUCIBILITY OF MEASURES WITH OCT IN PATIENTS WITH CIS AND MS.

Twenty-one patients with RRMS or CIS (4M/17F) with a mean age of 41.43 years were analyzed. Seven patients had a previous diagnosis of NO. In RNFL thickness, ICC value for mean RNFL (95.58 microns) was 0.98 and maximum test-retest variability was 11.8 microns. In the quarters, ICC exceeded 0.93 with the lowest value in nasal sector. When the area was divided in sectors, ICC values ranged between 0.89 and 0.97.

STUDY. LONGITUDINAL CHANGES IN RNFL AND MACULAR THICKNESS IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS AND NEUROLOGICAL ISOLATED SYNDROMES.

1. EPIDEMIOLOGY.

Twenty untreated patients (19 RRMS and 3 CIS), 32 treated with interferon (Avonex®, Betaferon® or Rebif44®, 28 RRMS and 4 CIS) and 15 treated with glatiramer acetate (Copaxone®, 12 RRMS and 3 CIS) were included. There were no statistically significant differences in baseline demographic data among these three groups. Dividing patients in eyes with or without a previous history of optic neuritis, there were no statistically significant differences in baseline characteristics.

In **neurological data**, there was statistical significance among groups in the number of periventricular lesions (all patients in the group treated with Copaxone® had ≥ 3 periventricular and yuxtacortical lesions) and Barkhof criteria (69.2% in untreated group, 87.5% in the group treated with interferon and 86.7% in the group treated with Copaxone®). When dividing in subgroups, there was only statistical significance in the number of periventricular lesions (100% of patients treated with Avonex® had more than 3 periventricular lesions while in Rebif® and Betaferon® groups were 86.7% and

66.7%, respectively. However, there was not a lower rate of patients with a diagnosis of MS in subgroups, groups, or the treated or untreated condition than expected.

2. CROSS-SECTIONAL RESULTS.

Correlation of RNFL thickness:

1. Visual acuity. There was a significant linear correlation with a coefficient $r = 0.244$ ($p < 0.05$) for eyes with no history of ON.
2. Macular thickness measures. There was only a significant linear correlation for eyes with history of optic neuritis at the end of the follow-up with a coefficient $r = 0.392$ ($p < 0.05$).
3. VEP.
 - a) There was a linear correlation in eyes with no diagnosis of NO between amplitude or latency of VEP and average RNFL thickness.
 - b) In eyes with a history of optic neuritis, we found a positive linear correlation between the amplitude for one and fifteen degrees of VEP when all groups were analyzed. There was the same result for one degree amplitude in the group treated with Rebif®
4. Duration of the disease.
 - a) In eyes with no history of optic neuritis, there was a significant linear correlation between RNFL and disease duration in the group treated with Betaferon® ($r = -0.843$, $p < 0.01$) and when all eyes were analyzed ($r = -0.271$, $p < 0.05$).
 - b) In eyes with a history of optic neuritis, there was a significant linear correlation at baseline ($r = -0.412$, $p < 0.01$) and at the end ($r = -0.449$, $p < 0.05$) of follow-up.
5. EDSS.
 - a) In eyes with no history of optic neuritis, there was a significant linear correlation between RNFL and disability (EDSS) in untreated group ($r = -0.503$, $p < 0.01$ and $r = -0.491$, $p < 0.05$ for initial and final analysis), when all data were analyzed ($r = -0.302$, $p < 0.01$ and $r = -0.428$, $p < 0.01$) and in the group treated with Betaferon® at the end of the follow-up ($r = -0.769$, $p < 0.05$).
 - b) In eyes with a history of optic neuritis, there was significant linear correlation when all eyes were analyzed at the end of the follow-up ($r = -0.453$, $p < 0.05$) and group treated with Rebif® ($r = -0.633$, $p < 0.05$).
6. Amplitude and latency of VEP. There was no statistically significant linear correlation between these two values even when they were associated with visual acuity.
7. There were eleven patients with a relapse during the study (two in untreated group, one in Avonex® group, 6 in Rebif® group, none in Betaferon® group and 2 in the group treated with Copaxone®). This fact, motivated the change of treatment in 4 patients (one patient in untreated group was treated with Mitoxantrone, another with Imurel® and two patients with Copaxone® changed to Mitoxantrone and Betaferon®).

3. LONGITUDINAL RESULTS.

a. RNFL.

In all groups, some isolated values showed a significant change during the study: the nasal quadrant ($p=0.007$) in untreated group and central macular values ($p = 0.011$) and internal nasal ($p=0.02$) in the group treated with interferon. There was no significant differences in the average thickness among groups or subgroups.

b. EYES WITH NO HISTORY OF OPTIC NEURITIS.

There was statistical significance in macular area number 9 (external nasal) in the untreated group but the change was from 244.14 to 246.42 microns. In the group treated with interferon, there was a significant change in foveal thickness from 160.08 to 169.35 microns. In a longitudinal analysis of RNFL among subgroups treated with interferon, there was no statistically significant differences but the group treated with Betaferon® showed a significant reduction in average RNFL due to the reduction in the upper and nasal quadrants (also with statistically significant changes).

c. EYES WITH HISTORY OF OPTIC NEURITIS.

There was statistical significance in macular area number 9 (external nasal) in the untreated group and in nasal quadrant (from 70.87 to 57.33 microns). The values of glatiramer-acetate group showed a significant change in almost all macular values (areas 3 to 9 and foveal volume). All the values increased over monitoring but the foveal volume was the only one that does not really changed.

V. DISCUSSION.

JUSTIFICATION OF METHODOLOGY.

This study could detect differences of about 7.6 microns in average RNFL thickness among groups. This value is below the average variability of OCT (10 microns). Although EDSS has several limitations, there is currently no other validated scale to replace it so it is the best option to assess disability.

DISCUSSION OF THE REPRODUCIBILITY STUDY.

This study showed a high reproducibility of measures for RNFL thickness with higher ICC values as much higher the measured area was (all ICC were above 0.89). These results are similar to those reported by other studies.

In this study, we found low variability in macular measures. In all cases, ICCs were above 0.92 (foveal thickness).

All these data support the usefulness of average RNFL thickness because it is the most reproducible value (ICC = 0.99) with the lowest test-retest variability (11.75 microns) and a good stability with respect to the mean.

DISCUSSION OF THE STUDY: LONGITUDINAL CHANGES IN RNFL AND MACULAR THICKNESS IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS AND NEUROLOGICAL ISOLATED SYNDROMES.

1. EPIDEMIOLOGICAL DATA.

Epidemiological data are very similar in age, sex, percentage of patients/eyes with a history of optic neuritis, EDSS values and duration of the disease to other studies. The proportion of patients with CIS is lower (14% versus 27% and 56% of other studies). There were no statistically significant differences among treatment groups or subgroups or eyes with or without previous history of optic neuritis.

2. CROSS-SECTIONAL RESULTS.

CORRELATION OF RNFL THICKNESS IN EYES WITH NO HISTORY OF OPTIC NEURITIS.

1. **Visual acuity.** A significant linear correlation between RNFL and VA [$r = 0.244$ ($p < 0.05$)] has been found in almost all studies^{56,57,61,68,106,113,118,128}. In this study, there were no statistically significant differences among groups.

2. **Macular values.** There is wide variation in RNFL values in eyes with no history of optic neuritis and those who did. The dispersion of dots in the graphs of eyes without previous optic neuritis is reflected in the lack of significance of Spearman's correlation coefficients of this group while in eyes with optic neuritis shows statistical significance.

3. PEV.

1. A reduction in RNFL in eyes without previous optic neuritis is observed compared with healthy controls. In eyes with previous optic neuritis, it is also suggested that functional tests are reduced more than anatomical ones⁵⁵. Dissociation between axonal damage as measured by OCT and VEP is more important than the difference in results with other studies. As previously described, some studies found no correlation⁴⁸ whereas others did^{116,132}. Conflicting results do not allow us to state categorically that OCT and results of VEP amplitude and latency have a good correlation. The further demonstrates the dissociation between axonal and myelin damage. Functional impairments is usually more marked than structural VEP probably because VEP are more sensitive than OCT or because myelin damage is actually greater than axonal one. It cannot be assessed how much of that damage is recovered by the phenomena of remyelination.

2. Overall, our data are consistent with studies on the correlation between RNFL thickness and foveal volume with the amplitude of the VEP P100 which confirms our ability to detect axonal loss with OCT but with lower sensitivity than VEP⁷³.

4. **Duration of the disease.** It seems that the correlation between RNFL and duration of the disease is demonstrated in all data and in eyes with no history of optic neuritis in particular so it could be associated with asymptomatic disease itself. This ratio is about 1.69 microns per year. Further studies have demonstrated these same findings ($r = -0.43$, $p < 0.001$; Siger et al⁶⁷, $r = -0.262$, $p = 0.011$; Pueyo V et al⁵⁶, $r = -0.6$, $p = 0.02$; Siger et al⁵⁹, $p = 0.03$;

Fisher et al⁶²) but others have not^{55;70}. Some peculiarities of the group treated with Betaferon® were previously described (no relapses, higher initial RNFL and EDSS improving with the follow-up). Considering the reproducibility of OCT and standard deviations of average RNFL, these results must be taken with caution.

5. **EDSS.** Comparing with other studies, the correlation between RNFL and EDSS was demonstrated in the study of Sepulcre et al⁶⁶ in all patients without distinction between eyes with or without previous relapses of optic neuritis, with a value of $r = -0.348$ ($p = 0.001$). Siger et al⁵⁹ found no significant correlation [$r = -0.2$ ($p = 0.2$)] in eyes with no history of optic neuritis and Spain et al⁶⁷ on 52 untreated patients, found a correlation of $r = -0.43$ ($p < 0.001$). Other studies have shown an inverse correlation between RNFL and EDSS ($r = -0.399$, Toledo et al¹⁰⁸; $r = -0.30$, Siepman et al¹¹⁷; $r = -0.42$, Albrecht et al⁵² in eyes with no history of optic neuritis), while others have not found this correlation^{77;141}. Our results, together with those of previous studies, allow us to affirm that there is a weak but significant negative linear correlation between RNFL thickness and EDSS. In untreated group, it seems that this correlation is more relevant than in treatment groups. This could be due to more variable values in the different treatment groups. In the untreated group, RNFL loss and the increase in EDSS score would be more linked to each other and hence their linear correlation is stronger.

6. **Amplitude and latency of VEP.** We found a linear correlation between these values considering all eyes or isolating the eyes with no history of optic neuritis. Perhaps the sample size did not allow us to find the correlation that have been found in other studies (Burkholder et al reviewed 1058 eyes of 530 patients while Andrade et al reviewed 19 eyes of 19 patients)^{53;129}.

7. **Number of relapses during the study: influence of corticosteroids on the results.** The group with the greatest number of relapses was the one treated with Rebif® (6/15 patients) followed by the untreated group (2/22 patients) and Copaxone® group (2/15 patients). These groups did not have statistically significant changes in RNFL thickness so it appears that relapses themselves did not affect RNFL thickness. According to previous studies, corticosteroids may reduce the number of relapses in a particular group of patients but would not affect disability. Therefore, they would not affect EDSS score of RNFL thickness but could accelerate the recovery of relapses.

8. **Adverse effects during the study.** No patient withdrew due to side effects and there were only four treatments changes. We cannot draw any relevant conclusions about clinically significant events.

3. LONGITUDINAL RESULTS.

Exact annual loss of microns in RNFL thickness is a variable data that has not been properly studied by the lack of clinical studies with long follow-up.

1. **RNFL.** In the untreated group, nasal quadrant change was statistically significant but within the range of ICC (0.93, from 0.89 to 0.96) for the quadrant and does not exceed the maximum variance test-retest (27 microns) and standard deviation of OCT. According to several reproducibility studies, nasal quadrant is the least reproducible so the change would be clinically irrelevant.

2. **Macular area** showed significant changes over time in the group treated with interferon ($p=0.011$) but this data did not induce changes in the differences

between groups. Nasal quadrant showed differences among groups at the end of the follow-up ($p=0.014$) but not at the beginning ($p = 0.439$). All these values showed a change. Although statistically significant, they did not exceed the maximum test-retest variability and standard deviation of OCT and therefore we cannot say which ones constitute a clinically relevant change.

3. There was an insignificant decrease in RNFL thickness in subgroups of treatment except in Avonex® group. It could be due to a different RNFL thickness at the beginning, to a different progression or a different follow-up.

4. No groups showed significant changes in EDSS score during the study.

EYES WITHOUT HISTORY OF OPTIC NEURITIS.

The significance of the group treated with Betaferon®, although clinically irrelevant, may be because this is the group with fewer patients, there is a subclinical worsening that is not reflected in EDSS score (it changes from 2.00 to 2.30, NS) or a greater number of patients with CIS (33.0%).

Untreated group showed the highest loss of RNFL while the most protective drug would be glatiramer acetate because it was the only group with an increase in RNFL. This has also been shown in other studies ^{149;150}.

Some clinical trials (BEYOND, REGARD, EVIDENCE and BECOME) using anatomical measurements support the idea that no treatment shows a clear advantage over others and this is probably because none of them induce axonal regeneration or because they do not act on all pathogenic factors of the disease.

EYES WITH HISTORY OF OPTIC NEURITIS.

Significant changes are not clinically relevant if we consider CCI, maximum values of test-retest variability or standard deviations. Studies so far have failed to demonstrate a clear advantage of one type of IFN which support our results ^{368;369;365;368; 366; 155, 217}.

VIII. Anexos

1. Anexo I. ESCALA EDSS ^{325;398}

Los sistemas funcionales definidos en esta escala son: piramidal, cerebeloso, troncoencefálicos, sensorial, intestinal y vesical, visual, cerebral, otros.

Las puntuaciones del 1.0 al 4.5 se refieren a personas con esclerosis múltiple completamente ambulatoria. Las puntuaciones del 5.0 al 9.5 se definen por la imposibilidad para la deambulación.

- 0.0 Examen neurológico normal.
- 1.0 Sin discapacidad, mínimos signos en un sistema funcional.
- 1.5 Sin discapacidad, mínimos signos en más de un sistema funcional.
- 2.0 Mínima discapacidad en un sistema funcional.
- 2.5 Leve discapacidad en un sistema funcional o mínima discapacidad en dos sistemas funcionales.
- 3.0 Moderada discapacidad en un sistema funcional o mínima discapacidad en tres o más sistemas funcionales. Completamente ambulatorio.
- 3.5 Completamente ambulatorio pero con moderada discapacidad en un sistema funcional y más que mínima discapacidad en varios de los otros.
- 4.0 Completamente ambulatorio con ayuda, autosuficiente, alrededor de 12 horas al día tiene alguna discapacidad severa; capaz de andar sin ayuda o sin descanso 500 metros.
- 4.5 Completamente ambulatorio sin ayuda, es capaz de trabajar un día completo, teniendo alguna limitación en alguna actividad o requiriendo asistencia mínima; severa discapacidad relativa; capaz de andar sin ayuda o descanso 300 metros.
- 5.0 Ambulatorio sin ayuda o descanso durante 200 metros; discapacidad severa suficiente para impedir actividades diarias (trabajar un día completo sin especiales ayudas).
- 5.5 Ambulatorio sin ayuda o descanso durante 100 metros; discapacidad severa suficiente para no poder hacer totalmente las actividades diarias.
- 6.0 Ayuda intermitente o constante unilateral para caminar 100 metros (bastón, muleta...) con o sin descanso.
- 6.5 Ayuda constante bilateral (bastones, muletas...) para caminar 20 metros sin descansar.
- 7.0 Incapaz de caminar 5 metros sin ayuda, restringido a una silla de ruedas; alrededor de 12 horas al día en silla de ruedas.
- 7.5 Incapaz de dar más de unos pocos de pasos; restringido a una silla de ruedas; suele necesitar ayuda para pasar de un sitio a otro. Puede requerir una silla de ruedas motorizada.
- 8.0 Restringido fundamentalmente a la cama o silla o a veces silla de ruedas pero está fuera de la cama la mayoría del día; conserva la mayoría de las funciones de autocuidado; uso efectivo de los brazos.
- 8.5 Restringido a la cama la mayoría del día; uso efectivo de los brazos en determinadas funciones de autocuidado.
- 9.0 Confinado a la cama; puede sólo comunicarse y comer.
- 9.5 Encamado totalmente dependiente; incapaz de comunicarse con efectividad o comer o tragar.
- 10.0 Muerte debido a la esclerosis múltiple.

2. Anexo II. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CFNR Y ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.

Código:

Promotor: G. Rebolleda Fernández, FJ Muñoz-Negrete. Sección de Glaucoma y Neurooftalmología

Investigador principal: Fco Javier Hurtado Ceña. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Centro: Hospital Universitario Ramón y Cajal

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

FUNDAMENTO

El estudio que se va a llevar a cabo es un estudio promovido por los Servicios de Oftalmología y Neurología del Hospital Universitario Ramón y Cajal con el fin de determinar la relación entre las alteraciones que aparecen en su nervio óptico y algunos de los tratamientos utilizados en su enfermedad.

El objetivo final del estudio es encontrar una forma más sencilla, más fiable, más reproducible y más barata que la Resonancia Magnética para el seguimiento de su enfermedad además de establecer diferencias entre los tratamientos. Para ello se va a realizar un estudio en 80 pacientes que, como usted, reciben tratamiento con uno de los cuatro fármacos usados habitualmente para la esclerosis múltiple (varios tipos de interferón y el acetato de glatirámico).

Para realizar este estudio se precisa que usted acuda al Servicio de Neurología del Hospital Ramón y Cajal previa cita concertada y en una única visita se le realice una exploración neurológica completa y se le pase un test de incapacidad por un médico experto en esclerosis múltiple. Posteriormente, también previa cita, acudirá al Servicio de Oftalmología para la medición de una capa de su retina con una especie de "cámara fotográfica" llamada OCT (tomografía de coherencia óptica), una técnica totalmente incruenta pero que no se realiza habitualmente a pacientes con su enfermedad.

El único riesgo destacable de esta prueba es el del colirio que hay que ponerle previamente para dilatar su pupila con las consiguientes molestias por la luz y visión borrosa que desaparecen antes de 24 horas en la mayoría de los casos. Pueden ocurrir de

forma excepcional efectos adversos como irritación local, aumento de la tensión ocular, acaloramiento y sequedad de la piel, de la boca y de la nariz, disminución del sudor, fiebre, pulso rápido, distensión de la vejiga, alucinaciones y pérdida de coordinación.

Se le hará la misma evaluación al año y medio desde el diagnóstico de su enfermedad o su entrada en el estudio y es su responsabilidad como participante del estudio acudir a dichas evaluaciones.

Cualquier nueva información referente a la valoración de su nervio óptico o a los resultados de las pruebas o de los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación, le será comunicada.

BENEFICIOS ESPERADOS E INCONVENIENTES

Es posible que, individualmente, no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. Sin embargo, el hecho de que la medición de los nervios ópticos con la OCT sirva para el seguimiento de la enfermedad y para establecer diferencias entre los distintos tratamientos, supondría una forma más sencilla, más reproducible, más barata y más cómoda para los pacientes con esclerosis múltiple además de indicar un tratamiento que realmente sea más efectivo que los demás sobre su nervio óptico.

Sepa además, que se podrían recabar nuevos datos de usted una vez terminado el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos que se obtengan de usted serán pasados a una base de datos en la que se recogerán los resultados de los pacientes, incluidas las revisiones.

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizará el Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

No se esperan efectos adversos derivados de la exploración de su nervio óptico (la única exploración del estudio que no se realiza de forma habitual a pacientes con su enfermedad). Si ocurriese algún efecto adverso derivado de la gota para dilatar su pupila se comunicaría inmediatamente al servicio de Urgencias del Hospital para su control.

No se esperan usos comerciales derivados de la investigación y, actualmente, no existe una fuente de financiación del proyecto de investigación.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo, no dude en contactar con los investigadores principales del estudio. Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos, debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:
Fecha:

Nombre:
Fecha:

Título del Estudio: CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA CFNR Y ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.

Código de protocolo:

Promotor:

Yo (nombre y apellidos):

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

Acepto mi compromiso de cumplir con los procedimientos del estudio que se me han expuesto.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA: FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA: FIRMA DEL INVESTIGADOR

3. Anexo III. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

PACIENTE:

SEXO: ♀ ♂

EDAD:

RAZA: *Caucásico* Otros:

ANTECEDENTES FAMILIARES

- a. Generales
- b. Oftalmológicos

ANTECEDENTES PERSONALES

- a. Generales:
- b. Neurológicos:
- c. Antecedente de neuritis óptica: Número de brotes

MEDICACIÓN:

Principio activo	Dosis	Vía administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización
CONTROL				
AVONEX® (IFN beta 1a)				
REBIF 44® (IFN beta 1a)				
BETAFERÓN® (IFN beta 1b)				
COPAXONE® (acetato de glatirámero)				

ESCALA EDSS

FECHA	PUNTUACIÓN

MEDIDA DE LA CFNR CON OCT

Fecha	OJO	Valor de intensidad máxima	CFNR media total	Cuadrantes			
				I	S	N	T

MEDIDA DE ESPESOR MACULAR CON OCT

Fecha	OJO	Valor de intensidad máxima	Espesor macular 1mm	Círculo de 3 mm				Círculo de 6 mm				
				I	S	N	T	I	S	N	T	

IX. Bibliografía

1. Tumani H, Hartung HP, Hemmer B, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2009;35:117-27.
2. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
3. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
4. Charil A, Filippi M. Inflammatory demyelination and neurodegeneration in early multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007;259:7-15.
5. Compston A. Mechanisms of axon-glia injury of the optic nerve. *Eye (Lond)* 2004;18:1182-7.
6. Kapoor R. Neuroprotection in multiple sclerosis: therapeutic strategies and clinical trial design. *Curr Opin Neurol* 2006;19:255-9.
7. Petratos S, Azari MF, Ozturk E, et al. Novel therapeutic targets for axonal degeneration in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:323-34.
8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-31.
9. Yoshikawa H. Myelin-associated oligodendrocytic basic protein modulates the arrangement of radial growth of the axon and the radial component of myelin. *Med Electron Microsc* 2001;34:160-4.
10. Kaushansky N, Eisenstein M, Zilkha-Falb R, Ben-Nun A. The myelin-associated oligodendrocytic basic protein (MOBP) as a relevant primary target autoantigen in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:233-6.
11. Edgar JM, McLaughlin M, Yool D, et al. Oligodendroglial modulation of fast axonal transport in a mouse model of hereditary spastic paraplegia. *J Cell Biol* 2004;166:121-31.
12. Lappe-Siefke C, Goebbels S, Gravel M, et al. Disruption of *Cnp1* uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. *Nat Genet* 2003;33:366-74.
13. Shindler KS, Ventura E, Dutt M, Rostami A. Inflammatory demyelination induces axonal injury and retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis. *Exp Eye Res* 2008;87:208-13.
14. Gonsette RE. Oxidative stress and excitotoxicity: a therapeutic issue in multiple sclerosis? *Mult Scler* 2008;14:22-34.
15. Kalman B, Laitinen K, Komoly S. The involvement of mitochondria in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007;188:1-12.
16. Kaur C, Ling EA. Antioxidants and neuroprotection in the adult and developing central nervous system. *Curr Med Chem* 2008;15:3068-80.
17. Qi X, Lewin AS, Sun L, et al. Suppression of mitochondrial oxidative stress provides long-term neuroprotection in experimental optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:681-91.
18. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:53-89.

19. Carelli V, Bellan M. Myelin, mitochondria, and autoimmunity: what's the connection? *Neurology* 2008;70:1075-6.
20. Stokely ME, Bhat MA, Koulen P. Microfluorimetry defines early axonal damage in a rat model of optic neuritis: a novel method targeting early CNS autoimmunity. *J Neurosci Methods* 2007;166:217-28.
21. Bolanos JP, Almeida A, Stewart V, et al. Nitric oxide-mediated mitochondrial damage in the brain: mechanisms and implications for neurodegenerative diseases. *J Neurochem* 1997;68:2227-40.
22. Qi X, Sun L, Lewin AS, et al. Long-term suppression of neurodegeneration in chronic experimental optic neuritis: antioxidant gene therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5360-70.
23. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009;8:280-91.
24. Yan T, Feng Y, Zhai Q. Axon degeneration: Mechanisms and implications of a distinct program from cell death. *Neurochem Int* 2010;56:529-34.
25. Artemiadis AK, Anagnostouli MC. Apoptosis of oligodendrocytes and post-translational modifications of myelin basic protein in multiple sclerosis: possible role for the early stages of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2010;63:65-72.
26. Balaratnasingam C, Morgan WH, Johnstone V, et al. Heterogeneous distribution of axonal cytoskeleton proteins in the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2824-38.
27. Dutta R, McDonough J, Yin X, et al. Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006;59:478-89.
28. Fernandez M, Montalban X, Comabella M. Orchestrating innate immune responses in multiple sclerosis: molecular players. *J Neuroimmunol* 2010;225:5-12.
29. Kornek B, Storch MK, Weissert R, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000;157:267-76.
30. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res Bull* 2003;61:321-6.
31. Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med* 2007;204:2363-72.
32. Petzold A, Rejdak K, Plant GT. Axonal degeneration and inflammation in acute optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1178-80.
33. Chu ER, Chen CS. Optic neuritis--more than a loss of vision. *Aust Fam Physician* 2009;38:789-93.
34. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2005;139:1101-8.
35. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2004;137:77-83.
36. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:921-32.

37. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:315-20.
38. Kaur P, Bennett JL. Optic neuritis and the neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:633-63.
39. Aktas O, Kieseier B, Hartung HP. Neuroprotection, regeneration and immunomodulation: broadening the therapeutic repertoire in multiple sclerosis. *Trends Neurosci* 2010;33:140-52.
40. Butt AM, Pugh M, Hubbard P, James G. Functions of optic nerve glia: axoglial signalling in physiology and pathology. *Eye (Lond)* 2004;18:1110-21.
41. Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol* 2004;251 Suppl 5:v12-v29.
42. Lim ET, Sellebjerg F, Jensen CV, et al. Acute axonal damage predicts clinical outcome in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:532-6.
43. Napoli I, Neumann H. Protective effects of microglia in multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2010;225:24-8.
44. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74 Suppl 1:S25-S30.
45. Podoleanu AG, Rosen RB. Combinations of techniques in imaging the retina with high resolution. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:464-99.
46. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett* 1988;13:186-8.
47. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81.
48. 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;18:50-7.
49. Costa RA, Skaf M, Melo LA, Jr., et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:325-53.
50. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:45-88.
51. van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, et al. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:57-77.
52. Albrecht P, Frohlich R, Hartung HP, et al. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol* 2007;254:1595-6.
53. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:1366-72.
54. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009;282:96-105.

55. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol* 2008;64:325-31.
56. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:609-14.
57. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:2085-92.
58. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 2009;73:302-8.
59. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008;255:1555-60.
60. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage* 2006;31:286-93.
61. Zaveri MS, Conger A, Salter A, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:924-8.
62. 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.
63. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1603-9.
64. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;268:12-7.
65. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, et al. Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye (Lond)* 2009;23:171-5.
66. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68:1488-94.
67. Spain RI, Maltenfort M, Sergott RC, Leist TP. Thickness of retinal nerve fiber layer correlates with disease duration in parallel with corticospinal tract dysfunction in untreated multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 2009;46:633-42.
68. Costello F, Hodge W, Pan YI, et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008;14:893-905.
69. Thurtell MJ, Bala E, Yaniglos SS, et al. Evaluation of optic neuropathy in multiple sclerosis using low-contrast visual evoked potentials. *Neurology* 2009;73:1849-57.
70. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008;131:277-87.
71. Henderson AP, Altmann DR, Trip AS, et al. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. *Brain* 2010;133:2592-602.

72. 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;16:412-26.
73. Gundogan FC, 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;48:5773-81.
74. Pula JH, Javed A. Multiple sclerosis. Part 2: ophthalmic issues in MS therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:476-81.
75. Pula JH, Reder AT. Multiple sclerosis. Part I: neuro-ophthalmic manifestations. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:467-75.
76. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE, Plant GT. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin Neurol* 2010;23:16-23.
77. Oreja-Guevara C, Noval S, Manzano B, ez-Tejedor E. [Optic neuritis, multiple sclerosis-related or not: structural and functional study]. *Neurologia* 2010;25:78-82.
78. Chokron S. Comments on "Neuroplasticity predicts outcome of optic neuritis independent of tissue damage". *Ann Neurol* 2010;67:550-1.
79. Jenkins TM, Toosy AT, Ciccarelli O, et al. Neuroplasticity predicts outcome of optic neuritis independent of tissue damage. *Ann Neurol* 2010;67:99-113.
80. Burton EV, Greenberg BM, Frohman EM. Optic neuritis: A mechanistic view. *Pathophysiology* 2011;18:81-92.
81. Bertuzzi F, Suzani M, Tagliabue E, et al. Diagnostic validity of optic disc and retinal nerve fiber layer evaluations in detecting structural changes after optic neuritis. *Ophthalmology* 2010;117:1256-64.
82. Budenz DL, Chang RT, Huang X, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2440-3.
83. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, et al. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:190-5.
84. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325-32.
85. Hsu SY, Tung IC, Sheu MM, Tsai RK. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer and macular retinal thickness measurements using optical coherence tomography. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:447-51.
86. Krist R, Hoffmann EM, Schwenn O. [Reproducibility of measurements of the peripapillary retinal nerve fibre layer thickness. Optical coherence tomography versus retinal thickness analyzer]. *Ophthalmologie* 2005;102:1175-8, 1180.
87. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-24.
88. Wang XY, Huynh SC, Burlutsky G, et al. Reproducibility of and effect of magnification on optical coherence tomography measurements in children. *Am J Ophthalmol* 2007;143:484-8.

89. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107:2278-82.
90. Bourne RR, Medeiros FA, Bowd C, et al. Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1280-5.
91. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008;115:661-6.
92. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, et al. [Reproducibility of optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:205-11.
93. 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.
94. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, et al. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107:1309-15.
95. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999;106:570-9.
96. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:838-43.
97. Stein DM, Wollstein G, Ishikawa H, et al. Effect of corneal drying on optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113:985-91.
98. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in silicone oil-filled eyes. *Ophthalmologica* 2001;215:91-6.
99. Mok KH, Lee VW, So KF. Increasing scans per examination improves the reproducibility on retinal nerve fiber layer measurements by optical coherence tomography. *Optom Vis Sci* 2004;81:268-71.
100. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilation on glaucoma assessments using Optical Coherence Tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1686-90.
101. Budenz DL, Chang RT, Huang X, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2440-3.
102. Hougaard JL, Heijl A, Bengtsson B. Glaucoma detection using different Stratus optical coherence tomography protocols. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:251-6.
103. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:490-5.
104. Kanamori A, Nagai-Kusuhara A, Escaño MF, et al. Comparison of confocal scanning laser ophthalmoscopy, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography to discriminate ocular hypertension and glaucoma at an early stage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:68.

105. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
106. Pueyo V, Ara JR, Almarcegui C, et al. Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 2010;88:748-52.
107. Quelly A, Cheng H, Laron M, et al. Comparison of optical coherence tomography and scanning laser polarimetry measurements in patients with multiple sclerosis. *Optom Vis Sci* 2010;87:576-84.
108. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:906-12.
109. Kagemann L, Mumcuoglu T, Wollstein G, et al. Sources of longitudinal variability in optical coherence tomography nerve-fibre layer measurements. *Br J Ophthalmol* 2008;92:806-9.
110. Cettomai D, Hiremath G, Ratchford J, et al. Associations between retinal nerve fiber layer abnormalities and optic nerve examination. *Neurology* 2010;75:1318-25.
111. Cheung CY, Leung CK, Lin D, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer measurement and signal strength in optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008;115:1347-51, 1351.
112. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, et al. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology* 2003;61:1367-73.
113. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, et al. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5798-805.
114. Costello F, Hodge W, Pan Yi, et al. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci* 2009;281:74-9.
115. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci* 2007;263:3-14.
116. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005;58:383-91.
117. Siepmann TA, Bettink-Remeijer MW, Hintzen RQ. Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Neurol* 2010;257:1654-60.
118. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:790-4.
119. Gerling J, Meyer JH, Kommerell G. Visual field defects in optic neuritis and anterior ischemic optic neuropathy: distinctive features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:188-92.
120. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002;360:1953-62.
121. Diem R, Demmer I, Boretius S, et al. Autoimmune optic neuritis in the common marmoset monkey: comparison of visual evoked potentials with MRI and histopathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3707-14.

122. Murav'eva SV, Deshkovich AA, Shelepin YE. The human magno and parvo systems and selective impairments of their functions. *Neurosci Behav Physiol* 2009;39:535-43.
123. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, et al. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* 2009;256:305-19.
124. Peresedova AV, Baidina EV, Trifonova OV, et al. Pathophysiological aspects of the formation of neurological deficit in multiple sclerosis. *Neurosci Behav Physiol* 2009;39:39-45.
125. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
126. Pelidou SH, Giannopoulos S, Tzavadi S, et al. Multiple sclerosis presented as clinically isolated syndrome: the need for early diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:627-30.
127. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
128. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009;73:46-52.
129. Andrade EP, Sacai PY, Berezovsky A, Salomao SR. [Pattern-reversal visual evoked potential abnormalities in patients with defined multiple sclerosis]. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70:943-8.
130. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, et al. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1264-8.
131. Weinstock-Guttman B, Baier M, Stockton R, et al. Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:529-34.
132. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin* 2010;40:129-35.
133. 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;34:562-7.
134. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Gaskin BJ, et al. Correlation of the multifocal visual evoked potential and standard automated perimetry in compressive optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1458-63.
135. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, et al. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:664-75.
136. Thompson AJ, Miller D, Youl B, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992;42:60-3.
137. Arnold DL. Evidence for neuroprotection and remyelination using imaging techniques. *Neurology* 2007;68:S83-S90.
138. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol* 2009;66:998-1006.

139. Kallenbach K, Sander B, Tsakiri A, et al. Neither retinal nor brain atrophy can be shown in patients with isolated unilateral optic neuritis at the time of presentation. *Mult Scler* 2011;17:89-95.
140. Fisher E, Rudick RA, Cutter G, et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2000;6:373-7.
141. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:1077-82.
142. Subei AM, Eggenberger ER. Optical coherence tomography: another useful tool in a neuro-ophthalmologist's armamentarium. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:462-6.
143. Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, et al. Retinal nerve fiber thickness in inflammatory demyelinating diseases of childhood onset. *Mult Scler* 2009;15:802-10.
144. Salter AR, Conger A, Frohman TC, et al. Retinal architecture predicts pupillary reflex metrics in MS. *Mult Scler* 2009;15:479-86.
145. Plant GT. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2008;21:16-21.
146. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009;5:256-66.
147. Frohman E, Costello F, Zivadinov R, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5:853-63.
148. Merle H, Olindo S, Donnio A, et al. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4412-7.
149. Garcia-Martin E, Pueyo V, Fernandez J, et al. [Effect of treatment in loss of retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010;85:209-14.
150. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:749-60.
151. Stangel M. Neuroprotection and neuroregeneration in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255 Suppl 6:77-81.
152. Ziemssen T. Modulating processes within the central nervous system is central to therapeutic control of multiple sclerosis. *J Neurol* 2005;252 Suppl 5:v38-v45.
153. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003208.
154. Martinelli BF, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002127.
155. Rice GP, Incorvaia B, Munari L, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002002.
156. Johnson 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;45:1268-76.
157. Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004678.

158. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001;57:731-3.
159. Meuth SG, Kleinschnitz C, Wiendl H. Recent clinical trials and future therapies. *J Neurol* 2008;255 Suppl 6:93-6.
160. DeAngelis T, Lublin F. Neurotherapeutics in multiple sclerosis: novel agents and emerging treatment strategies. *Mt Sinai J Med* 2008;75:157-67.
161. Gallo V, Armstrong RC. Myelin repair strategies: a cellular view. *Curr Opin Neurol* 2008;21:278-83.
162. Karussis D, Kassis I, Kurkalli BG, Slavin S. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2008;265:131-5.
163. Lee JC, Mayer-Proschel M, Rao MS. Gliogenesis in the central nervous system. *Glia* 2000;30:105-21.
164. Markovic-Plese S, Singh AK, Singh I. Therapeutic potential of statins in multiple sclerosis: immune modulation, neuroprotection and neurorepair. *Future Neurol* 2008;3:153.
165. Radtke C, Spies M, Sasaki M, et al. Demyelinating diseases and potential repair strategies. *Int J Dev Neurosci* 2007;25:149-53.
166. Silani V, Cova L. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: safety and ethics. *J Neurol Sci* 2008;265:116-21.
167. Copaxone (Glatiramer Acetate Injection) [Product Information] Kansas City, MO: Teva Neuroscience Inc. 2006.
Ref Type: Internet Communication
168. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:702-8.
169. Arnon R, Aharoni R. Neurogenesis and neuroprotection in the CNS--fundamental elements in the effect of Glatiramer acetate on treatment of autoimmune neurological disorders. *Mol Neurobiol* 2007;36:245-53.
170. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
171. Fiore APP, Fragoso YD. Tolerability, adverse events and compliance to glatiramer acetate in 28 patients with multiple sclerosis using the drug continuously for at least six months. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2005;63:738-40.
172. Drago F, Brusati C, Mancardi G, et al. Localized lipoatrophy after glatiramer acetate injection in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Dermatol* 1999;135:1277-8.
173. Avonex (Interferon beta-1a) IM injection [Product Information] Cambridge, MA: Biogen Idec Inc. 2006.
Ref Type: Internet Communication
174. Billiau A, Kieseier BC, Hartung HP. Biologic role of interferon beta in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251 Suppl 2:II10-II14.

175. Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002;59:802-8.
176. Biernacki K, Antel JP, Blain M, et al. Interferon beta promotes nerve growth factor secretion early in the course of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:563-8.
177. Kieseier BC, Hartung HP. Interferon-beta and neuroprotection in multiple sclerosis--facts, hopes and phantasies. *Exp Neurol* 2007;203:1-4.
178. Sattler MB, Demmer I, Williams SK, et al. Effects of interferon-beta-1a on neuronal survival under autoimmune inflammatory conditions. *Exp Neurol* 2006;201:172-81.
179. Rebif (Interferon Beta-1a) [Product Information] Rockland, MA: Serono, Inc. 2009. Ref Type: Internet Communication
180. Betaseron (Interferon Beta-1b) [Product Information] Montville, NJ: Berlex Laboratories, 2003. Ref Type: Internet Communication
181. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci* 2009;277:S37-41.
182. Pollmann W, Erasmus LP, Feneberg W, et al. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 2002;59:636-9.
183. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology* 2000;54:1145-55.
184. Maier K, Kuhnert AV, Taheri N, et al. Effects of glatiramer acetate and interferon-beta on neurodegeneration in a model of multiple sclerosis: a comparative study. *Am J Pathol* 2006;169:1353-64.
185. Diem R, Hobom M, Maier K, et al. Methylprednisolone increases neuronal apoptosis during autoimmune CNS inflammation by inhibition of an endogenous neuroprotective pathway. *J Neurosci* 2003;23:6993-7000.
186. Wang AG, Lin YC, Wang SJ, et al. Early relapse in multiple sclerosis-associated optic neuritis following the use of interferon beta-1a in Chinese patients. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:537-42.
187. Chen YM, Yang CC, Wang IH, et al. The effect of interferon beta-1a on optic neuritis relapse in patients with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:231-5.
188. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678-84.
189. O'Connor P, Kinkel RP, Kremenchutzky M. Efficacy of intramuscular interferon beta-1a in patients with clinically isolated syndrome: analysis of subgroups based on new risk criteria. *Mult Scler* 2009;15:728-34.
190. Soderstrom M. Multiple sclerosis: rationale for early treatment. *Neurol Sci* 2003;24 Suppl 5:S298-S300.
191. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:463-71.
192. Clerico M, Rivoiro C, Contessa G, et al. The therapy of multiple sclerosis with immunomodulating or immunosuppressive drug. A critical evaluation based upon evidence

- based parameters and published systematic reviews. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:878-85.
193. Frohman EM, Costello F, Stuve O, et al. Modeling axonal degeneration within the anterior visual system: implications for demonstrating neuroprotection in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:26-35.
 194. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
 195. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:2085-92.
 196. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
 197. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 126[7], 994-995. 2008. Ref Type: Online Source
 198. Choi SS, Zawadzki RJ, Keltner JL, Werner JS. Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2103-19.
 199. de SJ, Blanc F, Jeanjean L, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2008;65:920-3.
 200. Sergott RC. Optical coherence tomography: measuring in-vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:346-50.
 201. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilatation on glaucoma assessments using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1686-90.
 202. Monteiro ML, Leal BC, Moura FC, et al. 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 (Lond)* 2007;21:16-22.
 203. Lai E, Wollstein G, Price LL, et al. Optical coherence tomography disc assessment in optic nerves with peripapillary atrophy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:498-504.
 204. Barkana Y, Burgansky-Eliash Z, Gerber Y, et al. Inter-device variability of the Stratus optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;147:260-6.
 205. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
 206. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
 207. Agostoni E, Frigerio R, Protti A. Controversies in optic neuritis pain diagnosis. *Neurol Sci* 2005;26 Suppl 2:s75-s78.
 208. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-9.

209. Beck RW, Smith CH, Gal RL, et al. Neurologic impairment 10 years after optic neuritis. *Arch Neurol* 2004;61:1386-9.
210. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2008;126:994-5.
211. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. 2004. Ref Type: Internet Communication
212. Protti A, Spreafico C, Frigerio R, et al. Optic neuritis: diagnostic criteria application in clinical practice. *Neurol Sci* 2004;25 Suppl 3:S296-S297.
213. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
214. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 126[7], 994-995. 2008. Ref Type: Online Source
215. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilation on glaucoma assessments using Optical Coherence Tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1686-90.
216. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 126[7], 994-995. 2008. Ref Type: Online Source
217. Ebers GC, Hommes O, Hughes RAC, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
218. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Neurol* 2003;121:944-9.
219. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies—enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
220. Monteiro ML, Leal BC, Moura FC, et al. 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 (Lond)* 2007;21:16-22.
221. Kocer B, Engur S, Ak F, Yilmaz M. Serum vitamin B12, folate, and homocysteine levels and their association with clinical and electrophysiological parameters in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2009;16:399-403.
222. Hoffmann EM, Bowd C, Medeiros FA, et al. Agreement among 3 optical imaging methods for the assessment of optic disc topography. *Ophthalmology* 2005;112:2149-56.
223. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004;62:601-6.
224. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 1999;122 (Pt 12):2279-95.
225. Fiore AP, Fragoso YD. Tolerability, adverse events and compliance to glatiramer acetate in 28 patients with multiple sclerosis using the drug continuously for at least six months. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:738-40.

226. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Neurol* 2003;121:944-9.
227. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
228. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
229. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherent tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
230. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
231. Menon V, Mehrotra A, Saxena R, Jaffery NF. Comparative evaluation of megadose methylprednisolone with dexamethasone for treatment of primary typical optic neuritis. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:355-9.
232. Drago F, Brusati C, Mancardi G, et al. Localized lipoatrophy after glatiramer acetate injection in patients with remitting-relapsing multiple sclerosis. *Arch Dermatol* 1999;135:1277-8.
233. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
234. Drago F, Brusati C, Mancardi G, et al. Localized lipoatrophy after glatiramer acetate injection in patients with remitting-relapsing multiple sclerosis. *Arch Dermatol* 1999;135:1277-8.
235. McDonagh M, Dana T, Chan BKS, et al. Drug Class Review on Disease-modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University. Drug Class Reviews. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496445> 2007.
Ref Type: Online Source
236. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilation on glaucoma assessments using Optical Coherence Tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1686-90.
237. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
238. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
239. Fiore APP, Fragoso YD. Tolerability, adverse events and compliance to glatiramer acetate in 28 patients with multiple sclerosis using the drug continuously for at least six months. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2005;63:738-40.
240. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.

241. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
242. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
243. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
244. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
245. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
246. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
247. Ebers G, Lee D, Rice G, et al. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsingremitting MS: The OWIMS study. *Neurology* 1999;53:679-86.
248. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
249. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
250. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
251. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
252. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
253. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 126[7], 994-995. 2008. Ref Type: Online Source
254. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
255. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.

256. Drago F, Brusati C, Mancardi G, et al. Localized lipoatrophy after glatiramer acetate injection in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Dermatol* 1999;135:1277-8.
257. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
258. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
259. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
260. Menon V, Mehrotra A, Saxena R, Jaffery NF. Comparative evaluation of megadose methylprednisolone with dexamethasone for treatment of primary typical optic neuritis. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:355-9.
261. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
262. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
263. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilation on glaucoma assessments using Optical Coherence Tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1686-90.
264. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
265. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherent tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
266. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
267. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
268. The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. 1997. *Neurology* 2001;57:S36-S45.
269. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherent tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
270. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
271. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.

272. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
273. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
274. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
275. Menon V, Mehrotra A, Saxena R, Jaffery NF. Comparative evaluation of megadose methylprednisolone with dexamethasone for treatment of primary typical optic neuritis. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:355-9.
276. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
277. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherent tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
278. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
279. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
280. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
281. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
282. Menon V, Mehrotra A, Saxena R, Jaffery NF. Comparative evaluation of megadose methylprednisolone with dexamethasone for treatment of primary typical optic neuritis. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:355-9.
283. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
284. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
285. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
286. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.

287. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
288. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
289. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
290. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilation on glaucoma assessments using Optical Coherence Tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1686-90.
291. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
292. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
293. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
294. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
295. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
296. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 126[7], 994-995. 2008. Ref Type: Online Source
297. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
298. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
299. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
300. Panitch H, Goodin D, Francis G, et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci* 2005;239:67-74.
301. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilation on glaucoma assessments using Optical Coherence Tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1686-90.
302. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilation on glaucoma assessments using Optical Coherence Tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1686-90.

303. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
304. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
305. Budenz DL, Chang RT, Huang X, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2440-3.
306. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
307. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
308. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
309. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
310. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
311. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
312. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
313. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
314. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
315. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
316. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
317. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilation on glaucoma assessments using Optical Coherence Tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1686-90.

318. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
319. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
320. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
321. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherent tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-22.
322. Chan YM, Yu QC, LeBlanc-Straceski J, et al. Mutations in the non-helical linker segment L1-2 of keratin 5 in patients with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 4):765-74.
323. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
324. Dakubo GD, Beug ST, Mazerolle CJ, et al. Control of glial precursor cell development in the mouse optic nerve by sonic hedgehog from retinal ganglion cells. *Brain Res* 2008;1228:27-42.
325. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology* 2008;31:1-9.
326. Ingram G, Colley E, Ben-Shlomo Y, et al. Validity of patient-derived disability and clinical data in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:472-9.
327. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005;64:1144-51.
328. Albrecht H, Wotzel C, Erasmus LP, et al. Day-to-day variability of maximum walking distance in MS patients can mislead to relevant changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS): average walking speed is a more constant parameter. *Mult Scler* 2001;7:105-9.
329. Hobart J, Kalkers N, Barkhof F, et al. Outcome measures for multiple sclerosis clinical trials: relative measurement precision of the Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2004;10:41-6.
330. Hoogervorst EL, Kalkers NF, van Winsen LML, et al. Differential treatment effect on measures of neurologic exam, functional impairment and patient self-report in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001;7:335-9.
331. Ravnborg M, Blinkenberg M, Sellebjerg F, et al. Responsiveness of the Multiple Sclerosis Impairment Scale in comparison with the Expanded Disability Status Scale. *Mult Scler* 2005;11:81-4.
332. van Winsen LM, Kragt JJ, Hoogervorst EL, et al. Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Mult Scler* 2010;16:604-10.
333. Pozzilli C, Prosperini L. Clinical markers of therapeutic response to disease modifying drugs. *Neurol Sci* 2008;29 Suppl 2:S211-S213.

334. Bejaoui K, Rolak LA. What is the risk of permanent disability from a multiple sclerosis relapse? *Neurology* 2010;74:900-2.
335. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-32.
336. Hirst C, Ingram G, Pearson O, et al. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:280-7.
337. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122 (Pt 5):871-82.
338. Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 2010;74 Suppl 3:S8-15.
339. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;218:3-7.
340. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler* 2002;8:359-65.
341. Dichtl A, Jonas JB, Naumann GO. Retinal nerve fiber layer thickness in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;37:474-9.
342. Guedes V, Schuman 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.
343. Chen HY, Huang ML. Discrimination between normal and glaucomatous eyes using Stratus optical coherence tomography in Taiwan Chinese subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;43:894-902.
344. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139:44-55.
345. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:595-605.
346. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006;66:172-7.
347. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *J Neurol* 2009;256:374-81.
348. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:2004-15.
349. Outteryck O, Zephir H, Defoort S, et al. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss. *Arch Neurol* 2009;66:1373-7.
350. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, et al. A preliminary longitudinal study of the retinal nerve fiber layer in progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2010;257:1083-91.
351. Long-term brain magnetic resonance imaging changes after optic neuritis in patients without clinically definite multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:1538-41.

352. Sanders S, Del MC, Purdy S, et al. Evidence in practice--number 8. What is the prognosis of optic neuritis? How often does it lead to multiple sclerosis? *Br J Gen Pract* 2005;55:972-3.
353. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281-8.
354. Harwerth RS, Wheat JL. Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:305-14.
355. Harwerth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4437-43.
356. Proceedings of a meeting to discuss neurodegeneration, neuroprotection and repair, and the interrelated issues of glial cells and myelin in multiple sclerosis. May 24, 2006. Geneva, Switzerland. *Neurology* 2007;68:S2-96.
357. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114:1046-52.
358. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-11.
359. La ML, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004678.
360. Haas J, Firzloff M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). *Eur J Neurol* 2005;12:425-31.
361. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006;129:584-94.
362. Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, et al. Interferon beta-1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology* 2011;76:1222-8.
363. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903-14.
364. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009;72:1976-83.
365. Panitch H, Goodin D, Francis G, et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci* 2005;239:67-74.
366. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, et al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:67-77.
367. McDonagh M, Dana T, Chan BKS, et al. Drug Class Review on Disease-modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University. Drug Class Reviews. 2007. Ref Type: Internet Communication

368. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006;113:283-7.
369. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:1056-60.
370. Niklas A, Sebraoui H, Hess E, et al. Outcome measures for trials of remyelinating agents in multiple sclerosis: retrospective longitudinal analysis of visual evoked potential latency. *Mult Scler* 2009;15:68-74.
371. Grover LK, Hood DC, Ghadiali Q, et al. A comparison of multifocal and conventional visual evoked potential techniques in patients with optic neuritis/multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol* 2008;117:121-8.
372. Chauhan BC, Blanchard JW, Hamilton DC, LeBlanc RP. Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:775-82.
373. Chauhan BC, McCormick TA, Nicoleta MT, LeBlanc RP. Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1492-9.
374. Patterson AJ, Garway-Heath DF, Strouthidis NG, Crabb DP. A new statistical approach for quantifying change in series of retinal and optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1659-67.
375. Bryant J, Clegg A, Milne R. Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:574-9.
376. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler* 1995;1:118-35.
377. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
378. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-8.
379. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-82.
380. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606-16.
381. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;122 (Pt 4):625-39.
382. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;122 (Pt 4):641-7.

383. Gonsette RE, Sindic C, D'hooghe MB, et al. Boosting endogenous neuroprotection in multiple sclerosis: the ASSociation of Inosine and Interferon beta in relapsing- remitting Multiple Sclerosis (ASIIIMS) trial. *Mult Scler* 2010;16:455-62.
384. Ravnborg M, Sorensen PS, Andersson M, et al. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2010;9:672-80.
385. Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:519-29.
386. Vedula SS, Brodney-Folse S, Gal RL, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001430.
387. Volpe NJ. The optic neuritis treatment trial: a definitive answer and profound impact with unexpected results. *Arch Ophthalmol* 2008;126:996-9.
388. Menon V, Mehrotra A, Saxena R, Jaffery NF. Comparative evaluation of megadose methylprednisolone with dexamethasone for treatment of primary typical optic neuritis. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:355-9.
389. Volpe NJ. The Optic Neuritis Treatment Trial: a definitive answer and profound impact with unexpected results. *Arch Ophthalmol* 2008;126:996-9.
390. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Neurol* 2003;121:944-9.
391. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 126[7], 994-995. 2008. Ref Type: Online Source
392. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 126[7], 994-995. 2008. Ref Type: Online Source
393. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, et al. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternateday administration. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:11-5.
394. Chan YM, Brown S, Lu Q. International workshop: glycosylation defects in muscular dystrophies--enhancing glycosylation to fight muscle diseases, 15-16 May, 2008, Charlotte, USA. *Neuromuscul Disord* 2008;18:1002-4.
395. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
396. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Fellow eye changes in optic neuritis correlate with the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:928-32.
397. Mehta KR, Chan YM, Lee MX, et al. Mutagenesis of tGCN5 core region reveals two critical surface residues F90 and R140. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400:363-8.
398. Kurtzke. Expanded Disability Status Scale (EDSS). 2008. Ref Type: Internet Communication.

399. Garcia-Martin E, Pueyo V, Almarcegui C, Martin J, Ara JR, Sancho E, Pablo LE, Dolz I, Fernandez J. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:1577-82. Epub 2011 Jul 23.
400. Garcia-Martin E, Pueyo V, Ara JR, Almarcegui C, Martin J, Pablo L, Dolz I, Sancho E, Fernandez FJ. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2011;17:830-7. Epub 2011 Feb 7.
401. Fjeldstad C, Bembem M, Pardo G. Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *J Clin Neurosci.* 2011; 18:1469-72.