

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRAN”

**GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA

PRESENTA

Dr. FERNANDO DANIEL FLORES SILVA

PROFESOR TITULAR

Dr. GUILLERMO SALVADOR GARCIA RAMOS

ASESORES DE TESIS:

Dr. HORACIO SENTIES MADRID

Dr. HECTOR MANUEL BARRAGAN CAMPOS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis F. Uscanga Dominguez

Director de Enseñanza

Dr. Guillermo Salvador Garcia Ramos

Profesor Titular del Curso en Neurología

Dr. Horacio Senties Madrid

Asesor de Tesis

Dr. Hector Manuel Barragan Campos

Asesor de Tesis

A Dios por todo

A mis padres en general por darme la vida

A mi mamá en particular, es el mejor ejemplo de vida que tengo

**A Bany que es quien y el porque me siento vivo, gracias por tu paciencia y
comprensión. Te amo**

**A mis hermanos Luis, Ariel y Alejandro no imagino haberlo logrado sin su
influencia**

**Al Dr. Guillermo Garcia Ramos me ha enseñando mucho más que neurología y
es para mí mucho más que un maestro**

**Al Dr. Dávila, Dr. Cantú, Dr. Vega, Dra. Reyes, Dr. Senties, Dr. Estañol, Dr.
Barragan, Dra Gonzalez, todas sus enseñanzas son invaluables**

**A Ivan, Jazmin, Bernardo, Fidel, Hector, Carlos C, Francisco, Humberto,
Josefina, Israel, Sergio, Federico, Victor, Manuel, Carlos R, Zaira y Vicente. De
todos he aprendido algo y a todos admiro y respeto.**

A Lidia, Sandra, Marce, Luz, Conny, Lydia hicieron nuestra vida mas sencilla

Ὁ βίος βραχύς, ἡ δὲ τέχνη μακρὴ, ὁ δὲ καιρὸς ὀξύς, ἡ δὲ πείρα σφαλερή, ἡ δὲ κρίσις χαλεπή

*Vita brevis, ars longa, occasio praeceps, experimentum periculosum,
iudicium difficile*

*"La vida es breve; el arte es largo; la ocasión, fugaz; la experiencia,
confusa; el juicio, difícil."*

Hipócrates (Aforismos, I, 1)

INDICE

Resumen	7
Introducción.....	8
Definición Esclerosis múltiple.....	8
Epidemiología.....	8
Patogenesis y Neuropatología.....	9
La esclerosis múltiple como entidad clínica.....	12
Formas clínicas y evolución de la enfermedad	14
Diagnóstico.....	16
Síndrome clínico aislado y tratamiento.....	17
Tomografía optica de coherencia	18
Estudios OCT y EM.....	21
Planteamiento del problema.....	22
Objetivos.....	23
Hipotesis.....	23
Material y métodos.....	24
Resultados.....	28
Discusión.....	37
Conclusiones.....	38
Referencias.....	39

RESUMEN

Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple.

Introducción. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). Existen 2 patrones de distrofia de oligodendrocitos sin evidencia inflamatoria que apoyan teorías de neurodegeneración. La retina contiene neuronas sin mielina, esto favorece el estudio de axones aislados. La tomografía óptica de coherencia del nervio óptico (OCT) es un método no invasivo que crea una imagen transversal de el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL). Estudios recientes apoyan este método como posible estudio diagnóstico y de seguimiento en EM

Objetivo. Describir los hallazgos de grosor de RNFL en pacientes con EM

Material y Métodos. Se realizó OCT a 19 pacientes con EM definida por criterios de Mc Donald entre 18 y 50 años, y en 40 controles sanos, analizando RNFL por cuadrantes: superior, inferior, temporal y nasal. En ambos se determinó agudeza visual (AV), % de sensibilidad al contraste (SC), colorimetría por cartas de Ishihara (Ish). Se determinó escala de discapacidad (EDSS) y uso de terapia modificadora de enfermedad (TME). Se utilizó en el análisis Software SPSS y STATA, obteniendo χ^2 y prueba exacta de Fisher considerándose significativo una $p < 0.05$.

Resultados. No hubo diferencia en edad ni género. La latencia del diagnóstico de EM al estudio de OCT fue de 5.07 ± 3.66 años, la EDSS fue de 1.84 ± 1.74 . El 52.6% de los pacientes con EM (10) utilizan TME.

Al menos 2 cuadrantes de cada ojo en EM estuvieron más afectados que en los controles. Ojo derecho (OD) (RNFL inferior EM $122.42 \pm 22.65 \mu\text{m}$ vs $138.22 \pm 15.03 \mu\text{m}$; $p < 0.002$, RNFL temporal EM $59.79 \pm 16.76 \mu\text{m}$ vs $73.95 \pm 11.91 \mu\text{m}$; $p < 0.001$). Ojo izquierdo (OI) (RNFL superior EM $127 \pm 20.33 \mu\text{m}$ vs $136.65 \pm 15.09 \mu\text{m}$; $p < 0.045$, RNFL inferior EM $120.26 \pm 20.33 \mu\text{m}$ vs $134.25 \pm 13.70 \mu\text{m}$; $p < 0.003$, RNFL temporal EM $61.84 \pm 18.43 \mu\text{m}$ vs $72.10 \pm 14.50 \mu\text{m}$; $p < 0.024$).

La SC fue peor en EM OD ($15.53\% \pm 9.98$ vs $5.88\% \pm 2.23$; $p < 0.0001$) OI ($20.26\% \pm 18.96$ vs $5.88\% \pm 1.92$; $p < 0.0001$).

La AV estratificada fue menor en EM (OD; $p < 0.036$, OI $p < 0.0001$), y la colorimetría alterada en EM ($p < 0.0001$).

Conclusiones. EL grosor de RNFL es menor en pacientes con EM, el cuadrante más afectado fue el temporal seguido del inferior, esto tiene correlación clínica con la peor AV, SC y trastorno en cartas de Ish.

La OCT del nervio óptico es un estudio promisorio en el estudio de pérdida axonal en EM. El diseño del estudio no permite establecer diferencias respecto a la historia de neuritis óptica.

GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

INTRODUCCION

Definición Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por una ruptura de la barrera hemato-encefálica, daño a la mielina y pérdida axonal.¹

Epidemiología EM

La EM afecta predominantemente a adultos jóvenes de entre 20 y 40 años y es poco frecuente su presentación en menores de 10 años y mayores de 50. Es la primera causa de discapacidad en adultos jóvenes. La proporción mujer:hombre es de 2-3:1.²

La prevalencia de la EM varía alrededor del mundo, siendo superior en el norte de Europa, Sur de Australia, siendo su prevalencia 80-150/100,000 habitantes. La prevalencia en México es menor a 30 por 100/000 habitantes, mientras que en Asia la prevalencia es menor a 10/100,000 mientras que en el continente africano se estima sea aún menor.¹

Es evidente respecto a la incidencia y prevalencia mundial que existe un factor ambiental involucrado. La explicación de estos factores involucrados ambientales se han demostrado por un gradiente norte sur demostrado en estudios epidemiológicos en donde aparentemente se encuentra un factor de riesgo que se obtiene en la adolescencia y posiblemente hasta los 20 años, que es determinado por la migración; además de la latitud es probable que existan factores relacionados a la exposición a luz solar, exposición a radiación ultravioleta que condiciones deficiencias de vitamina D.³

El factor predisponente mejor identificado es el genético, estudios de poblaciones de gemelos idénticos han demostrado una concordancia del 20-30%, siendo para hermanos en general entre 2-5%, y entre padres-hijos del 2-4%. Pese a ello la presencia de un familiar en primer grado afectado por la enfermedad incrementa el riesgo de 20-40 veces más que en la población general. Esta evidencia esta apoyada por la asociación bien demostrada a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, alelos HLA-DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602, en el cromosoma 6p21, dichos alelos podrian tener un antígeno cruzado contra la proteína básica de mielina, una proteína llamada péptido 85-99 que es 1.5-2.5 veces mas frecuente en mujeres.³

Existen asimismo diversas infecciones que se cree tienen un papel en el desarrollo de EM como causa o disparador de el proceso de autoinmunidad, de estas al momento la más estudiada en la infección por virus Epstein-Barr. (EBV), otros agentes propuestos han sido, citomegalovirus, papovavirus, sarampión, herpes virus y varicela.⁴

PATOGENESIS Y NEUROLOGIA

Hipotesis Autoinmune

El pensamiento prevalente en la actualidad es que la EM se manifiesta después de ciertas exposiciones ambientales (como una infección viral), que es un disparador de un trastorno de la regulación inmune en huéspedes genéticamente susceptibles.⁵

Para que una enfermedad tenga una etiología claramente autoinmune debe cumplir 4 requisitos: 1) La presencia de mediadores inmunes en los sitios patológicos de los individuos con la enfermedad, 2) La ausencia de dichos mediadores en las personas o tejidos sin la enfermedad, 3) La habilidad de dichos mediadores inmunes de transmitir de reproducir la enfermedad transitoriamente en un individuo sano (como en modelos de miastenia gravis) y 4) La demostración de que la remoción de dichos mediadores tiene efectos terapéuticos.⁴

De los puntos anteriores solamente esta bien establecido el 1 en la EM. La naturaleza de las lesiones patológicas en EM involucra desmielinización inflamatoria con respeto relativo de los axones. La descripción clásica de la lesión en EM activa incluye desmielinización focal asociada a un infiltrado de macrófagos, con astrocitos reactivos e inflamación perivascular con preservación de axones en relación a las lesiones isquémicas. Las lesiones tempranas en EM contienen macrófagos productos de degradación de la mielina que son reactivos para la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG) y glicoproteína asociada a mielina (MAG) que desaparecen en días, mientras que la proteína básica de mielina (PBM) y la proteína proteolipídica (PLP) persisten en los macrófagos en las lesiones tardías por 1 a 2 semanas más, las zonas inactivas no contienen proteínas derivadas de mielina aunque pueden persistir la presencia de macrófagos PAS+.^{4,6}

Sin embargo en los modelos experimentales de EM, no se ha podido reproducir la enfermedad por transferencia pasiva.

Las lesiones en EM se sabe son producidas en lo general por líneas de células T autoreactivas a las proteínas de la mielina y a varios epitopes de las proteínas. Estas células T autorreactivas a la mielina producen citocinas Th1 que son responsables del inicio de inflamación en el SNC. Las tinciones de inmunohistoquímica han demostrado sin embargo, que el infiltrado de células T son predominantemente CD8+. De esto se postula que una pequeña población de células Th1 autorreactivas podrían iniciar el fenómeno inflamatorio, y las células T CD8+ son efectoras del daño tisular. Los axones desmielinizados por otro lado expresan predominantemente moléculas MHC Clase I que sería un blanco para células T CD8+.^{4,6}

La presencia de IgG oligoclonal en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y la expansión clonal de células B intratecal, sugiere que existe una respuesta humoral que esta destinado hacia antígenos delimitados, sin poder delucidar si esta es causa o resulta en la inflamación a SNC.^{4,6}

Hipótesis de Neurodegeneración

La pérdida neuronal se ha reportado muy temprano en casos de EM y las técnicas avanzadas de resonancia magnética (IRM) han evidenciado la atrofia cerebral, en las formas primariamente progresivas de EM (EMPP), la pérdida axonal y oligodendrogial es profunda y la remielinización raramente ocurre, al tiempo que la

actividad inflamatoria es escasa. El interferon β . (IFN β) suprime las recaídas e inflamación en las formas brote-remisión (EMRR) y secundariamente progresivas de EM (EMSP), sin embargo, su protección sobre evolución hacia discapacidad y atrofia cerebral es mas bien modesta. Los patrones neuropatológicos descritos en EM hasta el momento son:⁷

I.- (15%) Desmielinización asociada a macrófagos y células T. Los productos tóxicos de los macrófagos como el factor de necrosis tumoral y el óxido nítrico median el daño a la mielina.

II.- (58%) Desmielinización asociada a anticuerpos/complemento. Cooperación para el daño a mielina entre células T y anticuerpos antiMOG. Este tipo de lesión sugiere la participación de anticuerpos y complemento aunque no esta del todo probado.

III.- (26%) Proceso patológico del cuerpo del oligodendrocito. Las proteínas MAG y 2-3 nucleotico cíclico 3 fosfodiesterasa (CNPasa) están situados en la region periaxonal del oligodendrocito, la pérdida preferencial de estas precede a la de la PBM y PLP, como consecuencia hay una oligodendrogliopatía que inicia de distal a proximal (apoptosis del oligodendrocito). Este patrón es más frecuente en modelos tóxico e infecciosos de desmielinización, asi como en algunas biopsias de lesiones tempranas en EM.

IV.- (1%) Oligodendrogliopatía primaria en la sustancia blanca alrededor de la placa de desmielinización.

Esta heterogeneidad patológica es dependiente de la etapa de enfermedad? Algunos estudios han encontrado apoptosis de oligodendrocitos en ausencia de inflamación en pacientes pediátricos que fallecieron 9 meses después del inicio de la enfermedad. La base de la apoptosis no ha podido ser dilucidada pero sugiere una lesión primaria celular.

La degeneración Axonal⁴⁻⁷

El daño y pérdida axonal ocurre en EM y parece tener correlación con la discapacidad, con los hoyos negros observados en IRM, y la reducción de N-Acetilaspártato (Naa) en la espectroscopía. Las causas y patogénesis de esta pérdida axonal no esta bien delucidada y es posible que el daño sea dependiente del tipo de presentación de EM, de la fase de la enfermedad, de la localización del daño y del estado de actividad desmielinizante.

La lesión axonal aguda puede ser detectada por la acumulación del precursor proteico amiloide (PPA) cuando los axones han sido fisicamente seccionados o el flujo axonal se ha interrumpido, esto provee de una oportunidad para el estudio del daño axonal en la fase inflamatoria de la EM. Durante esta fase existe daño axonal por accion de proteasas, citocina, exitotoxinas, y radicales libres. La asociación entre el número de células CD8+ y la extensión del daño axonal sugiere un involucro de citotoxicidad mediada por células T, posiblemente mediada por la liberación de perforinas y/o durante la inflamación resultante de estres oxidativo.

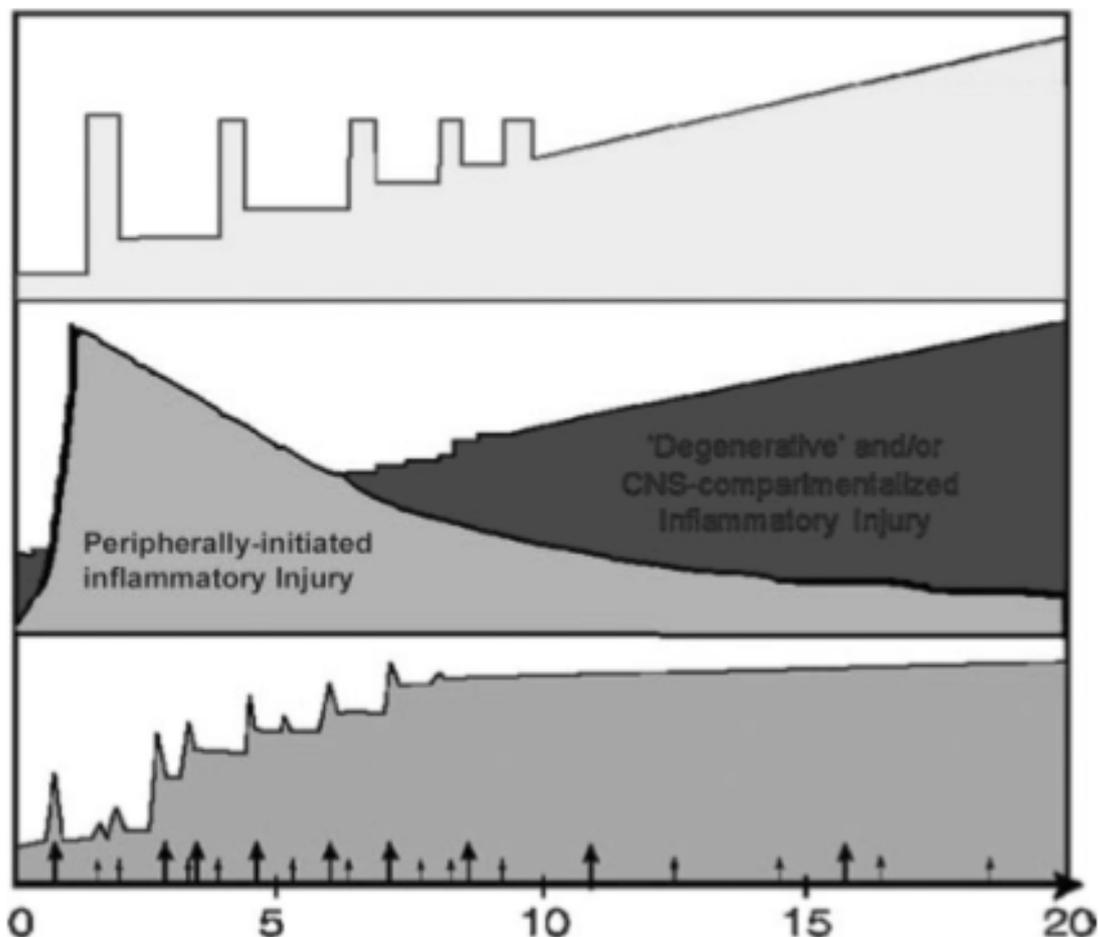
La magnitud de la perdida axonal en las lesiones crónicas sin involucro de fase inflamatoria sugiere la progresión independiente de esta comprobada por estudios de IRM con progresión de enfermedad sin evidencia inflamatoria. Lo que en parte explica el pobre beneficio de la terapia inmunomoduladora y antiinflamatoria en esta etapa.

En las lesiones crónicas de EM la pérdida axonal es variable, tracto específica, tamaño específica. La densidad del axon disminuye de 20-80% y se puede encontrar en la placa, en la sustancia blanca periplaca y en la sustancia blanca de apariencia normal lejana a la placa. Las causas de esta degeneración axonal en lesiones crónicas de EM no es clara y se han propuesto como determinantes de la misma: proteasas como desmielinización repetida en placas remielinizadas; las citocinas como pérdida de soporte trófico; las exitotoxinas como daño directo a axones desmielinizados; los radicales libre por degeneración walleriana; el exceso de oxido nítrico por reducción de la actividad mitocondrial.

Historia Natural

La historia natural de la EM como se corrobora en estudios epidemiológicos y traduciendo de las teorías inflamatorias y de neurodegeneración incluyen una etapa inicial intensamente inflamatoria caracterizada por recaídas frecuentes y recuperación casi completa, y posteriormente se encuentra una fase de pérdida axonal que clínicamente corresponde a la progresión secundaria con ausencia de brote clínico a esta se ha llamado fase neurodegenerativa o inflamatoria compartimentalizada. (Figura 1)⁸

Figura 1. Historia Natural de la Esclerosis Múltiple



La Esclerosis Múltiple como entidad clínica

Alteraciones Cognoscitivas

Poco atendidas en la clínicas pero de gran prevalencia en la enfermedad, se dan en al menos el 34-65% de los pacientes con EM. Las afectaciones primordiales son en abstracción, memoria reciente, atención y procesamiento de la información. Los trastornos afectivos son frecuentes y pueden presentarse en 2/3 de los pacientes como depresión. Esta afectación de funciones corticales no va de la mano con la presencia de crisis epilépticas que solo se encuentra en 3% de los pacientes habitualmente como crisis parciales complejas.⁹

Alteración de nervios craneales

Neuritis Óptica

La neuritis óptica (NO) es un término dado a la inflamación del nervio óptico, cuando esta se asocia a edema de la papila se le denomina papilitis o neuritis óptica anterior, cuando la apariencia de la papila es normal se refiere como NO retrobulbar.¹⁰ La mayoría de los pacientes que desarrollan NO se encuentran entre 14 y 50 años y la prevalencia de esta enfermedad se estima en 5.1 por 100,000 habitantes, con una proporción mujer:hombre de 3:1.¹¹

Con mucho la historia de NO idiopática establece hoy en día un factor de riesgo para el desarrollo a futuro de esclerosis múltiple (EM), tal como se ha dado a conocer por el grupo de estudio en neuritis óptica y el informe a seguimiento de 15 años Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) en donde se establece un riesgo de desarrollo de EM a 15 años global del 50%, siendo del 25% para el grupo con imagen de resonancia magnética (IRM) normal, y del 72% para el grupo con IRM anormal.¹²⁻¹³

La NO es el evento clínico más común en EM, típicamente es unilateral en 90-95% de los casos de evolución subaguda, las características propias de la NO son el dolor a la movilización ocular, la discromatopsia temprana, la pérdida de agudeza visual (AV) iniciando como un escotoma cecocentral y presencia de defecto pupilar aferente y fenómeno de Uhthoff a la exploración física. El 90% de los pacientes recuperan visión normal incluso sin Tx a los 2-6 meses posteriores. Existe en 15% de recurrencia a 6 meses. Cuando existe afectación bilateral, que es poco común, esta es secuencial y con mayor afectación de un ojo.¹⁴⁻¹⁵

Músculos extraoculares

Los músculos extraoculares son raramente afectados, en sus componentes nucleares; es frecuente encontrar nistagmo como nistagmo pendular adquirido u oscilopsia.

La diplopia es un hallazgo frecuente habitualmente por afectación de la mirada horizontal por compromiso del fascículo longitudinal medial ocasionando oftalmoplejia internuclear. Asimismo la afectación de vías cerebelosas ocasiona trastorno de movimientos sacádicos.⁹

Resto de Nervios Craneales

Puede existir neuralgia del trigémino, paresia facial como manifestación motora y sus secuelas como miokimias faciales, espasmo hemifacial. Se encuentra vértigo en algún momento de la evolución en 30-50% de los pacientes con trastornos de audición y en fases tardías aparece un síndrome pseudobulbar con consecuente afectación de articulación del lenguaje, deglución.

Manifestaciones Sensitivas

El 90% de los pacientes tiene trastornos sensitivos por la afectación medular predominante de región posterolateral que afecta cordones posteriores con lo cual existe alteraciones de sensibilidad profunda como es vibración y propiocepción dando clínicamente ataxia sensitiva o mano torpe, de hecho la afectación de nervio periférico en exploración hacen dudar del diagnóstico de EM.

Manifestaciones Motoras

Se da por afectación de vía piramidal en cualquier parte de su trayecto predominantemente sustancia blanca subcortical, centro semioval, brazo posterior de cápsula interna, tallo cerebral y columnas laterales de médula espinal, sus manifestaciones clínicas las determina la afectación de neurona motora superior por debilidad, espasticidad, hiperreflexia, signo de babinski y clonus, con pérdida de reflejos superficiales, que dependerán en su localización del segmento afectado. 70-80% de los pacientes en su evolución tendrán manifestaciones motoras

Manifestaciones Cerebelosas

Según el sitio afectado puede haber, nistagmo, ataxia troncal, hipotonia, dismetria, disdiadococinesia, ataxia de la marcha, disartria, habla escándida y temblor cerebeloso.

Manifestaciones autonómicas

Incluyen urgencia urinaria por pérdida de la inhibición del detrusor lo que refleja una lesión suprasegmentaria con involucre sacro; existe también incontinencia, retención urinaria y constipación. La disfunción sexual es prevalente hasta en 50% de los pacientes.

Otros síntomas

La fatiga es considerada uno de los síntomas más discapacitantes por muchos pacientes con EM. Está relacionada a otras manifestaciones como depresión o falta de sueño. Es un síntoma predominante en 84% de los pacientes.

Los fenómenos paroxísticos incluyen la neuralgia trigeminal, y el fenómeno de Lhermitte.

Formas clínicas y evolución de la enfermedad

Las formas clínicas se ejemplifican en la figura 2.

La tasa de recaídas durante los primeros 5 años sin tratamiento es de 1 por año, y disminuye con el tiempo. El 50% de los pacientes con forma de EMRR entraran a progresión secundaria en los siguientes 10 años. La mediana de tiempo para alcanzar una escala de discapacidad (EDSS) de 6 es de 15 años. La mediana de tiempo para alcanzar un EDSS de 8 es de 40 años. 30-40% de los pacientes tendrán una EM benigna es decir EDSS menor a 3 a los 10 años. El diagnóstico de EM tiene poco efecto sobre la esperanza de vida con una reducción solo del 25% a los 25 años de diagnóstico.

La etapificación clínica puede realizarse mediante la escala de discapacidad extendida de Kurtzke (Tabla 1)¹⁶

Figura 2. Formas clínicas de la Esclerosis Múltiple¹⁷

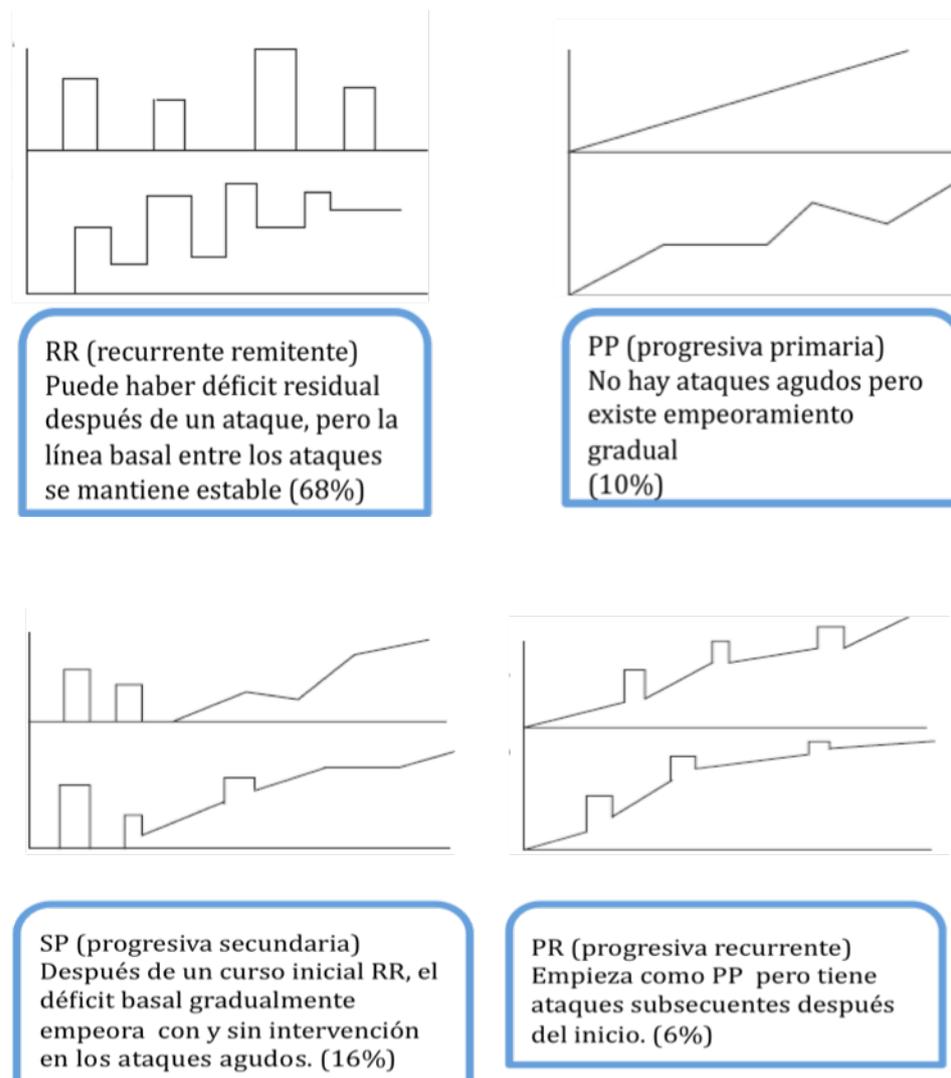


Tabla 1 Escala de Discapacidad (EDSS)

0.0	Exploración neurológica normal (0 en todas escalas funcionales EF)
1.0	Sin discapacidad, signos mínimos en 1 EF (grado 1)
1.5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de 1 EF (más de 1 EF grado 1)
2.0	Discapacidad mínima en 1 EF (una EF grado 2, otros 0 o 1)
2.5	Discapacidad mínima en 2 EF (2 EF grado 2, otros 1 o 0)
3.0	Discapacidad moderada en 1 EF (una EF grado 3,, otros 0 o 1) o discapacidad leve en 3 o 4 EF (3 o 4 EF grado 2, otros 0 o 1) completamente ambulatorio
3.5	Completamente ambulatorio pero con discapacidad moderada en 1 EF (una EF grado 3) y uno o dos EF grado 2, o dos EF grado 3, o 5 EF grado 2 (otros 0 o 1)
4.0	Ambulatorio capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros
4.5	Ambulatorio capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 300 metros
5.0	Ambulatorio capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 200 metros
5.5	Ambulatorio capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 100 metros
6.0	Necesidad de apoyo unilateral de forma constante o intermitente para caminar 100 metros con o sin descanso
6.5	Necesidad de apoyo bilateral para caminar 20 m sin descanso
7.0	Incapacidad de caminar más de 5 m aún con ayuda, esencialmente restringido a silla de ruedas, se autopropulsa y traslada solo
7.5	Puede dar solamente unos pasos, restringido a silla de ruedas. Precisa ayuda para desplazarse
8.0	Restringido a cama o silla de ruedas. Levantado la mayor parte del día, retiene funciones de autocuidado, mantiene uso efectivo de miembros superiores
8.5	Restringido a cama la mayor parte del día, mantiene parcialmente el uso de miembros superiores, retiene algunas funciones de autocuidado
9.0	En cama, puede comunicarse y comer
9.5	En cama, incapaz de comunicarse y comer
10	Fallecimiento debido a EM

Diagnóstico de la enfermedad

El diagnóstico de EM se basa en criterios clínicos, criterios de resonancia magnética y paraclínicos que incluyen potenciales evocados y determinación de bandas oligoclonales. Tabla 2 y figura 3.

Tabla 2. Criterios de McDonald revisados 2005 para diagnóstico de EM

Clinica (ataques)	Lesiones objetivas	Requerimientos adicionales para hacer el diagnóstico
2 o más	2 o más	Ninguno
2 o más	1	•Diseminación en el espacio por IRM ó LCR positivo y 2 o más lesiones en IRM compatibles con EM ó un nuevo ataque clínico que involucre un sitio diferente
1	2 o más	•Diseminación en tiempo por IRM ó segundo ataque clínico
1 monosintomático	1	•Diseminación en espacio por IRM ó LCR positivo y 2 o más lesiones en IRM compatibles con EM Y •Diseminación en tiempo por IRM ó segundo ataque clínico
0 (progresión desde el comienzo)	1	•LCR positivo (bandas oligoclonales o aumento índice IgG) Y •Diseminación en espacio por IRM evidencia de 9 o mas lesiones cerebrales en T2 Ó 2 o mas lesiones espinales ó 4-8 cerebrales y una lesión espinal Ó PEV positivos con 4-8 lesiones cerebrales Ó PEV positivos con menos de 4 lesiones cerebrales y una lesión espinal Y •Diseminación en tiempo por IRM ó progresión continua por 1 año

Figura 3. Criterios de IRM para diseminación en tiempo y progresión en espacio¹⁸

Diseminación en espacio IRM

3 de 4 de los siguientes:

- Al menos 1 lesión que refuerza con Gadolinio ó 9 lesiones hiperintensas en T2
 - Al menos 1 lesión infratentorial
 - Al menos 1 lesión yuxtacortical
 - Al menos 3 lesiones periventriculares
- ◊Una lesión espinal puede sustituir cualquier lesión cerebral, si hay anomalías de Ig en LCR los criterios de IRM se reducen a solo 2 lesiones en T2

Diseminación en tiempo IRM

- Lesión que refuerza con gadolinio demostrado por estudio al menos 3 meses después del inicio de el ataque en un sitio diferente al ataque
- Ó
- En ausencia de lesiones que refuerzan con gadolinio en el estudio de 3 meses, seguimiento por otros 3 meses y aparición de lesión que refuerza con gadolinio o una nueva lesión en T2

Concepto de Síndrome clínico aislado (CIS)

El CIS se refiere al primer evento neurológico agudo o subagudo bien definido, consistente con desmielinización (neuritis óptica, síndrome medular, de tallo o cerebelo), en donde las pruebas paraclínicas son insuficientes para sustener EM definida. Se sabe sin embargo que varios de ellos como se comentó para el caso de neuritis óptica confieren un riesgo elevado para el desarrollo a futuro de EM definida.

En relación a ello se han realizado varios estudios encaminados a la prevención de desarrollo EM definida, que incluyen estudios CHAMPS¹⁹ donde el riesgo de EM después de CIS a 3 años fué de 35% para el grupo tratado con Interferon B1a (IFNB1a) vs 50% para el grupo placebo, su seguimiento el estudio CHAMPIONS²⁰ mostró que estos efectos se mantienen hasta por 5 años. En el estudio ETOMS²¹ el desarrollo de EM en el grupo con IFN fué de 34% comparado con 45% del grupo placebo además de una proporción significativamente menor de lesiones nuevas de IRM en T2 en el grupo de tratamiento. En el estudio BENEFIT²² el desarrollo de EM fué de 28% con el grupo con IFNB1b comparado con 45% del grupo placebo.

Tratamiento para Esclerosis Múltiple

Solo se mencionaran los fármacos aprobados por la Federal Drug Administration (FDA) para el tratamiento modificador de enfermedad (FME) en esclerosis múltiple.²³ (tabla 3)

Tabla 3. Agentes modificadores de enfermedad en esclerosis múltiple

Agente	Indicación	Dosis/Vía	Frecuencia	Control lab
GA (Copaxone)	EMRR	20 mg SC	diario	Ninguno
Interferon beta-1 a (Avonex)	EMRR CIS c/IRM compatible	30 µg IM	semanal	PFH, BH: basal-1m-3m-6m, periódicos Prueba de embarazo Pruebas de Fx tiroidea
Interferon beta-1 a (Rebif)	EMRR	22 µg o 44 µg SC	Tres veces por semana	PFH, BH: basal-1m-3m-6m, periódicos Prueba de embarazo Pruebas de Fx tiroidea
Interferon beta-1b (Betaseron)	EMRR	250 µg SC	Días alternos	PFH, BH: basal-1m-3m-6m, periódicos Prueba de embarazo Pruebas de Fx tiroidea
Natalizumab (Tysabri)	EMRR Sin respuesta a otros FME Monoterapia	300 mg IV	c/4 semanas	IRM c/gado, LCR por VJC, seguimiento 3m-6m, c/6m
Mitoxantrone (Novantrone)	EMRR que empeora, PP, SP	12 mg/m ² IV, dosis acumulativa 140 mg/m ²	C/3 meses	FE basal y antes de c/dosis, contraindicado si es < 50% PFH y BH

Tomografía óptica de coherencia

El **tomografía de coherencia óptica (OCT)** es una técnica de imagen tomográfica óptica, no invasiva e interferométrica, que ofrece una penetración de milímetros (aproximadamente 2-3 mm en el tejido) con resolución axial y lateral de escala micrométrica.

Ideado primero en 1991 por Huang y otros, la tomografía de coherencia óptica (OCT) con capacidades de imagen de resolución micrométrica y de corte transversal, se ha convertido en una prominente técnica biomédica de imagen de tejidos; es particularmente adecuada a las aplicaciones oftálmológicas y otras imágenes de tejidos que requieren resolución micrométrica y profundidad de penetración milimétrica. La OCT también ha sido usada para varios proyectos de conservación de arte, donde es utilizada para analizar diferentes capas en una pintura. La OCT está basada en la interferometría de baja coherencia.²⁴

En la interferometría convencional con la longitud de coherencia larga (interferometría láser), la interferencia de la luz ocurre sobre una distancia de metros. En OCT, esta interferencia es acortada a una distancia de micrómetros, gracias al uso de fuentes de luz de banda ancha (fuentes que pueden emitir luz sobre una amplia gama de frecuencias). La luz con amplio ancho de banda puede ser generada usando diodos superluminiscentes (LEDs superbrillantes) o láseres con pulsos extremadamente cortos (láseres de femtosegundo). La luz blanca es también una fuente de banda ancha con energías más bajas.

La luz en un sistema de OCT es dividida en dos rayos, un rayo de muestra (conteniendo el artículo de interés) y un rayo de referencia (usualmente un espejo). La combinación de la luz reflejada del rayo de muestra y la luz del rayo de la referencia da lugar a un patrón de interferencia, pero solamente si la luz de ambos rayos ha viajado la "misma" distancia óptica ("misma" significando una diferencia de menos que una longitud de coherencia).

Explorando el espejo en el rayo de referencia, puede ser obtenido un perfil de reflectividad de la muestra (éste es dominio de tiempo OCT).

Las áreas de la muestra que reflejan de vuelta mucha luz crearán mayor interferencia que las áreas que no lo hacen. Cualquier luz que esté fuera de la corta longitud de coherencia no interferirá. Este perfil de reflectividad, llamado A-scan, contiene información sobre las dimensiones y la localización espaciales de estructuras dentro del artículo de interés. Un tomógrafo de corte transversal (B-scan) puede ser alcanzado al combinar lateralmente una serie de estas exploraciones de profundidad axial (A-scan).

Dependiendo del motor de imagen usado, es posible la imagen de cara (C-scan) a una profundidad adquirida. Las imágenes obtenidas son el resultado de la realización de 200 medidas de promedio en diferentes puntos de un eje transversal. Cada medida muestra el comportamiento de un tejido frente a la luz que recibe y se expresa en función de la reflectividad presente. La alta reflectividad se representa con colores en el espectro blanco-rojo y expresa el bloqueo total o parcial al paso de la luz, mientras que la poca o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz se representa con colores negro-azul.²⁵ (Figura 4)

En oftalmología la OCT es una técnica de diagnóstico por imagen de no invasiva que precisa de una mínima colaboración por parte del paciente. Para obtener imágenes tomográficas de calidad es necesaria una pupila mayor de 3 mm y que no exista opacidad de medios. Las imágenes se obtienen sin necesidad de utilizar medios de contraste. Es un examen bien tolerado, que da medidas cuantitativas y objetivas fácilmente reproducibles. El estado refractivo del paciente no afecta la toma del examen a menos que sean defectos esféricos mayores que 12 o 15 Dioptrías o astigmatismos muy altos que disminuyan la calidad de la imagen. No obstante, como cualquier prueba, también tiene desventajas. Es difícil de realizar cuando hay opacidad en los medios oculares; además, requiere dilatación y colaboración del paciente.

La OCT nos ofrece 18 protocolos de adquisición de tomografías y 18 protocolos de análisis de las mismas y presenta importantes aplicaciones tanto en glaucoma como en patología vítreoretiniana. Para la detección de glaucoma, la sensibilidad y la especificidad de este examen es alto (80% y 85%, respectivamente).

Figura 4. Mecanismo de OCT

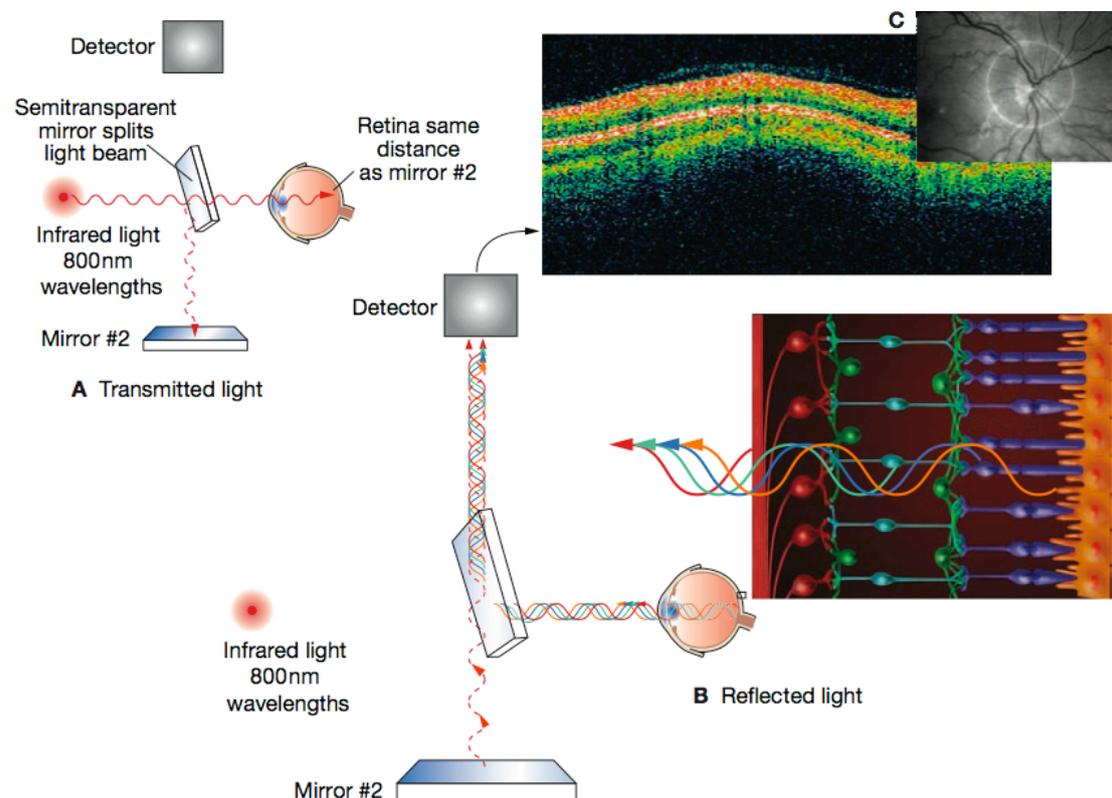


Figura 4 De un modo sencillo podría considerarse la OCT como «una ecografía con luz» teniendo en cuenta que la elevada velocidad de la luz nos va a proporcionar una resolución de 10 micras. El sistema emite unos pulsos lumínicos de corta duración hacia un espejo reflectante que bifurca esos pulsos hacia el ojo y hacia un espejo de referencia. La reflectividad recibida desde el ojo es comparada con la emitida desde el espejo de referencia y procesada por un detector que emite su información al monitor del ordenador que nos mostrará la imagen final. Las imágenes obtenidas son el resultado de la realización de 200 medidas de promedio en diferentes puntos de un eje transversal.

Evaluación de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) por OCT

El OCT de 3a generación (OCT3) calcula los grosores retiniano y de la capa de fibras nerviosas retinianas (RNFL) como la distancia entre la interfase vitreoretiniana y la superficie anterior de la región del epitelio pigmentario retiniano (EPR) y la coriocapilar. El aspecto más prominente de la retina peripapilar normal es una ancha banda roja anterior que representa la RNFL.

Esta banda es típicamente más gruesa en los márgenes papilares superior e inferior y más delgada en las regiones temporales y nasales, dando la característica configuración en “doble joroba” del gráfico de RNFL. Este protocolo realiza tres barridos circulares de 3,4 mm de diámetro alrededor de la cabeza del nervio óptico en 1,92 segundos de exploración, analizando 256 puntos en cada barrido circular.

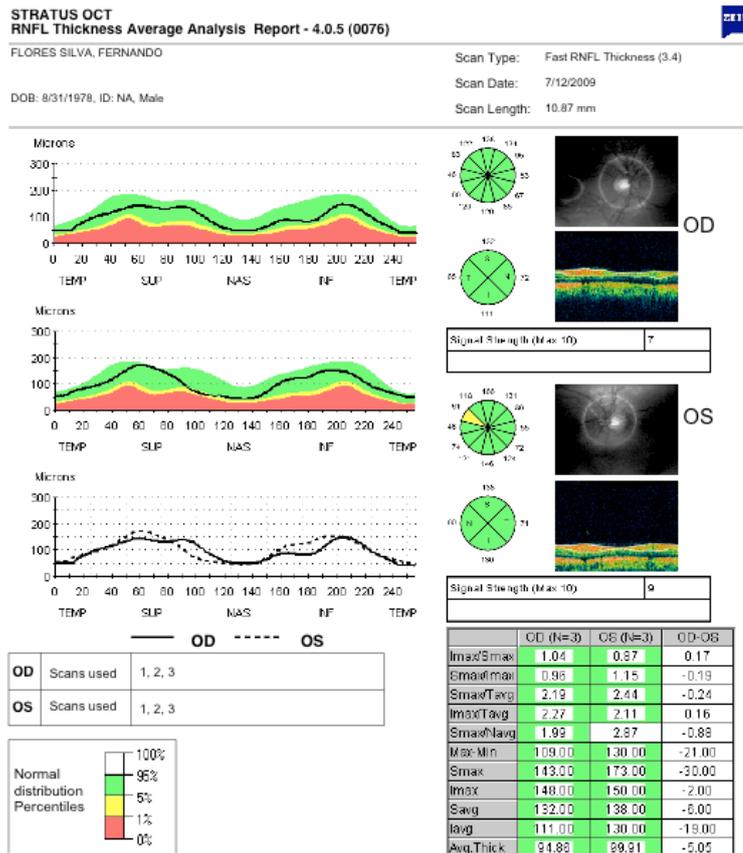
A continuación podemos seleccionar un protocolo de análisis de las tomografías de manera individual o comparando ambos ojos entre sí, siendo esta última opción la más utilizada.

Los resultados que obtenemos nos ofrecen el grosor promedio de cada sector horario en particular, de los cuatro cuadrantes peripapilares y el grosor medio de toda la zona peripapilar. Los datos están recogidos en un informe final en forma de gráficos y tablas. (Figura 5)

En la zona superior derecha del informe obtenemos, de arriba hacia abajo, tres gráficos: el superior corresponde a los grosores de la capa de fibras nerviosas retinianas (RNFL) del ojo derecho (OD) dividido en sectores en el eje horizontal, el intermedio corresponde al ojo izquierdo (OI) y el inferior compara ambos ojos entre sí. En la zona superior izquierda hallamos, junto al gráfico de cada ojo, dos diagramas circulares que representan los diferentes valores numéricos en micras de los grosores de la RNFL divididos en franjas horarias y en cuadrantes.

El OCT3 aporta una base de datos de aproximadamente 350 individuos normales corregida por franjas de edades a fin de poder comparar los datos de cada paciente. Varios estudios han corroborado la correlación negativa existente entre el grosor de la RNFL y la edad en todos los cuadrantes, así como en el valor medio reflejo de la conocida pérdida axonal con la edad, unas 5000 fibras de pérdida anual. Kanamori, et al.²⁶ realizaron un estudio con 1.440 ojos de sujetos normales cuyas edades estaban comprendidas entre 16 y 84 años observando una reducción del grosor de la CFNR de un 0,17% al año, siendo esta disminución particularmente importante en el segmento superotemporal e inferotemporal peripapilares.

Figura 5. OCT Grosor RNFL



Estudios de OCT y EM

Utilizado por primera vez en 1999 por Parisi, et al.²⁸ En 14 pacientes con NO y EM definida comparados con 14 controles sanos, encontro que el grosor de RNFL fue menor 46% en pacientes con historia de NO comparado con controles y 28% menor en ojos no afectados por NO de pacientes con EM comparado con controles.

Se ha demostrado también la disminución de RNFL en pacientes con CIS de NO sin EM definida donde se encuentra una disminución del 11-33% del grosor RNFL respecto a controles.²⁹ Este deterioro del grosor de RNFL aparentemente es estable después de 12 meses de un episodio de NO y se correlaciona un corte de deterioro visual a las 75 μ m.

Otros estudios lo han correlacionado con función visual en cuanto a sensibilidad a contraste, escala de discapacidad y deterioro cognoscitivo, atribuyendole estos últimos un papel de utilidad para el seguimiento de la perdida axonal en EM.³⁰

Planteamiento del Problema

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante inflamatoria que afecta predominantemente adultos en etapa productiva, y por ende es la principal causa de discapacidad en esa edad, la etiopatogenia de la enfermedad no esta dilucidada e incluye un complejo proceso multifactorial que incluye aspectos genéticos, ambientales, infecciosos e idiosincráticos de un individuo; así como procesos que van de lo autoinmune hasta la neurodegeneración.

El proceso de enfermedad y su padecimiento varían desde las formas benignas hasta las formas rápidamente progresivas y fatales cuyos factores pronósticos aun no se conocen del todo. La terapéutica actual esta encaminada a las fases inflamatorias de la enfermedad en pro de disminuir los brotes de actividad y la discapacidad residual que deja cada uno de ellos.

Los métodos diagnósticos y de seguimiento además del contexto clínico incluyen en forma protagónica en la actualidad a la imagen por resonancia magnética que además de ser un método diagnóstico, diversos estudios lo han comprobado como método de seguimiento y pronóstico de la enfermedad, con correlación clínica.

La OCT es un método no invasivo que tiene aplicabilidad para medición de la pérdida axonal del nervio óptico en pacientes con glaucoma. La retina por otro lado es única en el SNC por ser una parte de cuerpos neuronales y axones desprovisto de mielina y por ello constituye una oportunidad para su uso como modelo de degeneración axonal en diversas enfermedades neurológicas.

Específicamente en EM podría ser de utilidad el estudio de OCT para RNFL dado su carácter no invasivo, reproducible, bajo costo en relación a la IRM, como diagnóstico y pronóstico de pérdida axonal? El presente estudio pretende de forma inicial identificar diferencias de RNFL en pacientes con EM e individuos sanos.

Objetivos

Generales

Describir los hallazgos del grosor de RNFL en pacientes con esclerosis múltiple comparado con individuos sanos de una población mexicana.

Particulares

Relacionar pruebas de función visual con el grosor de RNFL en pacientes con esclerosis múltiple comparado con individuos sanos de una población mexicana.

Hipotesis

H1. El grosor de RNFL es menor en pacientes con esclerosis múltiple comparado con individuos sanos.

H0. El grosor de RNFL no es menor en pacientes con esclerosis múltiple comparado con individuos sanos.

Material y métodos

Tipo de Estudio. Transversal de casos y controles

Criterios de Inclusión

- Pacientes con EM definida por criterios de McDonald
- Agudeza visual mejor o igual a 20/200
- Edad mayor de 18 y menor de 55 años
- Presión intraocular menor de 20 mmHg

Criterios de exclusión

- Pacientes con AV peor de 20/200
- Edad menor de 18 años y mayor de 55 años
- Historia familiar de glaucoma
- Presión intraocular mayor o igual a 20 mmHg

Se tomó al menos 2 controles sanos por cada paciente para el análisis.

Se reclutaron en total 19 pacientes con EM definida y 40 controles sanos.

A cada paciente y control se realizó valoración oftalmológica de fondo de ojo y medición de presión intraocular, y cuando esta se consideró sin sospecha de hipertensión ocular o de glaucoma se procedió a dilatación pupilar mediante una gota en cada ojo Tropicamida y fenilefrina (TP), posteriormente se realizó OCT con equipo Zeiss de 3ª generación en protocolo de grosor promediado de RNFL (RNFL thickness average) obtenido para ambos ojos por un oftalmólogo entrenado en el uso del equipo.

En una segunda entrevista se realizó pruebas visuales mediante pantalla TFT y software Kupque para la determinación de agudeza visual, % de sensibilidad al contraste, y colorimetría mediante cartas de isihara 14/14.

A los casos se recolectó además información sobre edad de inicio de la enfermedad, edad al diagnóstico, historia de neuritis óptica, tratamientos actuales y previos, y se valoró su escala de discapacidad (EDSS). (figura 6)

La base de datos de construyo en SPSS 14.0 para Mac y se analizó con dicho software, obteniendo medidas de tendencia central y la comparación entre grupos se realizó mediante prueba exacta de Fisher para variables estratificadas y χ^2 para comparación de variables continuas, se consideró significativo una $p < 0.05$

Figura 6. Hoja de Recolección de Datos

	<p>Grosor Capa Fibras Nerviosas Retiniana en pacientes con Esclerosis Múltiple</p>	<p>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Investigador: Dr. Fernando Flores Silva Dra. Lisly Bany Godinez Chavez</p>
Nombre del Paciente: _____		
No de Expediente: _____		Edad: _____
Antecedentes	Si	No
Escolaridad? _____		
Profesión? _____		
Historia Familiar de Esclerosis Múltiple?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Historia Familiar de LEG, SS, AR u otra inmunologica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ascendencia europea en 2 generaciones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnóstico de Esclerosis Múltiple		
Primer evento neurológico (Año/sitio)? _____		
Hx Neuritis óptica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ojo Afectado/ numero?	<input type="checkbox"/> Der	<input type="checkbox"/> Izq
Tratamiento con esteroides?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Año? _____		
Hx afectación cerebelosa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Afectación de Tallo cerebral?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Afectación Medular?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Afectación piramidal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Afectación de Propiocepción?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No total de eventos clínicos?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 o más	
Diagnóstico de EM al momento del estudio OCT? (meses) _____		
Diagnóstico de Neuritis óptica al momento de OCT? (meses) _____		
NOTAS _____		



Grosor Capa Fibras Nerviosas Retiniana en pacientes con Esclerosis Múltiple

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Bandas Oligoclonales? Positivas Negativas No Tiene

Potenciales Evocados Visuales? Normales Anormales No Tiene

P100 Ojo Derecho _____ Ojo Izquierdo _____

Potenciales Somatosensoriales? Normales Anormales No Tiene

Nivel de lesión PESS? _____

PEATC? Normales Anormales No Tiene

Campos Visuales? Normales Anormales No Tiene

ANAS _____ ACLP IgM _____ ACLP IgG _____

AB2GPI IgM _____ AB2GPI IgG _____ ANCAS _____

SSA _____ SSB _____ VSG _____

VDRL _____ ALyme _____ VIH _____

Pr LCR _____ Anti NMO _____ Otros _____

Tratamiento para la Esclerosis Múltiple

No de Veces que ha recibido bolos de MPD 1 2 3 4 5 6 7 o más

Azatioprina? Si No Dosis/Tiempo _____

MMF? Si No Dosis/Tiempo _____

Interferón? Si No Dosis/Tiempo _____

Tipo de Interferón? _____

Acetato de Glatiramer? Si No Dosis/Tiempo _____

Mitoxantrona? Si No Dosis/Tiempo _____

Natalizumab? Si No Dosis/Tiempo _____

Otros/Medicina Alternativa? Si No Dosis/Tiempo _____

NO-
TAS _____

Resultados Tomografía optica de coherencia:

OJO Derecho NO previa si no **OJO izquierdo NO previa** si no

Tiempo de NO a estudio _____ **Tiempo de NO a estudio** _____

RNFL 1 _____ **RNFL1** _____



Grosor Capa Fibras Nerviosas Retiniana en pacientes con Esclerosis Múltiple

Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición "Salvador
Zubirán"

RNFL 2 _____	RNFL2 _____
RNFL 3 _____	RNFL3 _____
RNFL 4 _____	RNFL4 _____
RNFL 5 _____	RNFL5 _____
RNFL 6 _____	RNFL6 _____
RNFL 7 _____	RNFL7 _____
RNFL 8 _____	RNFL8 _____

Estudios agudeza/Capacidad Visual/Discapacidad

OJO Derecho

OJO Izquierdo

Agudeza Visual

Cartas de Ishirara

Normal Anormal

Normal Anormal

Sensibilidad al Contraste

Normal Anormal

Normal Anormal

EDSS

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No-
tas

Resultados

Se estudiaron 19 pacientes con EM y 40 individuos controles sanos, no hubo diferencias en cuando a género para el grupo con EM se reclutaron 11 mujeres (57.9%) y 8 hombres (42.1%), mientras que para el grupo control se reclutaron 27 mujeres (67.5%) y 13 hombres (32.5%) (gráfica 1), en cuanto a edad para el grupo de EM fue de 30.75 ± 8.21 y para el grupo control de $37.42 \pm DE 11.20$ sin haber una diferencia significativa.

Grafico 1.

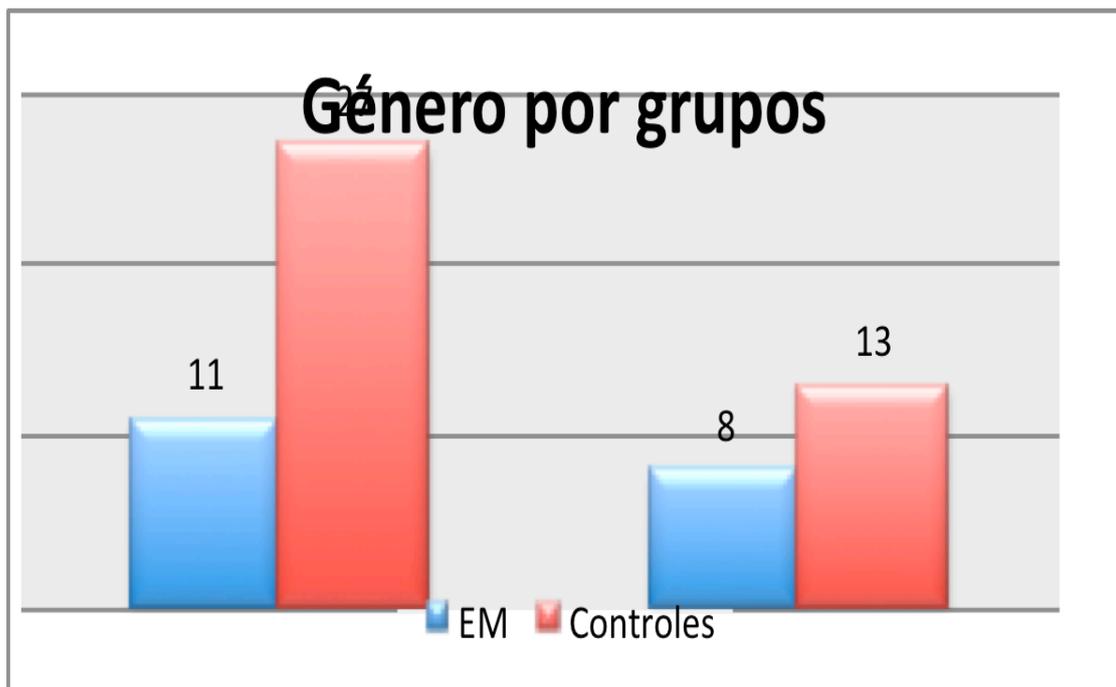
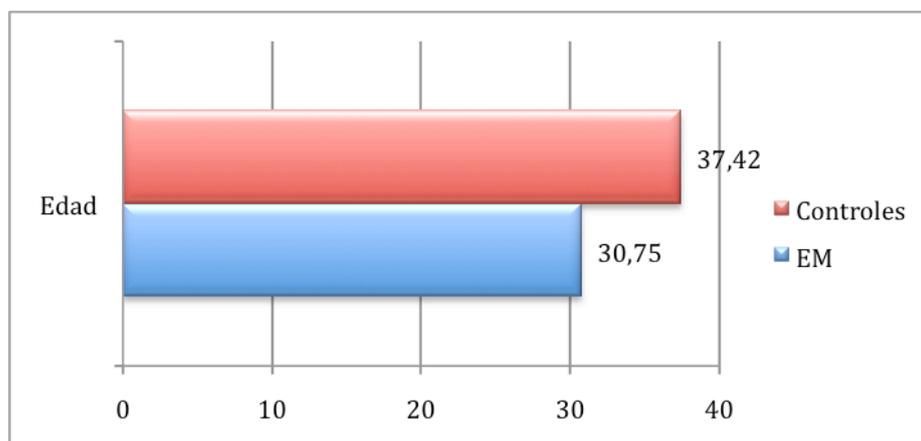


Grafico 2



Al menos 2 cuadrantes de cada ojo en EM estuvieron más afectados que en los controles.

Ojo derecho (OD) (RNFL inferior EM $122.42 \pm 22.65 \mu\text{m}$ vs $138.22 \pm 15.03 \mu\text{m}$; p 0.002, RNFL temporal EM $59.79 \pm 16.76 \mu\text{m}$ vs $73.95 \pm 11.91 \mu\text{m}$; $p < 0.001$).

Ojo izquierdo (OI) (RNFL superior EM $127 \pm 20.33 \mu\text{m}$ vs $136.65 \pm 15.09 \mu\text{m}$; p 0.045, RNFL inferior EM $120.26 \pm 20.33 \mu\text{m}$ vs $134.25 \pm 13.70 \mu\text{m}$; p 0.003, RNFL temporal EM $61.84 \pm 18.43 \mu\text{m}$ vs $72.10 \pm 14.50 \mu\text{m}$; p 0.024). (Grafico 3)

En las figuras 7 y 8 se ejemplifican un caso afectado en EM y un caso sano control

Grafico 3 Grosor de RNFL por cuadrantes EM vs Controles (µm)

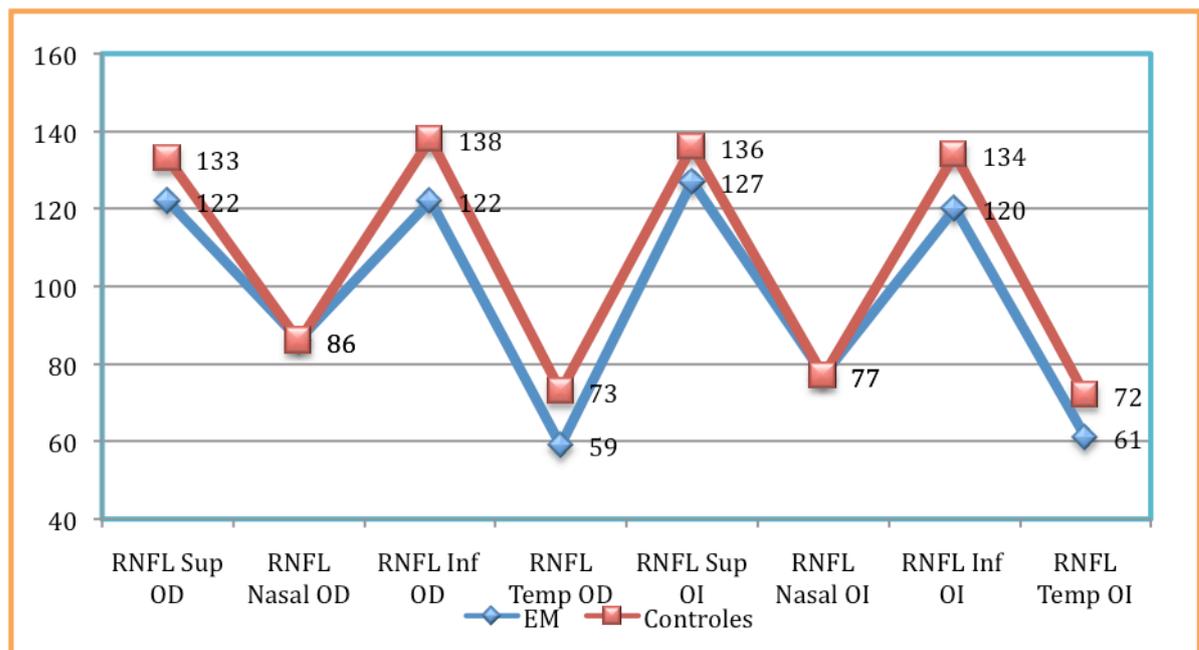


Figura 6 OCT de paciente con EM

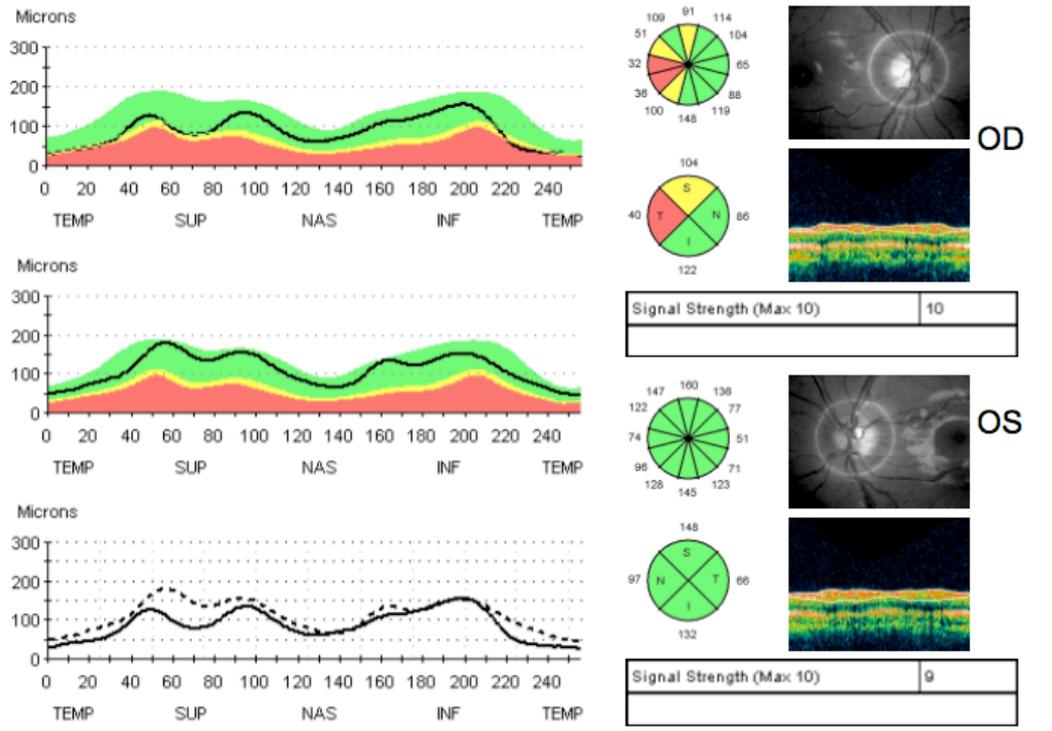
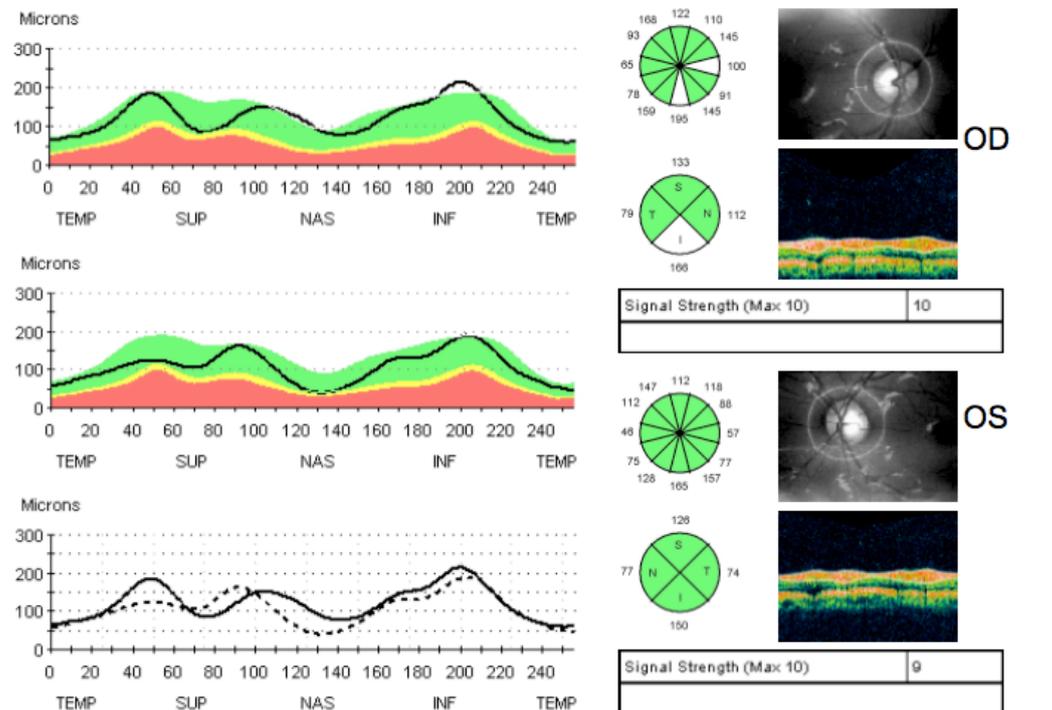
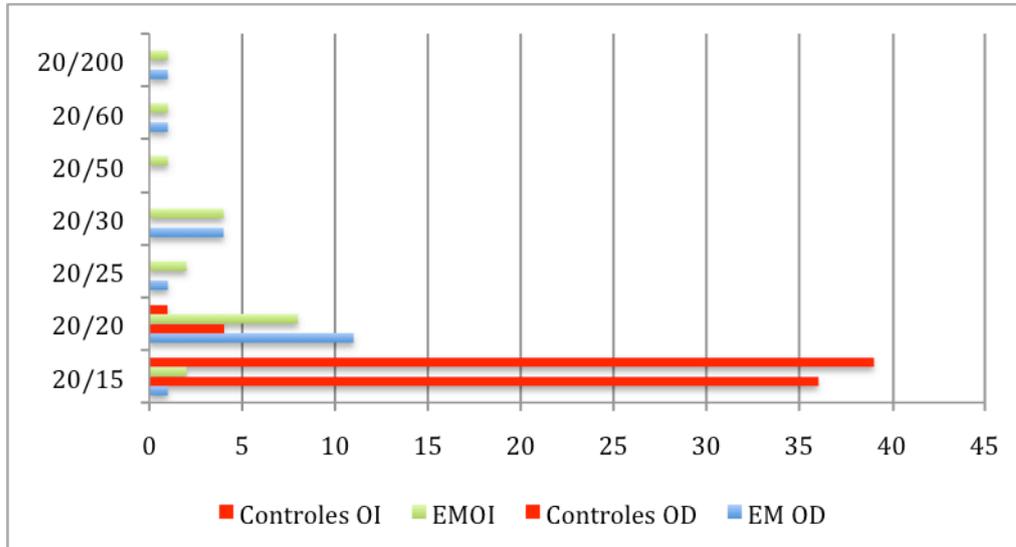


Figura 7 OCT de Control Sano



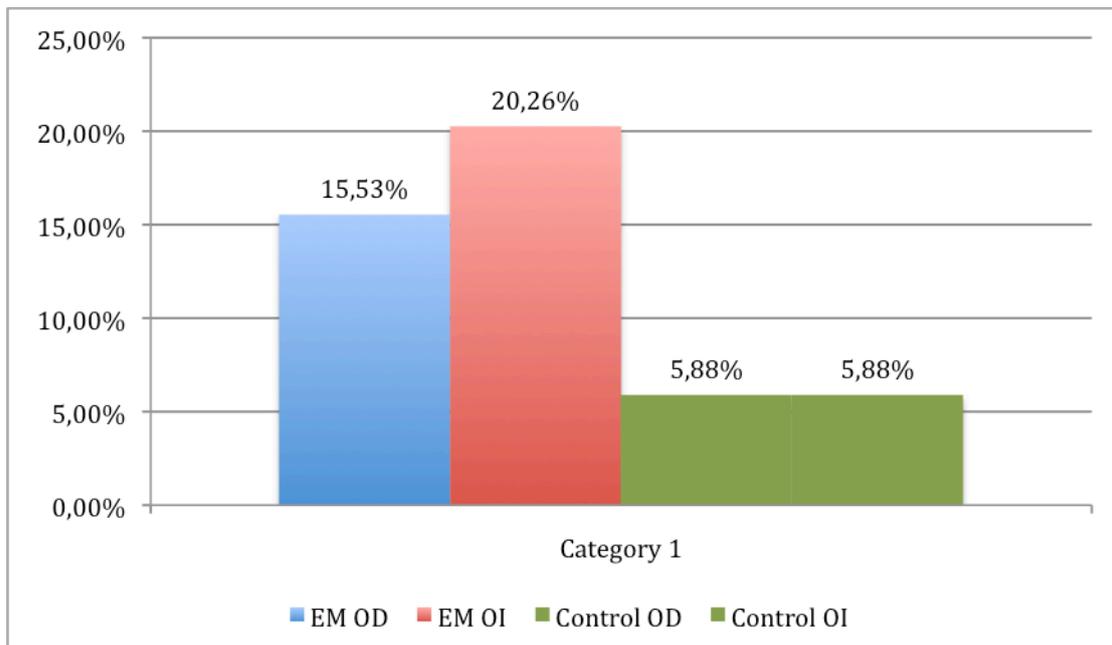
La agudeza visual estratificada fue peor en el grupo con EM abarcando desde el 20/15 hasta el 20/200, mientras que para el grupo control se encontro solo en 20/20 o 20/30, resultando esto en diferencias significativas con una $p < 0.05$ (grafica 4).

Grafica 4. AV estratificada



La sensibilidad al contraste expresada en porcentaje de tono de gris a la cuál consiguen ver la mejor agudeza visual por ojo tuvo diferencias significativas entre ambos grupos siendo peor para el grupo con EM OD $15.53\% \pm 9.98$ vs el grupo control de $5.88\% \pm 2.23$ con una $p < 0.0001$; en el OI $20.26\% \pm 18.96$ vs el grupo control de $5.88\% \pm 1.92$ con una $p < 0.0001$. (Grafica 5)

Grafica 5. % de sensibilidad al contraste



La colorimetría comprobada por cartas de Ishihara fue anormal en 12 ojos del grupo de EM y normal en todos los controles, la afectación que más frecuentemente se encontró fue la baja sensibilidad al verde en 10 ojos y en 2 combinación de baja sensibilidad al verde y rojo. La diferencia fue significativa en ambos ojos con una $p < 0.05$.

Para el grupo con EM la latencia del diagnóstico de EM al estudio de OCT fue de 5.07 ± 3.66 años, existieron 12 pacientes con historia de NO (63.2%), de los cuáles 4 habían afectado al OD (21.1%), 6 al OI (31.6%) y 2 tenían historia de afectación a ambos ojos (10.5%), en estos pacientes la latencia del episodio de NO al estudio de OCT fue de 5.01 ± 3.97 años

La EDSS fue de 1.84 ± 1.74 . (1-7). El 52.6% de los pacientes con EM (10) utilizan alguna terapia modificadora de la enfermedad en la actualidad, de los cuales 6 utilizan IFN b (31.6%), 2 (10.5%) acetato de glatiramer y 2 (10.5%) azatioprina.

Las características completas demográficas de los grupos se encuentran resumidos en la tabla 5.

Si bien el estudio no permite establecer diferencias entre subgrupos de la esclerosis múltiple por presencia o no de historia de NO, o por la afectación o no de cada ojo por separado, si se puede evidenciar una tendencia de afectación al grosor de RNFL particularmente de sectores temporales incluso en aquellos pacientes sin historia de NO, y en aquellos ojos sin historia de NO de los cuales no se puede establecer una significancia estadística. Dichos resultados se presentan en las tablas 6 y 7.

Tabla 4. Características demográficas

Parametro	Casos (19)		Controles (40)		Valor P
Edad	30.75 ± DE 8.21		37.42 ± DE 11.20		0.25 †
Genero	Femenino 11 (57.9%) Masculino 8 (42.1%)		Femenino 27 (67.5%) Masculino 13 (32.5%)		0.54 ‡
Tipo EM	Brote-Remisión 17 (89.5%) Secundariamente Progresiva 2 (10.5%)		NA		
Edad al Dx de EM	25.79 ± DE 8.44		NA		
Historia de NO	Si 12 (63.2%) No 7 (36.8%)		NA		
Ojo Afectado NO	Derecho 4 (21.1%) Izquierdo 6 (31.6%) Bilateral 2 (10.5%)		NA		
Edad al Dx de NO (12)	26.30 ± DE 9.29		NA		
Latencia EM-OCT en días	1851 ± DE 1336.6 (Años 5.07 ± 3.66)		NA		
Latencia NO-OCT en días	1830 ± DE 1451.7 (Años 5.01 ± 3.97)		NA		
Espesor RNFL Ojo Derecho Superior (Micras)	122.74 ± DE 22.53 micras		133.5 ± DE 17.19		0.47 ‡
Espesor RNFL Ojo Derecho Nasal (Micras)	86.79 ± DE 29.65 micras		86.12 ± DE 16.68		0.913‡
Espesor RNFL Ojo Derecho Inferior (Micras)	122.42 ± DE 22.65 micras		138.22 ± DE 15.03		0.002‡
Espesor RNFL Ojo Derecho Temporal (Micras)	59.79 ± DE 16.76 micras		73.95 ± DE 11.91		<0.0001‡
Espesor RNFL Ojo Izquierdo Superior (Micras)	127 ± DE 20.33 micras		136.65 ± DE 15.09		0.045‡
Espesor RNFL Ojo Izquierdo Nasal (Micras)	77.63 ± DE 16.81		77.95 ± DE 12.74		0.936‡
Espesor RNFL Ojo Izquierdo Inferior (Micras)	120.26 ± DE 20.33		134.25 ± DE 13.70		0.003‡
Espesor RNFL Ojo Izquierdo Temporal (Micras)	61.84 ± DE 18.43		72.10 ± DE 14.50		0.024‡
AV Ojo derecho	20/15 20/20 20/25 20/30 20/60 20/200	1 (5.3%) 11 (57.9%) 1 (5.3%) 4 (21.1%) 1 (5.3%) 1 (5.3%)	20/20 20/30	36 (90%) 4 (10%)	0.036 §
AV Ojo Izquierdo	20/15 20/20 20/25 20/30 20/50 20/60 20/200	2 (10.5%) 8 (42.1%) 2 (10.5%) 4 (21.1%) 1 (5.3%) 1 (5.3%) 1 (5.3%)	20/20 20/30	39 (97.5%) 1 (2.5%)	<0.0001 §
Sensibilidad a Contraste OD (%)	15.53% ± DE 9.98		5.88 % ± DE 2.23		<0.0001 ‡
Sensibilidad a Contraste OI (%)	20.26% ± DE 18.96		5.88 % ± DE 1.92		<0.0001 ‡
Ishihara Ojo derecho	Normal Baja sensibilidad verde Baja sensibilidad verde y rojo	12 (63.2%) 6 (31.6%) 1 (5.3%)	Normal	40 (100%)	<0.0001 §
Ishihara Ojo Izquierdo	Normal Baja sensibilidad verde Baja sensibilidad verde y rojo	14 (73.7%) 4 (21.1%) 1 (5.3%)	Normal	40 (100%)	0.002 §
PIO OD mmHg	14.16 ± DE 2.24		14.23 ± DE 2.20		0.914‡
PIO OI mmHg	14.32 ± DE 2.21		14.62 ± DE 2.27		0.624‡
EDSS (escala discapacidad)	1.84 ± DE 1.74 (1-7)		NA		
Tx Actual	Ninguno IFN Glatiramer Azatioprina	9 (47.4%) 6 (31.6%) 2 (10.5%) 2 (10.5%)	NA		

NA No aplica § Prueba exacta de Fisher † χ^2 Pearson ‡ χ^2

Tabla 6 Subgrupos de EM de acuerdo a Historia de NO

Parametro	EM (7)		EM & NO		Controles (40)	
Edad	29.79 ±DE 8.84		31.32 ± DE 8.17		37.42 ± DE 11.20	
Genero	Femenino 3 (42.9%) Masculino 4 (57.1%)		Femenino 8 (66.7%) Masculino 4 (33.3%)		Femenino 27 (67.5%) Masculino 13 (32.5%)	
Tipo EM	Brote-Remisión 7 (100%)		Brote-Remisión 10(83.3%) Secundariamente Progresiva 2 (16.7%)		NA	
Edad al Dx de EM	27.28 ±DE 8.77		24.93 ± DE 8.51		NA	
Historia de NO	No 7 (36.8%)		Si 12 (63.2%)		NA	
Ojo Afectado NO	NA		Derecho 4 (21.1%) Izquierdo 6 (31.6%) Bilateral 2 (10.5%)		NA	
Edad al Dx de NO	NA		26.30 ± DE 9.29		NA	
Latencia EM-OCT en días	917.57 ± DE 684.8 (años 2.51 ±DE 1.87)		2395 ±DE 1337.7 (Años 6.56 ± 3.66)		NA	
Latencia NO-OCT en días	NA		1830 ±DE 1451.7 (Años 5.01 ± 3.97)		NA	
Espesor RNFL Ojo Derecho Superior (Micras)	128.44 ±DE 15.66		119.42 ±DE 25.7		133.5 ± DE 17.19	
Espesor RNFL Ojo Derecho Nasal (Micras)	99.43 ±DE 42.44		79.42 ±DE 17.81		86.12 ± DE 16.68	
Espesor RNFL Ojo Derecho Inferior (Micras)	121.86 ±DE 13.55		122.75 ± DE 27.18		138.22 ± DE 15.03	
Espesor RNFL Ojo Derecho Temporal (Micras)	62.57 ±DE 18.08		58.17 ±DE 16.54		73.95 ± DE 11.91	
Espesor RNFL Ojo Izquierdo Superior (Micras)	132.14 ±DE 12.87		124 ±DE 23.65		136.65 ± DE 15.09	
Espesor RNFL Ojo Izquierdo Nasal (Micras)	78.71 ±DE 12.13		77 ± DE 17.52		77.95 ± DE 12.74	
Espesor RNFL Ojo Izquierdo Inferior (Micras)	119.71 ±DE 9.62		120.58 ±DE 25.01		134.25 ± DE 13.70	
Espesor RNFL Ojo Izquierdo Temporal (Micras)	66.43 ±DE 19.52		59.17 ±DE 18.08		72.10 ± DE 14.50	
AV Ojo derecho	20/15 20/20 20/25 20/30 20/60 20/200	1 (14.3%) 4 (57.1%) 2 (28.6%)	20/15 20/20 20/25 20/30 20/60 20/200	7 (58.3%) 1 (8.3%) 2 (16.7%) 1 (8.3%) 1 (8.3%)	20/20 20/30	36 (90%) 4 (10%)
AV Ojo Izquierdo	20/15 20/20 20/25	1 (14.3%) 4 (57.1%)	20/15 20/20 20/25	1 (8.3%) 4 (33.3%) 2 (16.7%)	20/20 20/30	39 (97.5%) 1 (2.5%)

	20/30 20/50 20/60 20/400	2 (28.6%)	20/30 20/50 20/60 20/400	2 (16.7%) 1 (8.3%) 1 (8.3%) 1 (8.3%)		
Sensibilidad a Contraste OD (%)	12.86% ±DE 4.8		17% ±DE 11.9		5.88 % ± DE 2.23	
Sensibilidad a Contraste OI (%)	12.14% ±DE 2.6		25% ±DE 22.7		5.88 % ± DE 1.92	
Ishihara Ojo derecho	Normal Baja sensibilidad verde Baja sensibilidad verde y rojo	7 (100%)	Normal Baja sensibilidad verde Baja sensibilidad verde y rojo	7 (58.3%) 4 (33.3%) 1 (8.3%)	Normal	40 (100%)
Ishihara Ojo Izquierdo	Normal Baja sensibilidad verde Baja sensibilidad verde y rojo	6 (85.7%) 1 (14.3%)	Normal Baja sensibilidad verde Baja sensibilidad verde y rojo	6 (50%) 5 (41.7%) 1 (8.3%)	Normal	40 (100%)
PIO OD mmHg	13.5 ±DE 1.90		14.5 ±DE 2.43		14.23 ± DE 2.20	
PIO OI mmHg	14.4 ±DE 2.50		14.25 ±DE 2.13		14.62 ± DE 2.27	
EDSS (escala discapacidad)	1.29 ±DE 0.48		2.17 ±DE 2.12		NA	
Tx Actual	Ninguno IFN Glatiramer Azatioprina	2 (28.6%) 4 (57.1%) 1 (14.3%)	Ninguno IFN Glatiramer Azatioprina	7 (58.3%) 2 (16.7%) 2 (16.7%) 1 (8.3%)	NA	

Tabla 7. Subgrupos EM ojos afectados vs no afectados

Parametro	EM NO OD (6)		EM NO OI (8)		EM Ojos no Afectados derechos (13)		EM ojos no afectados izquierdos (11)	
Espesor RNFL Superior (Micras)	113.33 ±DE 16.46		115.50 ±DE 24.37		127.08 ±DE 24.17		135.36 ±DE 12.11	
Espesor RNFL Nasal (Micras)	72 ±DE 12.36		67.75 ±DE 15.76		93.62 ±DE 33.09		84.82 ±DE 14.14	
Espesor RNFL Inferior (Micras)	108.17 ±DE 16.65		116.12 ±DE 29.88		129 ±DE 22.48		123.27 ±DE 9.75	
Espesor RNFL Temporal (Micras)	46.33 ±DE 9.99		58.25 ±DE 18.53		66 ±DE 15.73		64.45 ±DE 18.80	
AV	20/15		20/15		20/15	1 (7.7%)	20/15	2 (18.2%)
	20/20	2 (33.3%)	20/20	3 (37.5%)	20/20	9 (76.9%)	20/20	5 (45.5%)
	20/25		20/25	2 (25%)	20/25	1 (84.6%)	20/25	
	20/30	2 (33.3%)	20/30	1 (12.5%)	20/30		20/30	3 (27.3%)
	20/60	1 (16.7%)	20/50		20/60		20/50	1 (9.1%)
	20/200	1 (16.7%)	20/60	1 (12.5%)	20/200		20/60	
			20/400	1 (12.5%)			20/400	
Sensibilidad a Contraste (%)	24.17 ±DE 12.81		31.88 ±DE 25.34		11.54% ±DE 5.15		11.82% ±DE 3.37	
Ishihara	Normal	2(33.3%)	Normal	4 (50%)	Normal	12 (92.3%)	Normal	8 (72.7%)
	Baja sensibilidad verde	3 (50%)	Baja sensibilidad verde	3 (37.5%)	Baja sensibilidad verde	1 (7.7%)	Baja sensibilidad verde	3 (27.3%)
	Baja sensibilidad verde y rojo	1(16.7%)	Baja sensibilidad verde y rojo	1 (12.5%)	Baja sensibilidad verde y rojo		Baja sensibilidad verde y rojo	
PIO mmHg	15.33 ±DE 2.65		13.88 ±DE 2.41		13.62 ±DE 1.89		14.64 ±DE 2.11	

Discusión

La OCT del nervio óptico que mide el grosor de la RNFL es un método novedoso para el estudio de la pérdida axonal en el campo de la neurología, los modelos actuales de esclerosis múltiple tienden a abarcar el fenómeno inflamatorio y desmielinizante de su contexto patológico, sin embargo esta bien establecido el daño axonal inclusive en la etapa inflamatoria y la progresión de la enfermedad demostrada por IRM que correlaciona con la progresión en escalas de discapacidad.

De forma interesante el presente estudio apoya la pérdida axonal de la RNFL en pacientes con esclerosis múltiple independientemente de la historia o no de NO, sugiriendo que existen cuadrantes del exámen de OCT más afectados que otros, consistentemente en ambos ojos fueron los cuadrantes inferior y temporal los que tuvieron una diferencia más significativa.

Esta alteración tiene significancia además porque la mayoría de los pacientes con EM entre el 80 y 90% tienen una agudeza visual mejor al 20/30, que sin embargo si correlaciona con la peor sensibilidad al contraste y fallas en colorimetría por cartas de Ishihara.

Pese a que el diseño del estudio no permite hacer distinciones entre subgrupos de EM, existe una tendencia a marcar una disminución del grosor de RNFL incluso en ojos no afectados previamente por NO.

CONCLUSIONES

EL grosor de RNFL es menor en pacientes con EM cuando estos son comparados con controles sanos de genero y edades simirales.

El cuadrante más afectado de RNFL fué el temporal seguido del inferior, esto tiene correlación clínica con la peor AV, SC y trastorno en cartas de Ish, y fué estadísticamente significativo.

La OCT del nervio óptico es un estudio promisorio en el estudio de pérdida axonal en EM, al ser un estudio no invasivo y reproducible con posibilidades para el seguimiento individual del paciente.

El diseño del estudio no permite establecer diferencias entre subgrupos de EM respecto a la historia de neuritis óptica.

Se requeriran de estudios poblacionales y de seguimiento a varios años para determinar la utilidad real del estudio de OCT en el diagnóstico, seguimiento y posibles intervenciones terapéuticas en los pacientes con esclerosis múltiple.

REFERENCIAS

1. Jun-ichi Kira. Etiology of multiple sclerosis. In Joel Oger and Adnan Al-Araji, Multiple Sclerosis for the practicing neurologist. World Federation of Neurology. Demos Medical Publishing, 2007 1-7.
2. Ascheria, A., y Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention. *Semin Neurol* 2008;28:17–28.
3. Green,A., y Waubant E. Genetics and epidemiology of multiple sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13(5):63–85.
4. Bar-Or, A. Immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2008;28:29–45.
5. Storch, B., y Bendzus M. Multiple sclerosis. In Hahnel S. Inflammatory diseases of the brain. 1a ed. Springer 2009. 4-16.
6. Rose, J., y Carlson N. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13(5):35–62.
7. Lucchinetti, C. Advances in neuropathology of multiple sclerosis: evolving pathogenic insights. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13(5):86–116.
8. Kantarchi, O. Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2008;28:7–16.
9. McDonnell, G. Clinical features in multiple sclerosis. In Joel Oger and Adnan Al-Araji, Multiple Sclerosis for the practicing neurologist. World Federation of Neurology. Demos Medical Publishing, 2007 7-19.
10. Smith C.H. Optic Neuritis. In Neil R Miller, Nancy J Newman, eds. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6th ed, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, pp 294-338.
11. Atkins, E.J., Biousse, V. Optic neuritis. *Semin Neurol* 2007;27:211–22
12. The Optic Neuritis Study Group. Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis. Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-up. *Arch Neurol* 2008;65(6):727-732
13. Optic Neuritis Study Group. The Clinical Profile of Optic Neuritis Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1673-1678
14. Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1545–1552
15. Fleishman JA, Beck RW, Linares OA, et al. Deficits in visual function after resolution of optic neuritis. *Ophthalmology* 1987;94:1029-35
16. Herndon R. Multiple Sclerosis scales. In Joel Oger and Adnan Al-Araji, Multiple Sclerosis for the practicing neurologist. World Federation of Neurology. Demos Medical Publishing, 2007 85-97.
17. Lublin, F. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 23 (2005) 1–15
18. Polman, C. Reingold, S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the Mc Donald Criteria. *Ann Neurol* 2005; 58:840
19. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon b-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002;51:481–490.
20. CHAMPIONS Study Group. IM interferon b-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678–684.
21. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study (ETOMS). *Lancet* 2001;357: 1576–1582
22. Kappos L, Polman C, Freedman M, et al. Treatment with interferon beta-1b

- delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242–1249
23. Wingerchuck, D. Current evidence and therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2008;28:56–68
 24. Huang, D. Swanson E., et. al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-81
 25. Frohman, E. Fujimoto J., et al. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat clin pract* 2008; 12 664-475
 26. Kanamori A et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography *Ophthalmologica* 2003 217: 273–278
 27. Parisi V et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 40: 2520–2527
 28. Trip SA *et al.* (2005) Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 58: 383–391
 29. Sergott, R., Frohman E. et al. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis. Expert panel consensus. *Journal of the Neurological Sciences* 263 (2007) 3 – 14
 30. Kallenbach, K., Frederiksen, J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Eur J Neu* 2007, 14: 841–849