



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud

Ecografía transorbitaria para la medición de la atrofia en el
nervio óptico en la esclerosis múltiple.

Autor:
Antonio Candelieri

Directores:
Dra. Dña. María Gómez Gallego

Murcia, septiembre 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud

Ecografía transorbitaria para la medición de la atrofia en el
nervio óptico en la esclerosis múltiple.

Autor:
Antonio Candelieri

Directores:
Dra. Dña. María Gómez Gallego

Murcia, septiembre de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN**

La Dra. Dña. María Gómez Gallego como Directora de la Tesis Doctoral titulada "Ecografía transorbitaria para la medición de la atrofia en el nervio óptico en la esclerosis múltiple" realizada por D. Antonio Candelieri en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia en septiembre de 2017

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar muy gratitud a todas las personas que me han ayudado y apoyado en los años de realización de esta tesis doctoral.

En particular, agradecer a mi directora la Dra. María Gómez Gallego, el tiempo que me ha dedicado y la paciencia mostrada hacia un italiano que ha tenido la mala idea de escribir una tesis en castellano.

Dar las gracias a la Dra. Laura Gabaldón por haberme enseñado la técnica necesaria para realizar correctamente la ecográfica transorbitaria y por haber participado en el estudio.

Al Dr. Isidoro Fernández por las horas dedicadas a explicarme los conceptos de estadística y al uso del SPSS.

A mis suegros, Paco y Ana que han “disfrutado” de la lectura de mi tesis y corregido los errores gramaticales.

A mi mujer, por su paciencia y por el tiempo que le he robado para poder redactar esta tesis.

A mis padres y mis hermanos que siempre me han apoyado y empujado a superar nuevos retos.

Finalmente dar *un grazie di cuore* a Ramón y Eladio. En realidad faltan palabras para expresar el agradecimiento por estar constantemente a mi lado, por apoyarme en los momentos más difíciles y por la paciencia necesaria para soportar un mal carácter como el mío. Muchas gracias, sin vosotros todo esto no habría sido posible.

La humildad no es pensar que eres menos, es pensar menos sobre ti. C.S. Lewis (1898-1963)

PUBLICACIONES/COMUNICACIONES DE LA TESIS

Comunicaciones

Candeliere Merlicco A., Gabaldón Torres, L., Villaverde González, R., Gómez Gallego, M., Lastres Arias, M.C., Aparicio Castro, E. (2014). Ecografía transorbitaria para la medición del daño axonal en los pacientes con esclerosis múltiple. *LXXVI reunión anual de la Sociedad Española de Neurología*.

Candeliere Merlicco A., Gabaldón Torres, L., Villaverde González, R., Gómez Gallego, M., Lastres Arias, M.C., Aparicio Castro, E. (2014). Transorbital ultrasonic evaluation of axonal damage in the optic nerve of patients with multiple sclerosis. *Congreso Nazionale della Società Italiana di Neurologia*.

Candeliere Merlicco A., Gabaldón Torres, L., Villaverde González, R., Gómez Gallego, I., Fernández Romero, M., Lastres Arias, M.C. (2015). Ecografía transorbitaria para la medición del daño axonal en los pacientes con esclerosis múltiple, estudio comparativo con OCT. *LXVII reunión anual de la Sociedad Española de Neurología*.

RESUMEN

Introducción: Numerosos trabajos han evidenciado que mediante el uso de la tomografía de coherencia óptica es posible estudiar la degeneración en el nervio óptico de los pacientes con esclerosis múltiple.

Objetivo: En la siguiente tesis nos proponemos valorar si la ultrasonografía transorbitaria es una técnica válida para cuantificar el grado de atrofia del nervio óptico en los pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple y si hay correlación con los años de evolución de la enfermedad y la discapacidad medida con la Escala Expandida de Discapacidad.

Métodos: Estudio multicéntrico, longitudinal, ciego, prospectivo, de cohortes que ha incluido a 59 pacientes diagnosticados de EM recurrente-remitente y a 36 controles.

Resultados: Tanto el diámetro del nervio óptico derecho (2.69 ± 0.30 mm en los casos; 3.20 ± 0.19 mm en los controles, $p < 0.0001$) como el del nervio óptico izquierdo (2.71 ± 0.26 mm en casos; 3.24 ± 0.15 mm en controles, $p < 0.0001$) medido con la ultrasonografía transorbitaria presentan valores inferiores en los pacientes respecto a los controles.

Hay una correlación negativa entre la discapacidad medida con la EDSS y el diámetro del nervio óptico, tanto con el derecho ($\rho = 0.524$) como con el izquierdo ($\rho = 0.469$). Encontramos una correlación negativa entre la duración de la enfermedad y el diámetro del nervio óptico, tanto con el derecho ($r = 0.602$) como con el izquierdo ($r = 0.538$).

El diámetro de ambos nervios ópticos no difiere de forma significativa entre los pacientes con antecedentes de neuritis óptica (DNO derecho 2.68 ± 0.29 mm; DNO izquierdo 2.69 ± 0.25 mm) y sin neuritis óptica (DNO derecho 2.70 ± 0.30 mm; DNO izquierdo 2.73 ± 0.27 mm) ($p = 0.805$; $p = 0.651$).

Conclusiones: Podemos concluir que la ultrasonografía transorbitaria es una técnica fiable para medir la atrofia del nervio óptico en la esclerosis múltiple.

Palabras clave: esclerosis múltiple, nervio óptico, atrofia, ultrasonografía transorbitaria.

ABSTRACT

Introduction: Several studies have shown that optical coherence tomography can be used to study neurodegeneration of the optic nerve (ON) in patients with multiple sclerosis (MS).

Objective: In this study, we aimed to evaluate the utility of transorbital ultrasonography (TOS) in optic nerve assessment and quantification of ON atrophy in MS patients, and to determine whether ON atrophy correlates with the disease duration and disability measured on the Kurtzke expanded disability scale (EDSS).

Methods: Prospective, multicentre, blinded cohort study of 59 patients diagnosed with relapsing-remitting MS (RRMS) and 36 controls.

Results: When measured with TOS, the diameter of both the right (2.69 ± 0.30 mm in cases; 3.20 ± 0.19 mm in controls, $p < 0.0001$) and left (2.71 ± 0.26 mm in cases; 3.24 ± 0.15 mm controls, $p < 0.0001$) ON of study patients was smaller than controls.

We observed a negative correlation between EDSS and both right ($\rho=0.524$) and left ($\rho=0.469$) ON diameter. We also observed a negative correlation between disease duration and both right ($r=0.602$) and left ($r=0.538$) ON diameter.

No difference was observed in the diameter of the right ON among patients with a history of optic neuritis (right OND 2.68 ± 0.29 mm) and patients with no history of optic neuritis (right OND 2.70 ± 0.30 mm) ($p = 0.805$)

Neither were differences observed in the diameter of the left ON among patients with a history of optic neuritis (left OND 2.69 ± 0.25 mm) and patients with no history of optic neuritis (left OND 2.73 ± 0.27 mm) ($p = 0.651$)

Conclusions: TOS is a reliable technique for measuring ON atrophy in MS.

Key words: multiple sclerosis, optic nerve, atrophy, transorbital ultrasonography.

ÍNDICE

ABREVIATURAS UTILIZADAS.....	19
ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS; GRÁFICOS Y ANEXOS.....	21
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	29
1.1. EPIDEMIOLOGIA.....	31
1.2. PATOGÉNESIS.....	34
1.2.1. Conceptos básicos de inmunología.....	34
1.2.2. Susceptibilidad genética.....	38
1.2.3. Factores ambientales.....	40
1.2.4. Inmunopatología.....	44
1.3. CURSO CLÍNICO.....	47
1.3.1. Características clínicas.....	47
1.3.2. Clasificaciones clínicas.....	51
1.4. DIAGNOSIS.....	55
1.4.1. Diagnóstico diferencial.....	55
1.4.2. Criterios diagnósticos.....	57
1.5. NEURODEGENERACIÓN.....	64
1.5.1. Desmielinización y daño axonal.....	64
1.5.2. Neurodegeneración, discapacidad y deterioro cognitivo.....	67
1.6. NERVIÓ ÓPTICO.....	69
1.6.1. Anatomía.....	69
1.6.2. Atrofia del nervio óptico.....	70
1.6.3. Ecografía del nervio óptico en patologías oculares y oftalmológicas.....	74
1.6.4. Ecografía del nervio óptico en la esclerosis múltiple.....	76
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS.....	81
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	83
2.2. HIPÓTESIS.....	85

CAPÍTULO III: OBJETIVOS.....	87
3.1. OBJETIVOS.....	89
CAPÍTULO IV: SUJETOS Y MÉTODO.....	93
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	93
4.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	93
4.2.1. Criterios de inclusión.....	94
4.2.2. Criterios de exclusión.....	94
4.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	94
4.4. INSTRUMENTOS DE MEDIDA	95
4.4.1. Ecografía transorbitaria.....	95
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	97
CAPÍTULO V: RESULTADOS.....	99
5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.....	101
5.2. RESULTADOS	107
5.2.1 Correlación entre DNO en casos y controles.....	107
5.2.2 Correlación entre DNO y EDSS.....	112
5.2.3 Correlación entre DNO y duración de la enfermedad.....	116
5.2.4. Correlación entre DNO y neuritis óptica.....	121
CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN.....	125
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES.....	137
CAPÍTULO VIII: LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	141
CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	145
CAPÍTULO X: ANEXOS.....	169

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- SNC:** sistema nervioso central.
APCs: células presentadoras de antígeno.
CD: células dendríticas.
Ac: anticuerpo.
MHC: complejo mayor de histocompatibilidad.
EM: esclerosis múltiple.
HLA: antígeno leucocitario humano.
BOC: bandas oligoclonales.
EBV: virus de Epstein-Barr.
EAE: encefalitis alérgica experimental.
TCR: receptor de los linfocitos T.
BHE: barrera hematoencefálica.
PVC: pérdida de volumen cerebral.
RM: resonancia magnética.
TC: tomografía cerebral.
EDSS: Escala Expandida de Discapacidad.
LCR: líquido cefalorraquídeo.
EMRR: esclerosis múltiple recurrente remitente.
EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.
EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva.
SCA: síndrome clínico aislado.
ATP: trifosfato de adenosina.
NO: nervio óptico.
OCT: tomografía de coherencia óptica.
ETO: ecografía transorbitaria.
DNO: diámetro del nervio óptico.
TME: tratamiento modificador el curso de la enfermedad.
OD: ojo derecho.
OI: ojo izquierdo.
ICC: índice de correlación intraclase.

DE: desviación estándar.

MSNO: pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de neuritis óptica.

MS no-NO: pacientes con esclerosis múltiple sin antecedentes de neuritis óptica.

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Distribución geográfica de la esclerosis múltiple a nivel mundial en 2013.

Figura 2. Exposición a las radiaciones UV a nivel mundial.

Figura 3. EDSS.

Figura 4. Patrones clínicos de la esclerosis múltiple.

Figura 5. Imagen ecográfica del globo ocular y del nervio óptico.

Figura 6. Medición del NO en la imagen ecográfica.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios epidemiológicos realizados en España.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial para la esclerosis múltiple.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Shumacher.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de McAlpine.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de Poser.

Tabla 6. Criterios diagnósticos radiológicos de Barkhof.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de McDonald 2010.

Tabla 8. Características demográficas de la población del estudio.

Tabla 9. Características clínicas de la población del estudio.

Tabla 10. Puntuación EDSS categorizada en baja (<3) y alta (>3).

Tabla 11. Distribución de los pacientes según la duración de enfermedad

Tabla 12. Puntuación EDSS categorizada en baja y alta.

Tabla 13. Distribución de los pacientes según la duración de la enfermedad categorizada en baja, media y alta.

Tabla 14. Análisis descriptivo de la variable DNO en los pacientes con EM.

Tabla 15. Análisis descriptivo de la variable DNO en los individuos sano.

Tabla 16. Comparación entre DNO derecho e izquierdo en los pacientes con EM

Tabla 17. Coordenadas de la curva de ROC.

Tabla 18. Tabla de contingencia para cálculo de la sensibilidad y especificidad de la variable DNO en los pacientes con EM e individuos sanos.

Tabla 19. Correlación entre puntuación EDSS y DNO del ojo derecho en los pacientes diagnosticados de EM.

Tabla 20. Correlación entre puntuación EDSS y DNO del ojo izquierdo en los pacientes diagnosticados de EM.

Tabla 21. Correlación entre las medias del DNO del ojo derecho según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

Tabla 22. Correlación entre las medias del DNO del ojo izquierdo según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

Tabla 23. Características de los pacientes con EM con y sin antecedentes de neuritis óptica.

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

Gráfico 1. Distribución de los pacientes y de los controles por sexo.

Gráfico 2. Distribución de los pacientes según la duración de la enfermedad expresada en años.

Gráfico 3. Distribución de los pacientes según la EDSS.

Gráfico 4. Puntuación EDSS categorizada en baja (<3) y alta (>3).

Gráfico 5. Distribución de los pacientes según la duración de la enfermedad categorizada en baja, media y alta.

Gráfico 6. Comparación del DNO del ojo derecho entre los pacientes diagnosticados de EM y controles.

Gráfico 7. Comparación del DNO del ojo izquierdo entre los pacientes diagnosticados de EM y controles.

Gráfico 8. Curva de ROC.

Gráfico 9. Correlación entre puntuación EDSS y DNO del ojo derecho en los pacientes diagnosticados de EM.

Gráfico 10. Correlación entre puntuación EDSS y DNO del ojo izquierdo en los pacientes diagnosticados de EM.

Gráfico 11: distribución de los pacientes diagnosticados de EM según la EDSS categorizada en baja y alta.

Gráfico 12. Comparación de las medias del DNO OD de los pacientes diagnosticados de EM según la EDSS categorizada en baja y alta.

Gráfico 13. Comparación de las medias del DNO OI de los pacientes diagnosticados de EM según la EDSS categorizada en baja y alta.

Gráfico 14. Correlación entre diámetro del NO derecho y duración de la enfermedad.

Gráfico 15. Correlación entre diámetro del NO izquierdo y duración de la enfermedad.

Gráfico 16. Distribución de los pacientes diagnosticados de EM y categorizados según la duración de la enfermedad.

Gráfico 17. Correlación entre las medias del DNO del ojo derecho según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

Gráfico 18. Correlación entre las medias del DNO del ojo izquierdo según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

Gráfico 19. Comparación del DNO derecho entre los pacientes con antecedentes de neuritis óptica (MSNO) y sin antecedentes de neuritis óptica (MS no-NO).

Gráfico 20. Comparación del DNO izquierdo entre los pacientes con antecedentes de neuritis óptica (MSNO) y sin antecedentes de neuritis óptica (MS no-NO).

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Escala EDSS de Kurtzke

ANEXO 2: Consentimiento informado

I - INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en el 2013 había 2.3 millones de personas diagnosticadas de EM.

Hay casos registrados en prácticamente todos los países de nuestro planeta, pero con una variación importante de la prevalencia entre las diferentes áreas geográficas. Distintos estudios muestran una elevada prevalencia en Norte América y en Europa (respectivamente 140 y 108 casos por cada 100.000 habitantes) y muy baja en África sub-sahariana y en Asia oriental (respectivamente 2.1 y 2.2 casos por cada 100.000 habitantes). A nivel europeo, la prevalencia máxima se ha registrado en Suecia (189 casos por cada 100.000 habitantes) y la mínima en Albania (22 casos por cada 100.000 habitantes) (1).

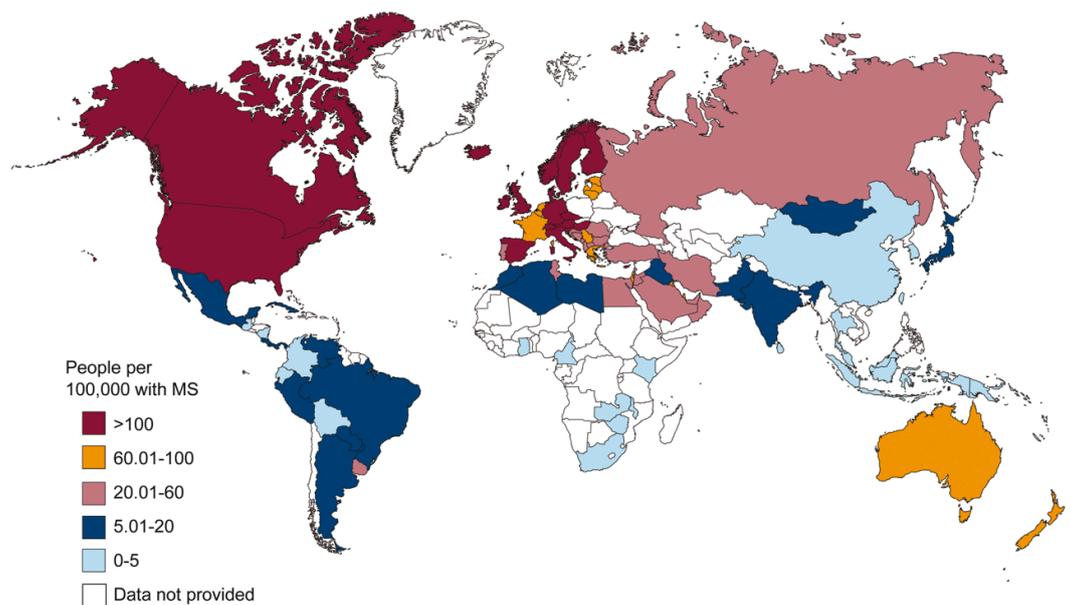


Figura 1. Distribución geográfica de la esclerosis múltiple a nivel mundial en 2013 (1)

La figura 1 muestra la distribución geográfica de la EM a nivel mundial en 2013; tras un atento análisis observamos que la prevalencia de la enfermedad aumenta con la latitud, siendo máxima en las áreas más septentrionales y mínima en la zona ecuatorial. La influencia de la latitud sobre la EM ha sido ampliamente estudiada y hace falta volver atrás, a los años 60, para encontrar los primeros datos que lo referencian. Fue entonces, cuando Kurtzke, identificó tres áreas de riesgo según la prevalencia. Una zona de riesgo elevado, con una prevalencia superior a 100 casos por cada 100.000 habitantes correspondiente a: Canadá, Norte América y Norte Europa. Una zona de riesgo intermedio, con una prevalecía entre 50 y 100 casos, correspondiente al Sur de Estados Unidos, Sur Europa y norte de Canadá; y una zona de riesgo bajo, con una prevalencia inferior a 50 casos y correspondiente a Asia, África, América central y del sur (2,3). Los estudios realizados en los últimos 50 años han demostrado ciertas inexactitudes en la subdivisión de Kurtzke, particularmente en zonas de riesgo intermedio como Italia y España donde la prevalencia es superior a 100 casos por cada 100.000 habitantes.

En España se han realizado numerosos estudios de prevalencia (tabla 1), el primeros de ellos, en los años 60, objetivó una prevalencia de 6.8 casos por cada 100.000 habitantes (4). En los estudios realizados en los años 80 la prevalencia había alcanzado los 18.7 casos (5–10) y en los 90 los 65 casos (11–18). Los estudios más recientes han evidenciado un aumento de la prevalencia, mostrando datos de hasta 125 casos por cada 100.000 habitantes sin diferencias significativas entre las regiones más al norte y las del sur de España (19–24).

Al igual que con la prevalencia, se ha evidenciado a nivel mundial un progresivo aumento de la incidencia de la EM (25). En España los últimos datos han evidenciado una incidencia de 4.6 casos por 100.000 habitantes/año (22).

Numerosos factores podrían en parte justificar el aumento de la prevalencia e incidencia de la EM. El método de recogida de los datos epidemiológicos en la actualidad se realiza mediante métodos informáticos que le otorgan más exactitud respecto a la recogida de datos de los años 60. En la actualidad, se dispone de criterios diagnósticos más estrictos y de técnicas diagnósticas más fiables que en el pasado. La accesibilidad a las estructuras sanitarias ha mejorado y la esperanza de vida se ha incrementado de forma considerable en los últimos decenios. Por lo tanto, sólo podemos especular, que la prevalencia y la incidencia de la EM están

en aumento. Lo que sí se puede afirmar con rotundidad es que, contrariamente a lo que había descrito Kurtzke, España estaría incluida dentro de las áreas de alto riesgo de EM.

Año	Área de estudio	Localización en España	Prevalencia (por 100,000)	Fuente
1968	<i>Cataluña</i>	Norte-Este	6.5	(Oliveras, 1968)
1983	<i>Las Palmas</i>	Islas Canarias	6.2	(Sosa et al.1983)
1984	<i>Cantabria</i>	Norte (Centro)	5.6	(Miro et al., 1984)
1986	<i>Málaga</i>	Sur Este	10.9	(Fernandez et al., 1986)
1987	<i>Aragón</i>	Norte Este	9.1	(Barduzal et al., 1987)
1985	<i>Salamanca</i>	Oeste	10.6	(Ruiz et al., 1988)
1988	<i>Zamora</i>	Norte Oeste	11.6	(Ruiz, Ortín, 1988)
1988	<i>Alcoy</i>	Sur Este	17.2	(Martín et al., 1988)
1988	<i>Osona</i>	Norte Este	18.7	(Bufill et al., 1995)
1989	<i>Lanzarote</i>	Islas Canarias	15.0	(Garcia et al., 1989)
1991	<i>Navarra</i>	Norte	16.4	(Anton et al., 1991)
1991	<i>Gijón</i>	Norte	23.3	(Uria et al., 1997)
1992	<i>Alcoy</i>	Sur Este	27.6	(Rivera, 1991)
1994	<i>Vélez</i>	Sur Este	53.0	(Fernandez et al., 1994)
1994	<i>Bajo Aragón</i>	Este	35.0	(Modrego , 2003)
1995	<i>Segovia</i>	Centro	56.0	(Sempere et al., 1995)
1995	<i>Osona</i>	Norte Este	58.0	(Bufill, Blesa, 1995)
1996	<i>Calatayud</i>	Norte Este	58.0	(Pina et al., 1998)
1997	<i>Teruel</i>	Este	32.0	(Modrego et al., 1997)
1997	<i>Gijón</i>	Norte	65.0	(Uria, Abad, 1997)
1997	<i>Alcoy</i>	Sur Este	41.3	(Mallada et al., 2000)
1998	<i>Móstoles</i>	Centro	43.4	(Benito et al., 1998)
202	<i>Las Palmas</i>	Islas Baleares	77.5	(Alandro et al, 2005)
2003	<i>Santiago de Compostela</i>	Norte Oeste	79.0	(Ares, Prieto, 2007)
2003	<i>Bajo Aragón</i>	Este	75.0	(Modrego, 2003)
2010	<i>Murcia</i>	Sur	71.9	(Candelieri et al., 2016)
2011	<i>Sevilla</i>	Sur Este	90.2	(Izquierdo et al., 2015)
2011	<i>La Rioja</i>	Norte	65	(Bartulos et al., 2015)
2011	<i>Málaga</i>	Sur Este	125	(Fernandez et al., 2012)

Tabla 1. Estudios epidemiológicos sobre EM

1.2 PATOGÉNESIS

1.2.1 Conceptos básicos de inmunología

El sistema inmunitario, sistema inmune o sistema inmunológico, es el conjunto de estructuras y procesos biológicos del interior de un organismo, que le permite mantener la homeostasis o equilibrio interno frente a agresiones externas, ya sean de naturaleza biológica (agentes patógenos) o físico-químicos (como contaminantes o radiaciones), e internas (por ejemplo, células cancerosas) (26).

La inmunidad innata, también conocida como inmunidad inespecífica o natural, se ocupa de la primera respuesta al ataque por parte de un patógeno. Esta parte del sistema inmunológico es filogenéticamente la más antigua y además de en los mamíferos, se puede encontrar en vermes e insectos. Consta de barreras de tipo físico (piel, mucosas, cilios), químico (ph intestinal, lisozimas, esperminas, β -lisinas, lactoperoxidasas) y biológico. Ésta última está constituida por la flora bacteriana normal de nuestro organismo y por una parte del componente celular del sistema inmunitario como los macrófagos, los polimorfonucleares, las células NK, los eosinófilos, los linfocitos T intra epiteliales $\gamma\delta$ y los linfocitos B-1. No podemos obviar que varios factores solubles (INF, TNF, proteínas de fase aguda, vía alternativa del sistema del complemento, Ac naturales producidos por los linfocitos B-1) también participan en este mecanismo de defensa.

La característica principal de la inmunidad innata es que genera una respuesta inespecífica contra el patógeno y que no se incrementa con el número de exposiciones al mismo agente. Además, cada molécula o célula actúa contra diferentes agentes patógenos. Este sistema puede ser definido como la primera barrera de defensa, que se ocupa de detener en primera instancia a los microorganismos y permite el desarrollo de una respuesta más específica y efectiva para la eliminación del agente patógeno.

La inmunidad adaptativa, también conocida con inmunidad específica o adquirida, es filogenéticamente más joven que la innata y se encuentra sólo en los vertebrados.

Este tipo de inmunidad consta de elementos celulares (linfocitos T y B) y humorales (vía clásica del complemento, anticuerpos y citoquinas). Para que se

desarrolle una respuesta específica, es necesario un cierto periodo de tiempo en el que se reconoce el agente patógeno y se activan los mecanismos de defensa que se ocupan de su eliminación. Una de las características de la inmunidad adaptativa es la capacidad de memorizar la respuesta de forma que sea más rápida y de mayor magnitud en las sucesivas exposiciones al mismo microorganismo.

Los mecanismos de respuesta específica se suelen clasificar en celulares y humorales. El primero está constituido por los linfocitos T y se ocupa de la defensa frente a patógenos intracelulares como virus, bacterias y parásitos. El segundo está compuesto por los linfocitos B y por sus anticuerpos, que se encargan de la eliminación de microorganismos extracelulares y toxinas. En realidad esta subdivisión es puramente académica porque la exposición a cualquier patógeno activa todos los mecanismos de defensa que de forma conjunta participan en su erradicación.

En el momento que un microorganismo penetra a través de la piel o de las mucosas se encuentra a los elementos celulares de la inmunidad inespecífica como las células natural killer (NK) y a los macrófagos en los tejidos. Estas células en principio intentan eliminar el patógeno mediante fagocitosis y mediante la producción de óxido nítrico. Además, participan en la génesis de la inflamación mediante la elaboración de citoquinas IL-1, IL-6 y TNF α .

Mientras esta primera línea de defensa intenta eliminar el patógeno, las células presentadoras del antígeno se ocupan de activar los linfocitos y desencadenar la respuesta inmune específica. En los tejidos más expuestos al ambiente externo (piel, pulmón e intestino) residen las células dendríticas que son unas las APCs más eficientes. Estas células son leucocitos derivados de la médula ósea. Están presentes también en el bazo, hígado y en los tejidos linfoides y poseen la capacidad de desplazarse mediante las vías hemática y linfática a prácticamente todos los tejidos del cuerpo. Su función es la de presentar los antígenos a los linfocitos para estimularlos o inducir tolerancia.

El proceso de presentación del antígeno consta de varias fases. Inicialmente la APCs reconoce un antígeno, que sucesivamente internaliza y procesa reduciéndolo a péptidos. Sucesivamente los une a las moléculas "presentadoras" del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I o II y finalmente los expresa en su superficie para que se puedan ligar a los receptores de los linfocitos.

No hay que olvidar que, no todos los microorganismos que entran en contacto con nuestros organismos son dañinos, como la microbiota intestinal indispensable para el correcto funcionamiento del sistema digestivo. El sistema inmune desempeña un doble papel; por un lado genera tolerancia hacia los microorganismos útiles para nuestro organismo y por otro lucha con los patógenos peligrosos.

En ausencia de inflamación, las CD recogen antígenos en los tejidos periféricos, se desplazan hasta los tejidos linfoides (bazo y nódulos linfoides) y los presentan a los linfocitos T. De esta forma, el sistema inmunitario está constantemente actualizado sobre los antígenos presentes a nivel intestinal, provengan de proteínas alimentarias o de la microbiota intestinal. Un proceso similar se realiza también a nivel de otros tejidos periféricos como piel y pulmón. Así el sistema inmunitario genera tolerancia y evita respuestas innecesarias y potencialmente dañinas.

En caso de inflamación, las CD reconocen el intruso y captan el antígeno; abandonan el tejido periférico para dirigirse a los nódulos linfáticos donde lo presentan a los linfocitos T, activando así una respuesta inmune específica.

Para que tenga lugar la presentación del antígeno es necesaria la interacción entre el complejo antígeno-MHC y el receptor de los linfocitos. Esta unión suele ser algo inestable precisando la ayuda de un correceptor linfocitario, el CD4 expresado por los linfocitos T helper y el CD8 de los linfocitos T citotóxicos (27,28).

La presencia de diferentes correceptores permite dividir las células T en dos grandes grupos, linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+. Los CD4+ se definen células "helper" porque su papel principal es "ayudar" a otras células del sistema inmune a que desarrollen su actividad; activan a los linfocitos B y estimulan la producción de anticuerpos, promueven la activación y la proliferación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos e incrementan la acción bactericida de los macrófagos.

Las células T se subdividen en los siguientes subgrupos (29):

- 1- Linfocitos Th1: participan en la erradicación de patógenos intracelulares, como virus, algunas bacterias y tumores mediante la producción de citoquinas como la IL-2, el INF- γ y TNF- β .
- 2- Linfocitos Th2: intervienen en la eliminación de patógenos

extracelulares grandes como los helmintos mediante la secreción de citoquinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13.

Los linfocitos T CD8⁺ se suelen definir como citotóxicos. Son unas de las principales células de la inmunidad celular y atacan a células infectadas por microorganismos intracelulares, en particular virus. Tras haber sido activadas por una APCs, producen y liberan gránulos que contienen proteínas como las perforinas y las granzimas. Las primeras se ligan a la membrana de la células infectadas y forman un poro que sucesivamente es utilizado por las granzimas para penetrar a nivel intracelular y desencadenar la muerte celular por apoptosis. Esta no es la única vía utilizada por los linfocitos T CD8⁺ para erradicar las células infectadas, utilizando otras dos formas: la primera, mediante la interacción entre el receptor Fas/FasL que activa la cascada de las caspasas y conduce a muerte celular por apoptosis; la segunda, mediante la producción de citoquinas TNF- α e INF- γ .

Existen otras células T, ya que en los últimos años se han identificado también linfocitos Th17 que se caracterizan por la producción de IL-17 y a los linfocitos Treg que desarrollan un papel importante en los mecanismos de tolerancia inmunológica.

El último subgrupo de células T está formado por los linfocitos T $\gamma\delta$. Se suelen definir linfocitos T atípicos porque no reconocen el antígeno mediante mecanismos de presentación dependiente del MHC. En la actualidad todavía no está claro qué sistema de activación utilizan. A diferencia de las otras células T, estos son linfocitos polifacéticos en cuanto que están capacitados para producir citoquinas como TNF- α , INF- γ e IL-17, desarrollar actividad citotóxica mediante la producción de perforinas y granzimas, y presentar antígenos a otras células.

Una de las características principales de la inmunidad adaptativa es su capacidad de memorizar el patógeno después de la primera infección para que la respuesta y eliminación sea más rápida y efectiva en caso de reinfección; esta función se debe principalmente a los linfocitos T helper de memoria.

El último grupo de células que participan en la respuesta inmune adaptativa está formado por los linfocitos B. La maduración de estas células se realiza en la médula ósea, que por eso, se suele definir un órgano linfoide primario. Este proceso, conocido también como linfopoyesis B, se realiza en ausencia de estímulo antigénico. La segunda parte de la maduración, mediada

por el estímulo antigénico, se desarrolla en los tejidos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

Los linfocitos B son los responsables principalmente de la inmunidad adaptativa humoral mediada por anticuerpos. En realidad estas células desarrollan ulteriores actividades; al principio de la inflamación actúan como APCs, son capaces de reconocer el patógeno, fagocitarlo y sucesivamente exponer el antígeno en la superficie celular mediante el MHC-II. Así consiguen activar a los linfocitos Th CD4+ que producen citoquinas para estimular la proliferación de linfocitos B y su transformación en células plasmáticas que finalmente producen los anticuerpos específicos contra el antígeno. Este mecanismo de activación se define como "T dependiente" porque necesita la colaboración de los linfocitos T.

Existe también una segunda vía de activación, definida como "T independiente" donde es el antígeno el que directamente activa a los linfocitos B y estimula la producción de cadenas IgM.

Una ulterior vía de activación de los linfocitos es la mediada por los macrófagos, siendo estos los que reconocen el patógeno, lo fagocitan, exponen el antígeno en su superficie y lo presentan a los linfocitos B activándolos.

Es evidente que el sistema inmunitario es extremadamente complejo y que para su correcto funcionamiento es necesario un equilibrio constante entre tolerancia y respuesta a patógenos; por lo tanto, es fácil entender que cualquier alteración en ese equilibrio, por mínima que sea, es capaz de desencadenar una respuesta inmune aberrante y causar las que se suelen definir como enfermedades autoinmunes.

1.2.2 Susceptibilidad genética

La patogénesis de la esclerosis múltiple es extremadamente compleja y los mecanismos que desencadenan la respuesta autoinmunitaria son conocidos solo en parte. Actualmente se cree que múltiples factores ambientales actúan sobre sujetos genéticamente predispuestos desencadenando una respuesta inmune aberrante.

Los primeros estudios sobre la predisposición genética son de los años 70; fue entonces cuando se postuló que un familiar consanguíneo de primer grado de un paciente con EM tiene un riesgo de desarrollar la enfermedad 20 veces

superior respecto a la población general (30).

El riesgo es más alto no solo en familiares de primer grado, sino también en los de segundo y tercer grado con una probabilidad que va progresivamente disminuyendo al disminuir el grado de consanguinidad (31).

En España la prevalencia de los casos familiares de EM se estima alrededor del 7.4% del total, principalmente con un curso clínico recurrente remitente y en algunos casos de curso secundariamente progresivo; no se han encontrado casos familiares con curso primariamente progresivo (32).

En ninguno de los estudio realizado se ha encontrado un patrón de herencia determinado (33).

Datos interesantes se han obtenido a partir de los estudios realizados en gemelos. Hansen et al. (34) han utilizado los datos procedentes de la base de datos nacional danesa de EM para estudiar las características epidemiológicas de la enfermedad en los casos gemelares. Se ha demostrado que el riesgo absoluto de desarrollar EM es del 24% en caso de tener un gemelo homocigoto afectado por la enfermedad y del 3% en el caso de ser gemelos dicigóticos.

En caso de tener uno de los padres con EM el riesgo que los hijos desarrollen la enfermedad es del 2.49%, particularmente interesante es que el riesgo se incrementa de forma considerable en el caso de ser hijo de ambos padres con EM, alcanzando casi un 30% (35,36).

Numerosos estudios han mostrado una asociación entre determinados alelos específicos del antígeno leucocitario humano y la EM, en particular con el HLA de clase II. Ser portador del alelo HLA-DRB1*15 duplica el riesgo de desarrollar la enfermedad (37,38); otros alelos como el HLA DRB1*04 y el HLA-DRB1*17 son factores predisponente a la enfermedad (39,40). Imrell et al. (39) han evidenciado que no hay diferencias demográficas ni clínicas en los pacientes con EM con y sin BOC, pero si hay diferentes características inmunogenéticas; en particular el HLA-DRB1*15 está asociado con la variante de EM con presencia de BOC y el HLA DRB1*04 con la variante sin BOC.

1.2.3 Factores ambientales

La susceptibilidad genética en si no es suficiente para que un sujeto desarrolle la EM, por eso, se supone que sobre esa base genética actúen factores ambientales que desencadenan los mecanismos que ponen en marcha la enfermedad. Fue a raíz de los primeros estudios epidemiológicos que se ha empezado a sospechar que hay factores ambientales que participan en el desarrollo de la enfermedad. La particular distribución geográfica de la EM y su relación con la latitud no es atribuible solo a factores genéticos, por lo tanto es evidente que algún factor de tipo ambiental entre en juego en la génesis de la enfermedad. Datos a favor de esta hipótesis derivan desde los estudios sobre la influencia de los flujos migratorios en la EM. Se ha demostrado que la prevalencia de la EM es inferior a lo esperado en los migrantes que se han movido desde un área a alto riesgo a una con bajo riesgo, en particular esta tendencia es más evidente cuando la migración se ha realizado antes de los 15 años de edad. De forma inversa, el riesgo se va incrementando en el caso de sujetos que han migrado desde una zona con bajo riesgo a una de riesgo elevado. Por lo tanto, un individuo que ha pasado su infancia en un país con baja prevalencia y que se ha trasladado a un país con alta prevalencia antes de los 15 años de edad, tiene el mismo riesgo de desarrollar EM de uno nacido en ese mismo país (41,42).

Particularmente interesante es la descripción de pequeñas epidemias de EM en diferentes lugares del mundo, como en las Islas Feroe. Estas son unas pequeñas islas al norte de Escocia donde se han descrito hasta 3 pequeñas epidemias entre los años 1943 y 1973. Otro lugar afectado por un pequeño clúster de EM ha sido Rochester, en estados Unidos, donde entre el 1970 y 1979 se diagnosticaron 11 casos en una industria manufacturera. Desafortunadamente en ninguno de los casos se ha conseguido descubrir un claro factor desencadenante. (43,44). Teniendo en cuenta la particular distribución geográfica de la enfermedad y su correlación con la latitud, parece obvio que uno de los factores ambientales más estudiado haya sido la vitamina D y su correlación con la exposición solar.

Esta vitamina por una parte se obtiene mediante los alimentos en forma de vitamina D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalfiferol) y por otra se sintetiza por vía endógena a partir del 7-dehidrocolesterol que a nivel cutáneo se transforma en colecalfiferol en presencia de la luz solar.

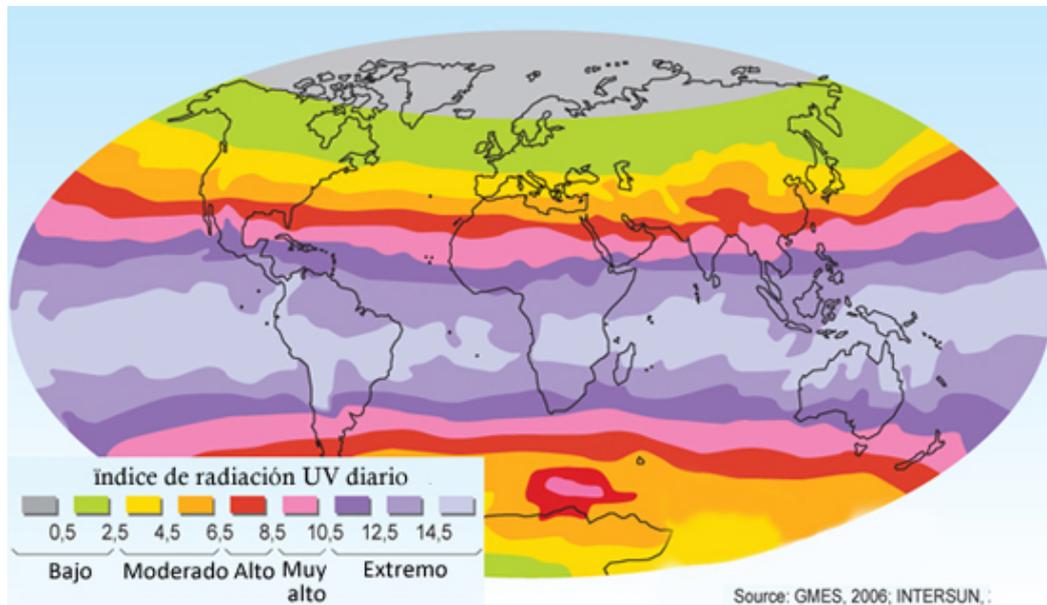


Figura 2. Exposición a las radiaciones UV a nivel mundial.

Fuente: <https://overcomingms.org%20disponible%20a%20https/>

En los países occidentales se consume una cantidad escasa de alimentos que contienen vitamina D, por eso la fuente principal es la síntesis cutánea de la hormona; casi el 90% de la reserva corporal se producen de esta forma. Para mantener niveles séricos adecuados es suficiente exponer al sol cara y brazos durante 5-15 min diarios en los meses de primavera-verano y otoño.

Este heterolípido actúa de forma conjunta con la hormona paratiroidea en la homeostasis del calcio, pero en las últimas décadas se ha ido progresivamente descubriendo su acción antitumoral y su implicación en la regulación de la función inmunitaria, en particular su actividad antiinflamatoria obtenida mediante la inhibición de la síntesis de IL-2 y la estimulación de la producción de IL-10 (45).

Se ha demostrado que los pacientes con EM tienen niveles de vitamina D inferiores respecto a la población sana y que este déficit se pone más en manifiesto durante las reagudizaciones (41).

El riesgo de recaídas se incrementa de forma lineal con el descenso de los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamin D aproximadamente de un 12% por cada 10 nmol/l (equivalentes a 4 ng/ml)(46).

Generalmente el rango de normalidad de la 25-hidroxi-vitamin D oscila

entre 30 y 100 ng/ml, que según la bibliografía actual son los niveles necesarios para que haya un correcto metabolismo óseo, pero no tienen en cuenta la actividad extra calcémica de la vitamina D; en los pacientes con EM se ha demostrado que niveles inferiores a 40 ng/ml se asocian a un aumento del riesgo de brotes y a una mayor carga lesional cerebral (47).

Son numerosos los estudios que han demostrado la asociación entre déficit de vitamina D y EM, tanto que ya se han realizado algunos ensayos clínicos con suplementación de vitamina D, desafortunadamente los resultados no han sido concluyentes y por eso en la actualidad todavía no está claro ni si deberíamos, ni cuando se debería comenzar la suplementación y a que dosis (48,49).

La infección por el virus de Epstein-Barr es uno de los otros factores ambientales que parece estar asociado con la EM. Generalmente el primer contacto con este virus ocurre durante la primera década de vida, en la mayoría de los casos de forma asintomática. La infección, si se contrae en la adolescencia o en la edad adulta, suele cursar con la forma sintomática de la enfermedad causando la mononucleosis (50).

En los países en vías de desarrollo, aproximadamente el 90% de los niños es seropositivo para el EBV antes de los 6-8 años, mientras que en los países occidentales la infección suele ser más tardía; solo el 50% de los niños es seropositivo antes de los 6-8 años y se alcanza una seropositividad del 80% en los adultos (51). Una de las características de este virus es su capacidad de infectar a las células B y permanecer dentro de ellas de forma latente a lo largo de toda la vida (52).

Fue en los años 80 cuando por primera vez Bray et al. evidenciaron que la prevalencia de infección por EBV era significativamente más alta en los pacientes con EM respecto a los controles sanos, además se objetivaron elevado título del anticuerpo IgG contra el antígeno de la cápside viral (VCA) (53).

Los estudios realizados sucesivamente han confirmado estos datos y además, han mostrado que tener como antecedente una mononucleosis por EBV o ser seropositivo para el anticuerpo IgG anti-EBNA-1 e IgG anti VCAM, aumenta el riesgo de desarrollar EM (54-56). En los sujetos sanos seropositivos para EBV, el aumento del título de anticuerpos, aumenta el riesgo de desarrollar EM en un periodo de 5 años; la infección por otros virus (rubeola, sarampión, herpesvirus I, Varicela/Zoster y Citomegalovirus) no aumenta el riesgo de EM (41).

Algunos estudios post mortem, realizados en sujetos con EM en forma progresiva, muestran la presencia de células B infectadas por EBV en los folículos ectópicos meníngeo. Sin embargo estos datos no se han confirmado en estudios sucesivos; la discrepancia entre los resultados, posiblemente sea debida a las diferentes técnicas utilizadas para detectar el virus (57).

Se han formulado numerosas hipótesis para explicar la implicación del EBV en la patogénesis de la EM; la más conocida supone un mimetismo entre los antígenos del virus y de la mielina capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria de tipo cruzado (58). Otros autores han hipotetizado que la respuesta inmunitaria sea desencadenada por la expresión de superantígenos por parte de las células B infectadas por el EBV (59). En alternativa a una respuesta citolítica T mediada podría ser inducida por los linfocitos B infectados presentes en los tejidos linfoides ectópicos meníngeos en el SNC (60). Desafortunadamente, a pesar de las numerosas teorías propuestas, ninguna de ellas permite explicar de forma satisfactoria como el EBV interviene en la patogénesis de la EM.

Si por un lado la infección por EBV aumenta el riesgo de desarrollar EM, por otro lado la infección por otros agentes parece tener un efecto protector, es este el caso del *Trichuris Trichiura*.

Este nematodo es prevalente en zonas subdesarrolladas del mundo y su distribución mundial es prácticamente opuesta a la de la esclerosis múltiple; es decir la EM está casi ausente en las áreas donde este parásito está más presente y, al contrario, en las zonas donde hay elevada prevalencia de EM el *Trichiura* está casi ausente (61).

En las Indias Occidentales Francesas en el siglo XX ha habido una progresiva reducción del parasitismo intestinal gracias la higienización de varias áreas del país; de forma concomitante, en el mismo periodo se ha detectado un incremento de la prevalencia de EM (62).

Estudios realizados en modelos animales han mostrado que la EAE causa elevada discapacidad en las ratas criadas en ambiente libre de patógenos y mínima en las criadas en ambiente con escaso saneamiento (63).

Estos datos han empujado a algunos autores a formular la "hipótesis higiénica" en la esclerosis múltiple, que teoriza que, la progresiva higienización de los países occidentales ha causado una drástica disminución de la infecciones en la infancia y un aumento de las enfermedades alérgicas y autoinmunes.

Desafortunadamente esta teoría, aunque muy interesante, no permite explicar porque la infección por EBV aumenta el riesgo de EM, por lo tanto, actualmente podemos solo asumir que las infecciones juegan un papel importante en la patogénesis de la EM pero que no son el único factor implicado.

1.2.4. Inmunopatología

La inmunopatología de la EM es extremadamente compleja y solo parcialmente conocida. Se supone que se debe a una disregulación del sistema inmune por la acción de varios factores ambientales en un sujeto genéticamente predispuesto.

En el individuo sano, los oligodendrocitos se ocupan de formar la vaina miélica que va a envolver los axones de las neuronas del SNC. La EM se suele definir una enfermedad de tipo desmielinizantes porque causa afectación severa de la mielina oligodendrocitaria y desmielinización.

La EM es también conocida con el nombre de esclerosis en placas, porque el hallazgo anatomopatológico típico de esta enfermedad son las “placas” de desmielinización a nivel del SNC.

A nivel microscópico las placas se caracterizan por la presencia de infiltrado inflamatorio perivenular y por el daño miélico y axonal. Se suelen distinguir los siguientes tipos (64):

1. Placa aguda: caracterizada por la presencia de infiltrado inflamatorio en el espacio perivascular, pérdida de la arquitectura de la BHH y pérdida de mielina que pero no afecta a la totalidad de los axones.
2. Placa crónica activa: caracterizada por la presencia en su porción de central de desmielinización completa y daño axonal. Alrededor de esta zona central es posible identificar un área donde es posible identificar mielina alterada y macrófagos que la fagocitan. Esto indica que la placa está aumentando su tamaño en dirección centrifuga.
3. Placa inactiva: caracterizada por la presencia de desmielinización completa asociada a un bajo número de axones y oligodendrocitos. Su porción central contiene un elevado número de astrocitos y no se evidencia desmielinización en los bordes.

Los estudios histológicos realizados en pacientes con EM han permitido

identificar 4 patrones típicos. De estos los más frecuentes son el de tipo I y II, mientras que el más raro es el IV (65):

- Patrón I: presencia de desmielinización e infiltrado inflamatorio constituido principalmente por linfocitos T y macrófagos
- Patrón II: similar al patrón I, pero el infiltrado inflamatorio que lo caracteriza está formado por linfocitos T y B. Se observa además la deposición de anticuerpos y complemento (C9neo)
- Patrón III: presencia de oligodendrocitos que han sufrido apoptosis, pérdida de glicoproteína asociada a la mielina (MAG) y afectación de la mielina que aparece alterada.
- Patrón IV: no se objetiva inflamación ni daño mielínico. Se caracteriza por la presencia de daño oligodendrocítico no apoptótico.

Desde el punto de vista inmunológico, la fase inicial de la enfermedad se caracteriza por la presencia de numerosas células inflamatorias, principalmente macrófagos y linfocitos CD8+, acompañados en menor número por los linfocitos T CD4+, linfocitos B y células plasmáticas. Sucesivamente se hacen evidentes los infiltrados linfocitarios T y B acompañados por la activación de la microglía y de los astrocitos (66). Los datos histopatológicos indican claramente la implicación del sistema inmunitario en la patogénesis de la enfermedad, sin embargo, todavía no está claro el mecanismo que conduce a la infiltración del SNC por parte de sus células.

En el sujeto sano, el timo desarrolla una importante función de “tolerancia” que permite la eliminación de los linfocitos autorreactivos. Este mecanismo no es perfecto y un mínimo número de linfocitos autorreactivos es liberado en la periferia. Aquí entra en juego un segundo sistema de control mediado por los linfocitos T *reg* que se ocupan eliminar estos leucocitos. Se supone que en la EM, este segundo mecanismo de control falla por una menor actividad de los linfocitos T *reg* o por una resistencia de los linfocitos T y B a los mecanismos de supresión. En la EM es deficitaria la supresión de los linfocitos T y B autorreactivos en contra del SNC que por lo tanto pueden ser activados por un antígeno a nivel periférico. Actualmente todavía no está claro como ocurre la activación de los linfocitos T y B, se supone que es debida a un mecanismo de mimetismo molecular, a la activación de linfocitos “bystander” o la expresión de

un TCR con diferentes especificidades (67–69).

Tras la activación, los linfocitos T CD8+, los linfocitos CD4+ Th1 y Th17, los linfocitos B y las células de la inmunidad innata atraviesan la BHE conduciendo la inflamación y el daño tisular en el SNC (70).

A nivel del SNC los linfocitos T CD4+ son reactivados por las APCs y comienzan a producir citocinas proinflamatorias como INF- γ e IL17, incrementando la respuesta inflamatoria mediante el reclutamiento de monocitos y la activación de la microglía, que causan desmielinización y daño neuronal mediante mecanismos contacto-dependiente o a través de la liberación de sustancias neurotóxicas como el óxido nítrico, el O₂ y el TNF- α (71).

La reactivación de los linfocitos T CD4+ a nivel de SNC causa además la activación de linfocitos T CD4+ naive mediante la expansión de los epítomos, este mecanismo permite activar nuevos linfocitos T no estimulados por la presentación del antígeno inicial y así amplificar la respuesta inflamatoria (72). Los linfocitos CD8+ también tienen un rol en la inmunopatología de la EM, se ha demostrado la presencia de estas células en las lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca y en la sustancia gris cortical, además su número está estrictamente correlacionado con el daño axonal (73).

En el LCR de los pacientes con EM se ha evidenciado la presencia de linfocitos CD8+ con una actividad citolítica incrementada en contra del EBV y una expansión clonal de los CD8+ reactivos en contra de ese virus. Estos datos ofrecen una interesante correlación entre la exposición a un factor ambiental y el desarrollo de la EM (74).

Clásicamente, la EM ha sido definida como una enfermedad autoinmunitaria mediada por la respuesta celular de tipo T, pero en los últimos años se ha demostrado que los linfocitos B no participan de forma marginal. La implicación de estas células en la patogénesis de la EM es conocida desde hace muchos años, en particular la diferenciación a nivel de SNC de los linfocitos B de memoria en plasmocitos. Estas células producen autoanticuerpos directos en contra de la mielina y otros componentes del SNC como neuronas y glía, que pueden ser detectados a nivel de líquido cefalorraquídeo como bandas oligoclonales IgG e IgM (65,75).

Hasta hace algunos años se pensaba que los linfocitos B participaban en la génesis de la EM solo mediante la producción de anticuerpos, sin embargo se ha

demostrado que eso no es cierto. Estudios recientes han demostrado que los linfocitos B periféricos están implicados en la patogénesis de la EM. Estas células son activadas en la periferia, y migran hacia los ganglios cervicales. Tras alcanzar la maduración abandonan estas estructuras para sucesivamente superar la BHE y penetrar en el SNC (76).

Además de la síntesis de anticuerpos, los linfocitos B producen citocinas pro-inflamatorias como la IL-10 e IL-35 capaces de activar los macrófagos y los linfocitos T y además aumentar la capacidad de presentar el antígeno por parte de los mismos linfocitos B (77,78).

Eso ha empujado a los investigadores a ensayar en la EM tratamientos como el Rituximab y el Ocrelizumab. Estos medicamentos causan la depleción de los linfocitos CD20+ sin producir la eliminación de los linfocitos B de memoria. Los óptimos resultados obtenidos son un dato ulterior a favor de la implicación de estas células en la inmunopatología de la EM (79).

1.3 CURSO CLÍNICO

1.3.1 Características clínicas

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria crónica de sistema nervioso central caracterizada por inflamación, desmielinización, gliosis y daño neuronal.

La reagudización o brote y la progresión son los fenómenos que caracterizan el curso clínico de esta patología. Por reagudización se entiende un episodio agudo o subagudo que causa una disfunción neurológica seguida por una recuperación parcial o completa en ausencia de infección o fiebre. Con el termino de progresión se define un incremento progresivo de una disfunción neurológica o discapacidad documentada objetivamente sin inequívoca recuperación (80).

Estos dos fenómenos presentan diferentes bases biológicas. La reagudización es un evento de tipo inflamatorio, que afecta de forma focal o diseminada al SNC (81), mientras que la progresión se debe a un proceso de

progresiva neurodegeneración que afecta de forma generalizada a todo el SNC (82).

Por tasa anual de brote se entiende el número de brotes que ha sufrido un individuo durante un periodo de tiempo de un año. Este parámetro es largamente utilizado para monitorizar la severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

A pesar de estar presente en todos los subtipos de EM, generalmente, hay una relación inversa entre inflamación y degeneración que permite distinguir varios fenotipos. En los primeros años el curso clínico de la enfermedad es de tipo recurrente-remitente en aproximadamente el 85% de los casos y es típicamente seguido por una fase secundariamente progresiva. Utilizando una curva de Kaplan-Meier se ha estimado que se necesitan aproximadamente 19 años para que se pase de la fase remitente-recurrente a la secundariamente progresiva (83).

Las dos fases de la EM dependen de mecanismos patogénicos diferentes pero a su vez relacionados entre sí; el primero marcadamente inflamatorio, el segundo prevalentemente neurodegenerativo. Los datos actuales muestran que en la primera fase de la enfermedad predomina la inflamación, pero ya son evidentes los signos de neurodegeneración (84).

Los datos epidemiológicos han demostrado que la EMRR suele comenzar entre los 20 y 40 años de edad, mientras que el inicio de la forma PP se suele posponer de aproximadamente una década, de todas formas están descritos casos pediátricos y en adulto con edad superior a 50 años. Se ha evidenciado además una clara tendencia a afectar más a las mujeres que a los hombres con una ratio aproximada de 2:1 (23).

La enfermedad puede dañar cualquier parte del SNC, eso comporta que las manifestaciones clínicas sean extremadamente variadas. En el 66% de los casos, el debut de la enfermedad suele ser caracterizado por una reagudización con afectación de un solo sistema neurológico (brote monofocal), aunque con menor frecuencia se verifica la afectación de múltiples sistemas a la vez (brote multifocal), con afectación de dos sistemas en el 25% de los casos y con más de tres en el resto de los casos. Al principio el sistema afectado con mayor frecuencia es el sensitivo (54%) seguido por las vías visuales (21%), troncoencéfalo (20%), vías motoras (18%), cerebelo (6%) y vejiga (4%). El número de reagudizaciones en

los primeros dos años da una tasa de brote de 0.93 reagudizaciones/año y el intervalo de tiempo entre el primer y el segundo brote es de 2 años (85).

La discapacidad es una de las características principales de la EM, con el paso de los años casi todos los pacientes la acumulan de forma casi inevitable. A lo largo de los años se han creado numerosas escala para medir la discapacidad pero la más utilizada es sin duda la Expanded Disability Status Scale (EDSS) desarrollada por Kurtzke en 1983 (86) (Anexo 1).

Esta escala puntúa la discapacidad de 0 a 10, siendo 0 ausencia de discapacidad y 10 muerte del paciente. Puntúa la afectación en 7 sistemas funcionales (motor, sensorial, cerebeloso, troncoencefálico, visual, vesicoesfinteriano, mental), sin embargo es la deambulacion el factor que más influye en la puntuación.

Una puntuación entre 0 y 3 refleja una discapacidad leve, entre 3 y 6 moderada y por encima de 6 severa.

Esta escala presenta numerosas ventajas porque se basa en la exploración neurológica rutinaria y permite valorar varios sistemas funcionales. Además es largamente utilizada a nivel mundial y tiene una buena correlación con otras escalas como la Scripps Neurological Rating Scale y la función física de la SF-36 (87).

Desafortunadamente presenta también varias desventajas, en particular su baja concordancia inter-observador que oscila entre el 0.23 y 0.76. Mejores valores se han obtenido en la variabilidad intraobservador. En ambos casos la concordancia es menor para las bajas puntuaciones de EDSS y mejora con las puntuaciones más altas (88).

Utilizando una curva de Kaplan-Meier se ha estimado que un paciente con EM tarda 10 años en alcanzar una EDSS de 3; 18 años para una EDSS de 6; 28 años para una EDSS de 8 y 63 años para una EDSS de 10 (85).

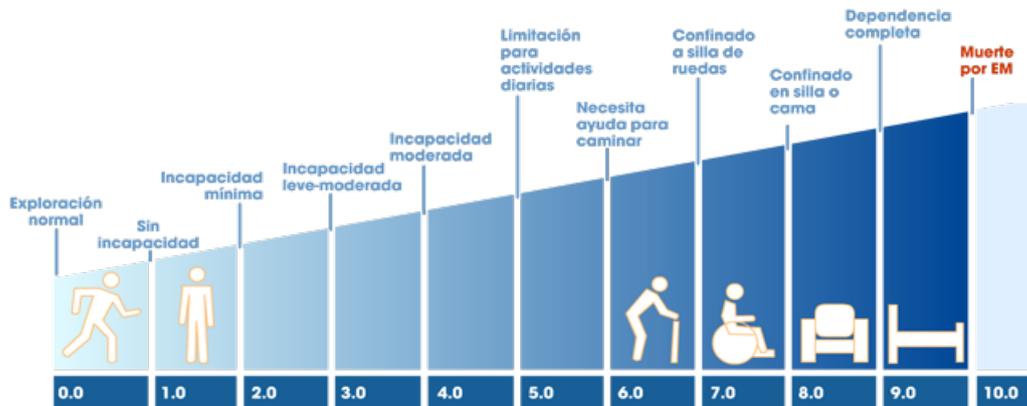


Figura 3. EDSS y su relación con la deambulacion.

Una de las características principales de esta enfermedad es la imprevisibilidad de su curso clínico. En ningún momento es posible estimar cuando el paciente presentará un brote y que sistema funcional será afectado. Tampoco es posible saber cuántas reagudizaciones sufrirá en un futuro y cuáles de ellas causaran aumento de la discapacidad. Es imposible saber si la enfermedad pasará de la fase recurrente a la progresiva y de ocurrir cuando será. Ni tampoco es posible prever la respuesta al tratamiento. Para solucionar este problema se han intentado encontrar factores pronósticos que ayuden a prever el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Entre ellos, el número de lesiones desmielinizantes detectadas mediante la RM al momento del diagnóstico, la tasa de brotes en los primeros dos años y el intervalo de tiempo entre el primer y el segundo brote son los factores que indican una enfermedad más agresiva y un peor pronóstico a largo plazo (89,90).

Teniendo en cuenta que la EM afecta principalmente a mujeres entre 20 y 40 años y que se tarda 63 años en alcanzar un EDSS de 10, equivalente a la muerte del paciente, se podría especular que esta enfermedad no reduce la esperanza de vida de los pacientes. En realidad, una reciente revisión ha evidenciado que la esperanza de vida un paciente con EM es 7-14 años inferior respecto a un individuo sano. Es interesante destacar que el subtipo de EM no influye en la esperanza de vida (91).

En aproximadamente el 60% de los casos, el éxito es debido a las complicaciones de la EM. En particular el encamamiento crónico que predispone

a neumonías, sepsis, fallo renal y cardiaco. El restante 40% es debido a patología cardiovascular, cáncer, traumatismo o suicidio. En particular, parece que la población de pacientes con EM tenga un riesgo superior de suicidio respecto a la población sana. No todos los estudio reportan la misma tasa de suicidios, eso es probablemente debido a factores culturales típicos de cada región. En Canadá, donde se suele subestimar la tasa de suicidios por problemas culturales, se ha objetivado un aumentado riesgo de suicidio en los pacientes con EM. Al revés, en Finlandia, donde la tasas general de suicidios es históricamente elevada, el riesgo de suicidio en la población con EM no difiere respecto a la población general. Este dato podría ser debido a una diferente situación cultural donde no se suele disfrazar a los suicidios como accidentes traumáticos (92).

De todas formas parece correcto pensar que probablemente el número de suicidios sea superior en la población con EM y que esta causa de muerte debería ser incluida en el grupo de causas atribuida a la EM (93).

1.3.2 Clasificaciones clínicas

La clasificación clínica de la EM más utilizada hasta la fecha actual ha sido la de Lublin del 1996 (94). Se describieron 4 patrones clínicos principales:

- Remitente-recurrente: caracterizada por la presencia de reagudizaciones seguidas por recuperación completa o parcial. Se distinguen dos subgrupos, en relación a la presencia o ausencia de aumento progresivo de la discapacidad entre las reagudizaciones.
- Primaria progresiva: caracterizada por un aumento progresivo de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad con periodos de estabilización y temporánea mejoría.
- Secundaria progresiva: caracterizada por un inicio remitente-recurrente con una reducción progresiva de las reagudizaciones a lo largo de los años y seguida por una fase de progresivo aumento de la discapacidad.

- Progresiva-recurrente: caracterizada por un aumento progresivo de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad acompañado por la presencia de reagudizaciones.

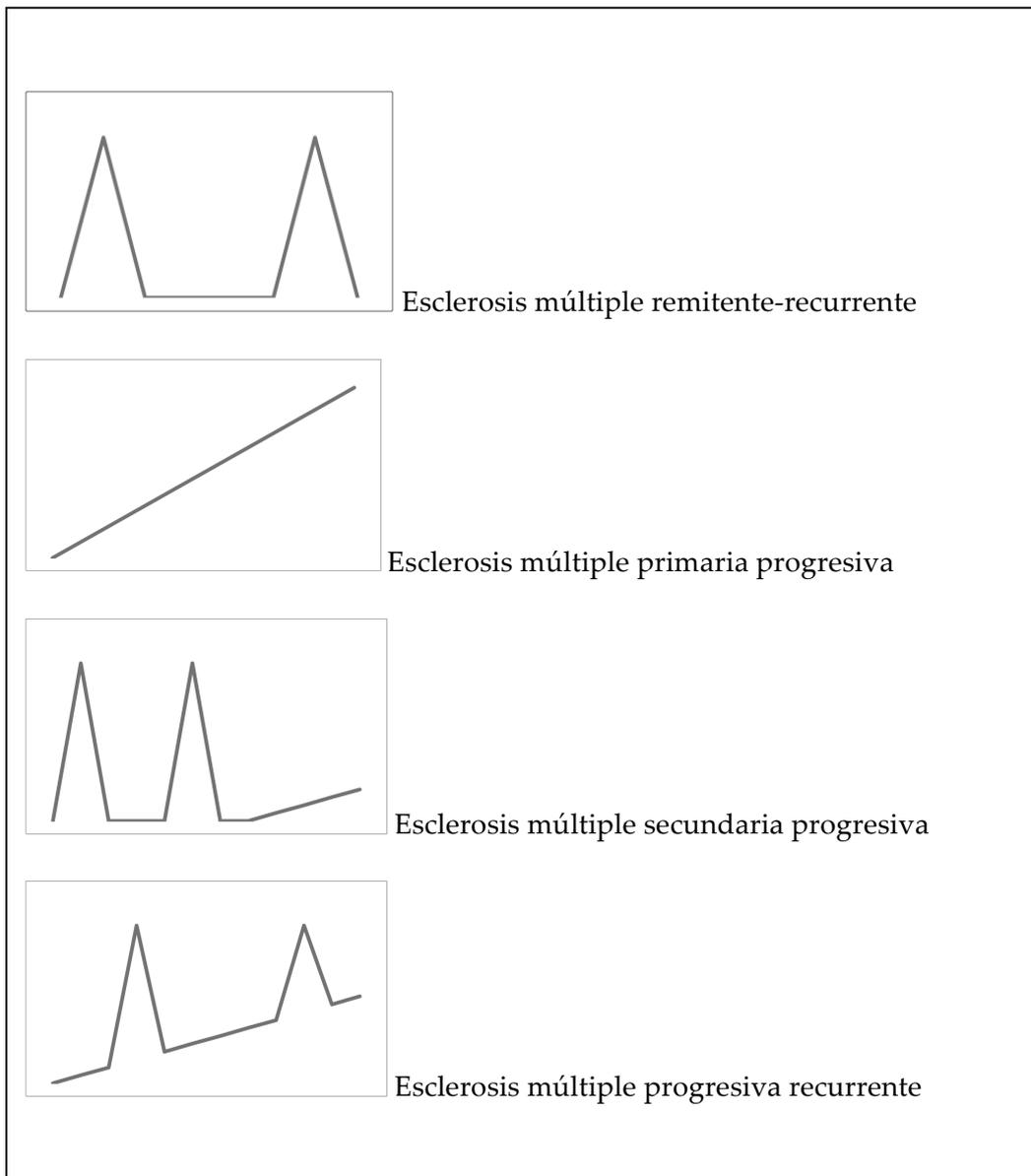


Figura 4. Curso clínico de la esclerosis múltiple

En el 2013, el mismo Lublin (80) publicó una nueva clasificación de los patrones clínicos de la EM subdividiéndolos en los siguientes grupos:

- Síndrome clínico aislado: primera manifestación clínica de una enfermedad con características inflamatorias desmielinizantes que podría corresponder en una EM pero que todavía no cumple los criterios de diseminación en espacio. Este grupo se subdivide en los siguientes sub grupos:
 - Sin actividad de la enfermedad: caracterizada por la ausencia de nuevas reagudizaciones clínicas o de signos de actividad en la RM (lesiones captantes gadolinio en la RM, nuevas lesiones y aumento de tamaño de lesiones previa en la secuencia T2) o de progresión de la discapacidad.
 - Con actividad de la enfermedad: caracterizada por la presencia de nuevas reagudizaciones clínicas, o de signos de actividad en la RM (lesiones captantes gadolinio en la RM, nuevas lesiones y aumento de tamaño de lesiones previas en la secuencia T2) o de progresión de la discapacidad. Este subgrupo cumple criterios de diseminación en tiempo, por lo tanto se debería diagnosticar de EM remitente-recurrente.

- Esclerosis múltiple remitente-recurrente: mantiene la misma definición de la anterior clasificación (79) pero se subdivide en dos subgrupos:
 - Sin actividad de enfermedad: caracterizada por la ausencia de nuevas reagudizaciones clínicas o de signos de actividad en la RM (lesiones captantes gadolinio en la RM, nuevas lesiones y aumento de tamaño de lesiones previa en la secuencia T2) o de progresión de la discapacidad.
 - Con actividad de enfermedad: caracterizada por la presencia de nuevas reagudizaciones clínicas, o de signos de actividad en la RM (lesiones captantes gadolinio en la RM, nuevas lesiones y aumento de tamaño de lesiones previas en la secuencia T2) o de progresión de la discapacidad.

- Esclerosis múltiple secundariamente progresiva: en general se diagnostica de forma retrospectiva a raíz de un aumento progresivo de la discapacidad después de un curso clínico inicialmente remitente-recurrente.
- Esclerosis múltiple primariamente progresiva: caracterizada por un aumento progresivo de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad, sin un curso clínico inicial remitente-recurrente.

Las formas primariamente progresivas y secundariamente progresivas se dividen en 4 subgrupos:

- Con actividad de la enfermedad y progresión: caracterizada por la presencia de nuevas reagudizaciones clínicas, o de signos de actividad en la RM (lesiones captantes de gadolinio en la RM, nuevas lesiones y aumento de tamaño de lesiones previas en la secuencia T2) y de progresión de la discapacidad.
- Con actividad de la enfermedad y sin progresión: caracterizada por la presencia de nuevas reagudizaciones clínicas, o de signos de actividad en la RM (lesiones captantes de gadolinio en la RM, nuevas lesiones y aumento de tamaño de lesiones previas en la secuencia T2) pero sin progresión de la discapacidad.
- Sin actividad de la enfermedad y con progresión: caracterizada por la ausencia de nuevas reagudizaciones clínicas, o de signos de actividad en la RM (lesiones captantes de gadolinio en la RM, nuevas lesiones y aumento de tamaño de lesiones previas en la secuencia T2), pero con progresión de la discapacidad.
- Sin actividad de la enfermedad y sin progresión: caracterizada por la ausencia de nuevas reagudizaciones clínicas o de signos de actividad en la RM (lesiones captantes de gadolinio en la RM, nuevas lesiones y aumento de tamaño de las lesiones previas en la secuencia T2) y de progresión de la discapacidad.

1.4. DIAGNOSIS

1.4.1. Diagnóstico diferencial

Típicamente la EM se manifiesta con un déficit neurológico focal o multifocal, de duración superior a 24h. Teniendo en cuenta que un brote de EM puede afectar a cualquier área de SNC, es simple entender que inicialmente es necesario descartar un gran número de patologías que afectan al SNC. Los datos demográficos, los antecedentes familiares y personales, pueden orientar el diagnóstico hacia patologías adquiridas y permiten descartar las enfermedades hereditarias. Las pruebas de neuroimagen (TC y RM cerebral) permiten diagnosticar una patología inflamatoria de la sustancia blanca y descartar la presencia de neoplasias. Con estas técnicas además es posible estudiar la forma, dimensión y distribución de la lesiones a nivel del SNC (95).

El capítulo de las patologías inflamatorias desmielinizantes del SNC comprende un número muy grande de enfermedades por lo que hace falta realizar un análisis de sangre para descartar causas infecciosas e inflamatorias sistémicas. En prácticamente todos los casos se realiza también un estudio del líquido cefalorraquídeo para completar el despistaje de enfermedades autoinmunitarias, infecciosas y neoplásicas. A menudo, el uso de otras técnicas diagnósticas como ecocardiografía, holter cardiaco, potenciales evocados, TAC de tórax y EMG suele ser necesario para llegar al diagnóstico (96).

Los resultados obtenidos finalmente orientarán el diagnóstico hacia EM o hacia las enfermedades desmielinizantes atípicas del SNC (97).

Enfermedades infecciosas
HIV
Neuroborreliosis
Lúes
Encefalopatía multifocal progresiva
Paraparesia espástica tropical
Enfermedades inflamatorias
Lupus sistémico eritematoso
Vasculitis del SNC
Sarcoidosis
Síndrome de Beçhet
Síndrome de Susac
Síndrome de Sjögren
CLIPPERS
Síndrome por Ac antifosfolípidos
Enfermedades hereditarias
Adrenoleucodistrofia
Leucodistrofia metacromática
Enfermedad de Fabbry
CADASIL
Enfermedades mitocondriales
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Alexander
Gangliosidosis GM ₂
Neoplasias
Linfoma primario del SNC
Encefalopatías paraneoplásicas
Enfermedades desmielinizantes atípicas del SNC
Desordenes del espectro de la neuromielitis óptica
Encefalomielitis aguda diseminada
Esclerosis concéntrica de Balo
Enfermedad de Marburg

Tabla 2. Diagnósis diferencial para la esclerosis múltiple

1.4.2. Criterios diagnósticos

El primer intento de realizar unos criterios diagnósticos para la EM fue realizado en el 1868 por Charcot que describió “la esclérose en plaques diseminees”, caracterizada por la triada nistagmo, temblor y habla escandida. Es obvio destacar que entonces no se disponía de técnicas de neuroimagen, por lo tanto los criterios diagnósticos se basaban solo en las características clínicas de la enfermedad.

Sucesivamente otros autores propusieron diferentes criterios pero los primeros dignos de nota fueron los de Schumacher del 1965 (98). El autor proponía que para diagnosticar una EM era necesario que la enfermedad hubiera afectado 2 o más regiones del SNC con 2 o más episodios de más de 24 horas de duración, separados entre ellos por más de 1 mes de tiempo o con una progresión de la discapacidad de más de 6 meses.

Criterios diagnósticos de Schumacher
1. Anormalidad objetiva en el examen neurológico
2. Evidencia clínica de dos o más lesiones separadas en el sistema nervioso.
3. Compromiso de la sustancia blanca.
4. Compromiso del neuroeje así: <ul style="list-style-type: none"> a. Dos o más episodios, de más de 24 horas cada uno y separados un mes. b. Progresión lenta o escalonada durante al menos seis meses.
5. Edad de comienzo entre 10 y 50 años.
6. Signos y síntomas que no pueden ser mejor explicados por otra causa.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Schumacher

En el 1972 McAlpine et al. (99) publicaron unos nuevos criterios diagnósticos que preveían una clasificación formada por 3 grande grupos: esclerosis múltiple probable latente, esclerosis múltiple probable y esclerosis múltiple posible.

Criterios diagnósticos de McAlpine
Grupo 1. Esclerosis múltiple probable latente. Los pacientes presentan leve o ninguna discapacidad pero con historia de síntomas recurrentes, usualmente asociados con el comienzo de la enfermedad (por ejemplo: ceguera transitoria, diplopía, ataxia, entumecimiento o debilidad de una o más extremidades).
Grupo 2. Esclerosis múltiple probable. Con signos físicos definidos explicables en términos de múltiples lesiones de sistema nervioso con tendencia a la remisión.
Grupo 3. Esclerosis múltiple posible. Como en el anterior, deben existir signos físicos definidos indicativos de lesión de sustancia blanca, en los que no se encuentra otra causa, sin indicación suficiente de lesión en diferentes niveles del neuroeje, o que el curso es progresivo y no remitente recurrente.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de McAlpine

Con el paso de los años se desarrollaron técnicas diagnósticas como el TC cerebral, los potenciales evocados y el estudio del líquido cefalorraquídeo.

El estudio de LCR con la detección de BOC es la prueba más fiable para el diagnóstico de la EM junto con la RM cerebral. Las BOC corresponden a inmunoglobulinas que pueden ser detectadas mediante electroforesis e inmunoblotting en LCR y suero con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 87% para el diagnóstico de la EM (100). Se pueden distinguir los siguientes patrones (101):

- Presencia de al menos dos BOC IgG en el LCR y ausencia en sangre, indicativo de síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Este es el patrón típico de la EM.
- Presencia de al menos dos BOC en LCR con bandas idénticas pero en menor número en suero, es también indicativo de síntesis

intratecal de IgG y por lo tanto indicativo de EM. Este patrón se suele definir como “más que” y es menos frecuente que el anterior.

- Presencia de una sola BOC en LCR y ausencia en suero, indica una síntesis intratecal monoclonal. Este patrón es sugestivo de EM en sus fases iniciales, por eso se aconseja repetir el estudio sucesivamente para confirmar la evolución a un patrón típico.
- Presencia de BOC idénticas en LCR y suero, se suele definir como patrón “en espejo” y es indicativo de una reacción inmune sistémica, por lo tanto no es patognomónico de EM.
- Presencia de una banda en LCR y suero, este patrón es indicativo de una paraproteinemia monoclonal.
- Ausencia de BOC en LCR y suero. Este patrón no es típico de EM, sin embargo hace falta destacar que aproximadamente un 12% de los pacientes con EM puede tener un estudio de LCR negativo.

Las BOC IgG están presentes en el LCR del 87.7% de los pacientes con EMRR y del 68.6% de los con SCA, en este grupo su presencia es indicativa de una elevada probabilidad de conversión a EM clínicamente definida (102).

Hizo falta esperar hasta al 1983 para que Poser (103) redactara los primeros criterios que utilizaban, además de la clínica, también las técnicas neurofisiológicas como los potenciales evocados y el estudio del líquido cefalorraquídeo para realizar el diagnóstico.

Poser proponía que, para diagnosticar una EM, fuese necesario cumplir unos criterios de diseminación en tiempo y espacio. El primero implica que la EM haya afectado al SNC en dos episodios separados temporalmente por al menos 1 mes; el segundo prevé la presencia de lesiones en al menos dos regiones diferentes del SNC.

Desafortunadamente la presencia de BOC en LCR no es exclusiva de la EM porque otras patologías pueden estimular su síntesis, en particular la neuroborreliosis, la neurosífilis, la panencefalitis esclerosante subaguda, el HTLV-1. La escasa especificidad de las BOC y la ausencia de criterios de RM cerebral empujó a los autores a aconsejar cautela a la hora de usar los criterios diagnósticos de Poser.

Un estudio post mortem, realizado en paciente con EM diagnosticados con los criterios de Poser, demostró que el diagnóstico era correcto en el 94% de los

casos (104). Es evidente que, a pesar de sus limitaciones, estos criterios presentaban una elevada especificidad, probablemente por eso han sido utilizados durante casi dos décadas y sus principios se han mantenido en los criterios sucesivos.

Criterios diagnósticos de Poser
<ul style="list-style-type: none"> • EM clínicamente definida: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 reagudizaciones con evidencia clínica de 2 lesiones diferentes ○ 2 reagudizaciones con evidencia clínica de 1 lesión y evidencia paraclínica de otra lesión diferente.
<ul style="list-style-type: none"> • EM clínicamente definida con el apoyo del laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 reagudizaciones con evidencia clínica o paraclínica de una lesión y presencia de BOC en LCR o síntesis de IgG en LCR. ○ 1 reagudización y la evidencia clínica de 2 lesiones diferentes y la presencia de BOC en LCR o síntesis de IgG en LCR. ○ 1 reagudización con la evidencia clínica de 1 lesión y paraclínica de otra lesión diferente, más la presencia de BOC en LCR o síntesis de IgG en LCR.
<ul style="list-style-type: none"> • EM clínicamente probable: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 reagudizaciones y evidencia clínica de una sola lesión. ○ 1 reagudización y la evidencia clínica de 2 lesiones diferentes. ○ 1 reagudización con la evidencia clínica de 1 lesión y paraclínica de otra lesión diferente.
<ul style="list-style-type: none"> • EM clínicamente probable con el apoyo del laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 reagudizaciones y presencia bandas oligoclonales en el LCR o síntesis de IgG en LCR.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de Poser

Con el paso de los años, la RM ha ganado cada vez más importancia en el diagnóstico de la EM, hasta llegar a ser la técnica más sensible para la detección de las lesiones desmielinizantes. Por eso, el estudio cerebral y de neuroeje es la prueba más utilizada para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad. Mediante esta técnica es posible no solo visualizar las lesiones desmielinizantes, sino también cuantificar su número, tamaño, y disposición a nivel del SNC. Las secuencias realizadas tras la administración de Gadolinio son particularmente útiles para distinguir las lesiones en fase aguda de las crónicas. Este medio de contraste es capaz de atravesar la BHE lesionada durante las reagudizaciones y realzar las lesiones más recientes (105).

Se demostró que con esta técnica es posible identificar los casos con elevada probabilidad de conversión a EM clínicamente definida. Fue entonces que Barkhof/Tintoré (106,107) antes y Swanton (108) después, publicaron los primeros criterios diagnósticos de RM para la EM.

Se requiere evidencia de al menos tres de las siguientes cuatro características:
Una lesión captante o nueve lesiones hiperintensas en T2, si las lesiones captantes no están presentes.
Al menos una lesión infratentorial.
Al menos una lesión yuxtacortical (ejemplo, Fibras "U")
Al menos tres lesiones periventriculares. Las lesiones deberán ser mayores de 3 mm

Tabla 6: Criterios diagnósticos radiológicos de Barkhof

Fue por lo tanto inevitable que la RM asumiera un papel importante en los criterios diagnósticos de McDonald del 2001, sucesivamente revisados en 2005 y nuevamente en 2010 (109).

Los criterios del 2010 son los utilizados en la actualidad y siguen basados en los principios de diseminación en espacio y en tiempo. Es importante destacar que tienen que ser aplicados solo en el caso de objetivar una clínica sugestiva de una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC. A través de la RM es posible demostrar la diseminación en espacio en el caso de evidencia de al menos 1 lesión en 2 de las áreas del SNC típicamente afectadas por la EM: periventricular, yuxtacortical, infratentorial y medular.

La novedad de estos criterios se encuentra en la posibilidad de poder demostrar la diseminación en tiempo mediante la RM. En particular, es posible formular el diagnóstico de EMRR durante la primera reagudización en el caso de evidenciar en la RM la presencia simultánea de lesiones asintomáticas no captantes de GAD y al menos una lesión asintomática captante de GAD. Además es posible diagnosticar de EMRR en el caso de evidenciar una nueva lesión en T2 en una RM realizada en cualquier momento respecto a una RM basal.

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de dos ó más lesiones	Ninguno
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio demostrada por RM (2 ó más lesiones en las 4 localizaciones típicas de EM) o esperar a un segundo brote en otra localización
Un brote; evidencia clínica objetiva de dos ó más lesiones	Diseminación en tiempo por RM: Presencia simultánea de lesiones captantes asintomáticas y no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 y/o una o más lesiones captantes en una RM de seguimiento, con referencia a una RM basal o aparición de un segundo brote
Un brote; evidencia clínica objetiva de una lesión (SCA)	Diseminación en espacio demostrada por RM (2 ó más lesiones en las 4 localizaciones típicas de EM) o esperar a un segundo brote en otra localización y Diseminación en tiempo por RM (presencia simultánea de lesiones captantes asintomáticas y no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 y/o una o más lesiones captantes en una RM de seguimiento, con referencia a una RM basal) o aparición de un segundo brote

Tabla 7. Criterios diagnósticos de McDonald 2010

1.5 NEURODEGENERACIÓN

1.5.1 Desmielinización y daño axonal

Hace falta volver atrás hasta los años '30 para encontrar las primeras publicaciones que hablan de atrofia cerebral y pérdida de volumen cerebral en la esclerosis múltiple. Con el desarrollo de las técnicas de neuroimagen se ha demostrado sucesivamente que la atrofia cerebral es una de las características principales de esta enfermedad y que influye en el desarrollo de la discapacidad.

La pérdida de volumen cerebral es un proceso fisiológico y se calcula que en el sujeto sano oscila entre el 0.1-0.3% por año. Este proceso afecta de forma similar a ambos sexos y se ve acelerado progresivamente con el aumento de la edad (110,111).

Se ha demostrado, que en los pacientes con EM recurrente-remitente, hay una aceleración de este proceso que llega a alcanzar el 0.5-1.35% por año y que además comienza en las primeras fases de la enfermedad, llegando a ser visible ya en los pacientes con un síndrome clínico aislado (112).

Mediante técnicas basadas en la RM es posible medir la PVC de forma transversal o longitudinal. La primera, permite estimar la PVC en un determinado momento mediante técnicas como el SIENAX (Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy Cross-sectional), el BPF (Brain Parenchymal Fraction) o la VBM (Voxel-Based Morphometry). La segunda, permite estudiar como la PVC ha evolucionado en el tiempo, para eso se suele utilizar el SIENA o el BBSI (Brain Boundary Shift Integral) (113,114).

Un primer análisis podría hacer pensar que la PVC se deba a la pérdida de sustancia blanca. Efectivamente, la desmielinización y la muerte de los oligodendrocitos es evidente en la sustancia blanca periventricular y se difunde hasta las regiones juxta-corticales, llegando a afectar además al tronco encefalo, nervios ópticos y medula (115).

La desmielinización y la muerte oligodendrocítica son procesos extremadamente complejos, que implican la participación de numerosos elementos celulares. Las células T son capaces de reconocer epítomos expuestos en la superficie de la mielina y activar a los macrófagos, que sucesivamente atacan la

vaina mielínica y la eliminan mediante fagocitosis. Además, los linfocitos T, con la ayuda de la microglía producen citocinas citolíticas y óxido nítrico, que causan muerte de los oligodendrocitos. Las células B también participan en la desmielinización mediante la producción de anticuerpos, que causan daño directo o mediado por parte de la activación del complemento y de los macrófagos. Finalmente no hay que olvidar que la producción de radicales libres y ácido glutámico causa daño mielínico mediante estrés oxidativo y excitotoxicidad (116).

Un dato interesante a señalar es que los estudios anatomopatológicos han demostrado que aproximadamente el 90% de los cerebros de pacientes con EM presentan lesiones desmielinizantes a nivel cortical.

Se ha descrito 3 patrones típicos (117):

- Tipo I: lesiones localizadas en la unión leucocortical, caracterizada por desmielinización a nivel de sustancia blanca y en la corteza.
- Tipo II: pequeñas lesiones perivasculares localizadas en el interior de la corteza.
- Tipo III: grandes lesiones localizadas en la corteza a partir de la superficie pial.

Los tres patrones están presentes en la corteza de todos los individuos con EM y no se ha identificado un patrón predominante. Estas lesiones presentan escasa actividad inflamatoria caracterizada por la presencia de microglía/macrófagos y linfocitos en número reducido respecto a las típicas lesiones en sustancia blanca.

La implicación de la desmielinización es evidente, pero probablemente no suficiente a justificar la atrofia cerebral típica de la EM. Numerosos estudios han evidenciado que el daño axonal y la afectación de la sustancia gris juegan un papel importante en la génesis de la PVC. Los datos histológicos de la sustancia blanca de un adulto sano evidencian que está compuesta en un 46% por axones, un 26% por mielina, un 17% por glía y un 13% por otros elementos como pequeños vasos y sangre. Si se estudian 4 placas desmielinizantes en 3 de esas no se encuentra mielina y en la cuarta hay un 23% de mielina en su composición. La placa desmielinizante está formada principalmente por axones (6-50%) y por células gliales (50-80%) (84). Es evidente que la mielina forma solo una pequeña parte de la sustancia blanca cerebral y de las placas. Por lo tanto, el daño

mielínico no es suficiente para justificar la PVC evidenciada con las técnicas de neuroimagen.

Los datos histológicos muestran que los axones presentes en las placas desmielinizantes están dañados porque sufren una sección transversal que alcanza una densidad de 10.000 /mm³ en las placas activas y 3.000/mm³ en las crónicas (118). En los pacientes con EM y paraparesia, la densidad de axones en la vía cortico-espinal esta disminuida entre un 19 y un 42%. Además de ser evidente en las lesiones desmielinizantes activas y crónicas, el daño axonal afecta también a la sustancia blanca aparentemente sana, donde se ha objetivado una pérdida de hasta el 57% de los axones (119).

Los mecanismos que generan el daño axonal son múltiples y particularmente complejos. La elevada densidad del área de transección axonal en las placas activas demuestra claramente que la inflamación está implicada en este proceso, probablemente mediado por ataque inmunológico directo (120).

Por otro lado, mecanismos no inflamatorios causan daño axonal. Una vez que la vaina mielínica ha sido dañada, el axón sufre una serie de modificaciones para mantener la conducción del impulso nervioso; en particular se ha objetivado una redistribución y aumento de los canales de Na⁺ (121). Para mantener el gradiente iónico adecuado a la propagación del impulso eléctrico, es necesario un incremento de la actividad de las bombas Na⁺/K⁺ que finalmente se traduce en un aumento del gasto de ATP. La consecuente alteración del balance energético conduce a una acumulación Na⁺ a nivel intracelular, que a la vez causa el aumento de Ca²⁺ intracelular. Este ion activa las enzimas Ca²⁺ dependientes que finalmente conducen a la muerte neuronal (119,122).

Se ha demostrado además, que en la EM hay una alteración en los genes implicados en numerosas actividades biológicas como la trasmisión sináptica, el transporte celular, la traducción del mRNA y la fosforilación oxidativa. Estas modificaciones genéticas a nivel de las neuronas corticales provocan una reducción de la actividad de los complejos I y III de la cadena mitocondrial causando finalmente una disminución de la producción de ATP. Eso se traduce en una ulterior alteración del balance energético que, con un mecanismo similar al explicado previamente, conduce a daño axonal (123).

La degeneración axonal es identificable también en las lesiones desmielinizantes a nivel cortical, donde la densidad del área de transección

axonal es de 4119/mm³ en las lesiones activas, 1107/mm³ en las crónica activas y 25/mm³ en las crónica inactivas (109).

Es importante destacar que la desmielinización y el daño axonal conducen a una degeneración waleriana en dirección centripeta, que causa una progresiva pérdida de las conexiones axo-axonales y finalmente muerte neuronal.

La PVC es, por lo tanto, el resultado de un proceso extremadamente complejo que afecta de forma generalizada a la sustancia blanca y gris del SNC.

1.5.2 Neurodegeneración, discapacidad y deterioro cognitivo

A la hora de hablar de discapacidad y de los mecanismos que la causan, es inevitable que el primer señalado sea el brote. Es relativamente lógico pensar que la discapacidad es debida a repetidas reagudizaciones seguidas por escasa recuperación. Por lo que es lógico esperar que a mayor número de brotes y lesiones en sustancia blanca corresponda una mayor discapacidad. Desafortunadamente la realidad es bastante más compleja. Un porcentaje importante de los pacientes con EM presenta mínima discapacidad y carga lesional elevada, sin embargo otros sufren de elevada discapacidad acompañada por una mínima carga lesional. Este fenómeno caracterizado por la escasa correlación entre clínica y radiología se suele definir “paradoja clínica-radiológica” de la EM (124).

Los estudios realizados para valorar el impacto de las reagudizaciones sobre el desarrollo de la discapacidad han evidenciado que el 42% de los pacientes que han tenido un brote presentan empeoramiento en la EDSS medida 2 meses después del brote. En un 28% de los casos la EDSS aumenta en 1 punto o más. Es interesante destacar que no se objetiva empeoramiento en la EDSS en el 58% de los pacientes que han sufrido un brote (125).

Es además particularmente importante no olvidar que en muchos pacientes hay un progresivo empeoramiento de la discapacidad sin evidencia de nuevas lesiones desmielinizantes. Por lo tanto, está claro que las reagudizaciones y la carga lesional son una de las causas de la discapacidad, pero hay otros factores implicados.

Estudios recientes han demostrado una estricta correlación inversa entre el volumen cerebral y discapacidad medida mediante la EDSS, eso significa que a mayor PVC corresponde una mayor discapacidad (126).

Algunos autores, mediante la segmentación del volumen cerebral global, han conseguido estudiar el volumen de la sustancia blanca y gris demostrando que ambos están reducidos en los pacientes con EM. La correlación con la clínica ha evidenciado que la pérdida de sustancia gris tiene un mayor impacto sobre la discapacidad respecto a la pérdida de sustancia blanca (127).

La pérdida de sustancia gris afecta bilateralmente y de forma indiferenciada a toda la corteza cerebral (128), a los núcleos subcorticales (129), al tronco encéfalo (130) y a la médula (131). Estos estudios han evidenciado que la neurodegeneración a nivel de sustancia gris causa una discapacidad irreversible que repercute en particular sobre las funciones cognitivas y de deambulación.

Durante muchos años se ha pensado que la EM no afectaba a las funciones cognitivas, sin embargo los estudios han demostrado que esta teoría está completamente equivocada.

Es posible evidenciar un deterioro cognitivo en el 40-70% de los pacientes, desafortunadamente esta sintomatología es a menudo, inespecífica y difícil de evidenciar, a menos que no se utilicen los tests neuropsicológicos adecuados. Típicamente causa un enlentecimiento en el procesamiento de la información y pérdida de memoria inmediata y diferida (132). Generalmente se evidencia además, afectación de las funciones ejecutivas y reducción de la fluencia verbal (133).

El deterioro cognitivo comienza en las primeras fases de la enfermedad y su presencia es demostrable ya en el síndrome clínico aislado (134). Los datos muestran que es más frecuente y severo en las formas progresivas de la enfermedad y va lentamente empeorando a lo largo de los años.

La etiología del deterioro cognitivo es extremadamente compleja y está relacionada con la atrofia cerebral, con los procesos inflamatorios y neurodegenerativos y en particular con la pérdida de sustancia gris (135).

Un estudio prospectivo de 10 años de duración ha demostrado que al principio de la enfermedad el deterioro cognitivo se observaba en el 36% de los

pacientes, a los 4 años en el 49% y en el 56% de los pacientes a los 10 años de enfermedad (136).

El déficit cognitivo repercute sobre la vida diaria, se ha evidenciado que estos pacientes participan menos en las actividades sociales, tienen mayor dificultad para realizar las tareas domésticas y son más vulnerables a las patologías psiquiátricas respecto a los sujetos sanos (137). Los pacientes con EM tienen menos probabilidad de ser contratados para un empleo y diez años después del diagnóstico de EM, entre el 50 y el 80% de los pacientes están sin empleo (138).

Concluyendo, podemos resumir que la EM causa discapacidad severa mediante mecanismos inflamatorios y neurodegenerativos que afectan a la totalidad del SNC que finalmente repercute mayormente sobre la función motora y la capacidad cognitiva.

1.6 NERVIÓ ÓPTICO

1.6.1 Anatomía del nervio óptico

El NO es el 2º par craneal y es un tracto de fibras nerviosas con aproximadamente 1,2 millones de axones, que transporta la información visual desde la retina hasta el quiasma óptico. Su longitud es de aproximadamente 35-55 mm desde el globo ocular hasta el quiasma óptico. Anatómicamente se puede dividir en 4 partes: 1) porción intraocular o cabeza del nervio óptico (1 mm de longitud); 2) porción intraorbitaria (25 mm de longitud); 3) porción intracanalicular (4-10 mm de longitud); 4) porción intracraneal (10 mm de longitud) (139).

En la literatura, los términos cabeza del nervio óptico, papila óptica y disco óptico se han utilizado a menudo como sinónimos para indicar la parte intraocular del NO, que es la única explorable en el examen oftalmoscópico. Estudios histológicos realizados sobre el mono reshus han permitido subdividir la cabeza del NO en 3 regiones: 1) la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL); 2) la región prelaminar; 3) la lámina cribosa (140).

La RNFL está constituida por todas las fibras nerviosas amielínicas que se originan en las células ganglionares de la retina y convergen en el disco óptico

formando el NO. En la región prelaminar los axones no mielinizados son rodeados por tabiques de glía y se doblan en ángulo recto para ir a formar el NO. Posteriormente a la región prelaminar se halla la lámina cribrosa, compuesta principalmente por tejido conectivo compacto con numerosos poros atravesados por los axones ganglionares amielínicos. Superada la lámina cribrosa comienza la porción intraorbitaria del NO. Esta parte mide aproximadamente 25 mm de longitud y se extiende desde la lámina cribrosa hasta el foramen óptico. En esta región los oligodendrocitos son responsables de la formación de la vaina mielínica que va a envolver a los axones, por eso el NO duplica su diámetro alcanzando los 3-4 mm. Además es en esta porción donde el NO está finalmente rodeado por la vainas meníngeas compuestas por la duramadre, aracnoides y piamadre. Entre la duramadre y la aracnoides se halla el espacio subdural, y entre la aracnoides y la piamadre encontramos el espacio subaracnoideo. La región más cercana al globo ocular presenta un mayor espacio subaracnoideo que se va progresivamente reduciendo en la región caudal y se hace mínimo al alcanzar el foramen óptico; eso confiere al NO la apariencia de un bulbo en la región más cercana al globo ocular (141). Sucesivamente el NO atraviesa el foramen óptico acompañado por la arteria y la vena central de la retina y entra en el cráneo para dirigirse hacia el quiasma óptico. Aquí los axones que proceden de la retina nasal se cruzan con los contralaterales, mientras que los de derivan de la retina temporal siguen su camino sin cruzarse. Desde el quiasma origina el tracto óptico, está compuesto por las fibras ópticas nasales contralaterales y por las temporales homolaterales y se dirige hacia el tálamo, en particular al cuerpo geniculado lateral. Una pequeña parte de las fibras nerviosas abandonan el tracto óptico antes de llegar al tálamo y se dirigen hacia los colículos superiores, encargándose del reflejo pupilar. Las fibras nerviosas nacidas en las células ganglionares de la retina hacen sinapsis con las neuronas de los cuerpos geniculados laterales. Los axones de estas neuronas se dirigen hacia la cápsula interna, pasan por su región posterior y sucesivamente se abren en forma de abanico para formar las radiaciones ópticas que finalmente terminan en la corteza visual, a nivel del lóbulo occipital del encéfalo (142).

1.6.2 Atrofia del nervio óptico

A diferencia de los otros pares craneales, anatómicamente el NO pertenece al SNC, está envuelto por mielina oligodendrocítica y por eso es una de las regiones afectadas por la EM.

La inflamación del nervio óptico se define neuritis óptica y es una patología difusa en todas las regiones del mundo con una prevalencia de 0.94-2.18 casos x 100.000 habitantes al año. Suele afectar a mujeres y es más frecuente en las latitudes más altas (143).

La afectación es generalmente monolateral y raramente simultáneamente bilateral (144).

La neuritis óptica es el síntoma de inicio de la EM en el 25% de los casos y aproximadamente el 70% de los pacientes con EM sufre una neuritis óptica a lo largo de la enfermedad. La RM cerebral, realizada en un paciente con neuritis óptica, muestra lesiones desmielinizantes en el 50% de los casos. En estos pacientes el riesgo de conversión a EM es del 72% contra el 25% en el caso de pacientes con RM normal (145).

La fase aguda de la neuritis óptica está caracterizada por desmielinización inflamatoria debida a la activación de células B, T y microglía. La recuperación de la visión comienza con la desaparición de la inflamación, que suele ser seguida por procesos de remielinización generalmente incompleta. Se crean así, áreas desmielinizadas donde es necesaria la redistribución de los canales del sodio para permitir la propagación del impulso nervioso. Eso causa vulnerabilidad axonal que finalmente evoluciona a daño neuronal. Los casos con recuperación incompleta se asocian a mayor desmielinización y daño axonal (146).

Los potenciales evocados visuales y la OCT son las técnicas más utilizadas para el estudio del nervio óptico. Esta última es una técnica interferométrica que permite estudiar la RNFL que está constituida por los axones amielínicos de las células ganglionares de la retina, que después van a formar el nervio óptico. Fue diseñada inicialmente para el estudio del glaucoma y de las patologías retínicas.

En la actualidad, las técnicas de RM que permiten estudiar la atrofia del SNC son particularmente complejas y costosas y por eso disponibles solo en algunos centros. Al revés, la OCT es una técnica relativamente simple y además disponible en el servicio de Oftalmología de cualquier hospital. Es por lo tanto

relativamente sencillo entender porque en la última década se han publicado tantos estudios sobre la utilidad de la OCT en la EM.

En la fase aguda de una neuritis óptica y en las siguientes 8 semanas, la OCT suele evidenciar un aumento del grosor de RNFL debido a la presencia de edema secundario al proceso inflamatorio. Pasado este tiempo se suele objetivar una normalización o reducción del grosor de la RNFL respecto a la situación basal. El adelgazamiento de la RNFL objetivado 3 meses después de una neuritis óptica es altamente sugestivo de daño axonal residual y un valor inferior a $75 \mu\text{m}$ se asocia a una recuperación visual incompleta (147,148).

El daño axonal es visible en toda la región peripapilar pero con mayor intensidad en la región temporal, eso es debido a la afectación predominante de las fibras maculares que transportan la información obtenida por la fovea responsable de la visión detallada y la percepción de los colores (149).

El grosor de la RNFL de un ojo de un paciente con EM que ha sufrido una neuritis óptica es significativamente inferior respecto al de un individuo sano. Los resultados obtenidos muestran que después de una neuritis óptica la RNFL se reduce una media de $20.38 \mu\text{m}$ respecto al ojo de un individuo sano. La comparación con el otro ojo del mismo individuo con EM, muestra un adelgazamiento medio de $13.84 \mu\text{m}$ (150).

La elevada sensibilidad de la OCT para detectar el daño axonal a nivel del nervio óptico, ha empujado a los autores a estudiar su utilidad en los pacientes con EM sin antecedentes de neuritis óptica. Los datos obtenidos en este grupo de paciente muestran un adelgazamiento medio de $7.05 \mu\text{m}$ respecto a los controles sanos (150).

Talman et al. (151) han estudiado de forma longitudinal el NO en los pacientes con EM mediante OCT semestral durante 3 años. La población del estudio incluyó a pacientes con y sin antecedentes de EM. Los resultados han mostrado un progresivo adelgazamiento de la RNFL de aproximadamente $2 \mu\text{m}$ por año, objetivándose de forma similar en los pacientes con y sin antecedentes de neuritis óptica. En el grupo de control, formado por individuos sanos, se ha estimado un adelgazamiento de $0.5 \mu\text{m}$ por año. Además se ha demostrado una correlación estadísticamente significativa entre los valores de RNFL y de la agudeza visual calculada mediante el test de bajo contraste, eso significa que cuanto más delgada sea la RNFL mayor será la reducción de agudeza visual. Es

particularmente interesante el hecho de que no se han evidenciado correlaciones entre el tratamiento modificador del curso de la enfermedad y los valores de RNFL.

Varios autores han estudiado la correlación entre el adelgazamiento de la RNFL y la discapacidad medida mediante EDSS. La mayoría de estos estudios han sido realizados de forma transversal y con grupos heterogéneos de pacientes. Los resultados han sido contradictorios, en particular en los estudios realizados en pacientes con antecedentes de neuritis óptica, sin embargo en los pacientes sin antecedentes de neuritis óptica parece que hay una correlación significativa entre el adelgazamiento de la RNFL y el aumento de discapacidad medido mediante la EDSS (150,152).

Los datos obtenidos con la OCT muestran claramente que el NO es una de las regiones anatómicas del SNC afectadas por la EM, sin embargo, los mecanismos patogénéticos que la causan permanecen todavía poco claros.

Petzold et al. (150) han propuesto que la atrofia del NO sea debida a la acción conjunta de los siguientes mecanismos inflamatorios y degenerativos.

La inflamación de NO durante una mielitis óptica causa desmielinización y daño axonal que finalmente causa atrofia y reducción del grosor de la RNFL.

La reducción de la RNFL evidenciada en los pacientes con EM sin antecedentes de neuritis óptica hace pensar que hay mecanismos neurodegenerativos que causan daño axonal a nivel del NO objetivable como reducción del grosor de la RNFL. Los axones que forman el nervio óptico, se dirigen hacia el quiasma óptico, sucesivamente van a formar los tractos ópticos y finalmente hacen sinapsis en el núcleo geniculado lateral. Desde allí la información nerviosa viaja mediante las radiaciones ópticas hacia la corteza occipital. En la RM de los pacientes con EM a menudo se evidencian lesiones desmielinizantes a nivel de las radiaciones ópticas. Se supone que la afectación de esta zona del SNC causa degeneración waleriana a nivel de estos axones que forman las radiaciones ópticas. Con el paso del tiempo, la degeneración se extiende hacia las sinapsis y llega a producir degeneración transináptica de los axones del NO. Este proceso se difunde de forma centrifuga a todo el NO hasta alcanzar la RNFL y causar su adelgazamiento.

Además, se ha propuesto que la reducción del grosor de la RFNL sea debido también a procesos neurodegenerativos crónicos, que afectan directamente al nervio óptico o a la porción anterior de la vía visual.

1.6.3 Ecografía del nervio óptico en patologías oculares y oftalmológicas

Generalmente, el globo ocular y sus estructuras pueden ser fácilmente visualizados durante un examen clínico oftalmológico mediante la oftalmoscopia y el uso de una lámpara de hendidura. Sin embargo las patologías que causan la opacificación del cristalino limitan el uso de estas técnicas. Por eso a lo largo de los años se han desarrollado técnicas alternativas como la ecografía transorbitaria para visualizar la porción posterior del globo ocular.

Mediante esta técnica es posible medir el tamaño del globo ocular, detectar las alteraciones de su forma y obtener así informaciones en patologías como la miopía magna. La ETO permite visualizar perfectamente el cristalino y detectar patologías como las cataratas y la ectopia lentis. Ofrece además numerosas informaciones sobre el vítreo, la coroides y la retina, detectando patologías como las hemorragia vítreas, el desprendimiento de vítreo posterior, la hialinosis asteroidea y el desprendimiento de retina. Con la ETO es posible visualizar la parte intraorbitaria del NO más próxima al globo ocular. La técnica permite distinguir las fibras nerviosas que tiene un aspecto hipoecoico y la vaina meníngea compuesta por la aracnoides y la duramadre que aparece hiperecoica (153).

En las últimas dos décadas se han publicado numerosos estudio sobre la utilidad de la ETO en la hipertensión intracraneal. Numerosas patologías neurológicas pueden causar aumento de presión intracraneal que puede incrementarse hasta conducir a la muerte, por eso, a menudo estos pacientes precisan de cuidados intensivos, en particular después de un traumatismo. La forma más fiable para controlar la presión intracraneal consiste en la introducción de un sensor en un ventrículo lateral, en espacio epidural o subdural. Esta técnica es invasiva, precisa de un neurocirujano y presenta varias complicaciones.

El examen oftalmoscópico de los pacientes con aumento de la presión intracraneal, típicamente muestra edema de la papila óptica. Eso es debido a la elasticidad de las estructuras que envuelven el NO y la presencia de espacio

subaracnoideo entre ellas. La hipertensión intracraneal se transmite al espacio subaracnoideo alrededor del NO, causando la distensión y edematización de las estructuras limítrofes. Por eso, el edema de papila óptica es uno de los hallazgos típicos de la hipertensión intracraneal. Este proceso afecta a la totalidad del nervio pero principalmente a la parte subocular y causa un aumento generalizado de su diámetro (154).

Los estudios que han utilizado técnicas de neuroimagen como la RM cerebral han confirmado la distensión del NO secundaria al aumento de la hipertensión intracraneal. En particular han demostrado que un NO con un diámetro inferior a 5.3 mm no es indicativo de hipertensión intracraneal y que un diámetro >5.82 mm se correlaciona con aumento de la presión intracraneal en el 90% de los casos (155,156).

La ETO permite visualizar claramente la porción retrobulbar del NO y estudiar su tamaño, por eso numerosos autores han intentado utilizar esta técnica para la monitorización de la presión intracraneal. En los años '90, Hansen et al. (157) publicó un pequeño estudio realizado con 12 pacientes evidenciando que el aumento de la presión intracraneal causaba un aumento del diámetro del NO y que eso era detectable mediante la ETO.

En los años siguientes se han realizado numerosos estudios en adultos que habían sufrido un traumatismo craneo-encefálico o una hemorragia cerebral. En todos, la metodología ha sido similar. Utilizando una sonda lineal de >7.5 MHz, se *insona* el NO en una sección longitudinal, sucesivamente se realizan 2-3 mediciones del diámetro a una distancia de 3 mm desde la papila óptica. La media de las mediciones se utiliza como valor de referencia. Se ha establecido que un diámetro >5 mm es indicativo de un aumento de la tensión intracraneal con una sensibilidad del 70-100% y especificidad del 63-100% (158).

Es particularmente interesante que se ha demostrado que la curva de aprendizaje para la ETO es más corta respecto a la del ecodoppler transcraneal y de la oftalmoscopia (159). Un médico con experiencia en sonología necesita 10 test para aprender esta técnica, sin embargo se desaconseja su uso en manos inexpertas (160).

La ETO es una técnica con elevada reproducibilidad, se ha estimado una variabilidad intraobservador de 0.2 mm e interobservador de 0.2-0.3 mm, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.8 (161).

Dos recientes revisiones y metanálisis han demostrado que la ETO es una herramienta que permite detectar la hipertensión intracraneal con elevada exactitud en los pacientes con traumatismo cráneo-encefálico o una hemorragia cerebral. En el caso de otras patologías que causan aumento de la presión intracraneal como meningitis, encefalitis o disfunción de válvula de derivación ventrículo-peritoneal es necesario realizar ulteriores estudios (158,161).

Podemos, por lo tanto, concluir que la ETO es una técnica útil para estimar la presión intracraneal en particular en aquellos centros que no dispongan de un servicio de Neurocirugía y no puedan medir de la tensión intracraneal mediante un sensor intracraneal.

1.6.4 Ecografía del nervio óptico en la esclerosis múltiple

La neuritis óptica es una patología inflamatoria del nervio óptico que en su fase aguda causa una dilatación del mismo debida a la presencia de edema, secundario al aumento de la presión del líquido presente en el espacio subdural perineural y la ruptura de la BHE (81,162).

Hickman et al. (163) calcularon mediante la RM el área intraorbitaria del NO en 29 pacientes con neuritis óptica y en 32 controles. El estudio fue de tipo longitudinal y los pacientes se sometieron a una RM orbitaria en las semanas 2, 4, 8, 12, 26 y 52 después desde el inicio de los síntomas. En la 2ª semana después de la neuritis óptica se evidenció que el área intraorbitaria del NO en los pacientes afectados era estadísticamente mayor respecto a los controles (16.1 mm² vs 13.4 mm²). Con el paso de las semanas, el área del NO afectado fue progresivamente reduciéndose y en la semana 52, llegó a ser inferior al del grupo de control (11.3 mm² vs 13.1 mm²). Los resultados de este estudio confirman que en el fase aguda el NO se edematiza y por eso su grosor aumenta. Con el paso de las semanas y al reducirse la inflamación el NO va progresivamente recuperando su tamaño basal, pero a causa del daño mielínico y axonal finalmente acaba tendiendo un tamaño menor que antes de sufrir la neuritis óptica.

Basándose en este supuesto, algunos autores han estudiado si con la ETO es posible identificar un aumento del diámetro del NO en la fase aguda de la neuritis óptica.

Hasta la fecha actual, en el reducido número de estudios publicados, se ha utilizado la misma metodología que la usada para estimar el incremento de tamaño del NO en la hipertensión intracraneal.

Dehghani et al. (164) han estudiado la utilidad de la ETO para distinguir una neuritis óptica inflamatoria de una neuropatía óptica isquémica. Se incluyeron a 10 sujetos con neuritis óptica inflamatoria, 10 sujetos con neuropatía óptica isquémica y 20 individuos sanos. Todos los pacientes presentaban una reducción del reflejo fotomotor en el ojo afectado y habían tenido una reducción de la agudeza visual en las 2 semanas previa a la inclusión en el estudio. Se diagnosticó de neuritis óptica inflamatoria a los paciente con edad <35 años que presentaban dolor con los movimientos oculares y sin edema de papila objetivable al examen oftalmoscópico. Se diagnosticó de neuropatía óptica isquémica a los pacientes con edad >60 años que no presentaban dolor con los movimientos oculares y con edema de papila. Se utilizó una sonda lineal de 7.5 MHz. Con el paciente en posición supina y el cabecero inclinado de 40º-50º, se procedió a medir el diámetro del NO en su porción más próxima al globo ocular. En el estudio no se especifica a que distancia del globo ocular se realizó la medición. La media de 3 mediciones fue utilizada como valor de referencia. En el grupo de pacientes con neuropatía óptica isquémica, no se evidenciaron diferencias significativas en el DNO entre el ojo afectado (3.28 ± 0.54 mm) y el sano (3.26 ± 0.47 mm). Tampoco se objetivó diferencia en el DNO afectado respecto al de los individuos sanos (3.25 ± 0.05 mm). En el grupo de pacientes con neuritis óptica se evidencio un aumento significativo del DNO en el ojo afectado (3.9 ± 0.53 mm) respecto al sano (3.1 ± 0.21 mm). Además, se evidenció un aumento de tamaño significativo del NO en los pacientes con neuritis óptica respecto a los con neuropatía óptica isquémica. Los autores concluyeron que la ETO es una técnica útil para distinguir una neuritis óptica de una neuropatía óptica isquémica.

Karami et al. (165) utilizaron la ETO para calcular el DNO en 23 individuos con neuritis óptica. En este estudio no se realizó comparación con sujetos sanos. Además, se midió la velocidad pico sistólico y la diastólica final de la arteria oftálmica, arteria central de la retina y de las arterias ciliares posteriores. En el estudio no se especifica a que distancia del globo ocular se realizó la medición ni el número de mediciones realizadas. Los resultados mostraron una diferencia

estadísticamente significativa entre el diámetro del NO afectado (4.1 ± 0.8 mm) y el lado sano (3.0 ± 0.4 mm). No se objetivaron diferencias significativas en las velocidades pico sistólico y diastólica final de las arterias explorada. Los autores concluyeron que durante la fase aguda de una neuritis óptica hay un aumento del DNO afectado sin alteraciones en los parámetros de flujo hemático orbitario.

Lochner et al. (166) incluyeron en su estudio a 21 pacientes con neuritis óptica diagnosticada según los criterios del Optic Neuritis Study Group (167) y 21 controles sanos. Todos los pacientes fueron incluidos en los 10 días sucesivos al comienzo de la sintomatología. Se utilizó una sonda lineal de 7.5 MHz, se realizaron 3 mediciones del DNO a 3 mm de distancia desde la papila óptica, la media se utilizó como valor de referencia. Se definió DNO (comprensivo de la vaina meníngea) el segmento que une dos puntos posicionados en la superficie externa de la vaina meníngea, en término ecográfico se calculó la distancia entre las porciones externas de las líneas hiperecoicas. Se redujo el índice mecánico a 0.2 para reducir el riesgo de efectos adversos biomecánicos. Todos los pacientes se sometieron además a un registro de los potenciales evocados visuales.

Los resultados mostraron que en los pacientes con neuritis óptica, el DNO (inclusive de la vaina meníngea) (6.3 mm) era estadísticamente superior respecto a los controles sanos (5.2 mm). Además en los pacientes con neuritis óptica el DNO (sin vaina meníngea) (3 mm) era estadísticamente superior respecto a los controles sanos (2.7 mm).

Se objetivó un aumento significativo del DNO (inclusive de la vaina meníngea) en el ojo afectado (6.3 mm) respecto al ojo sano del mismo individuo (5.5 mm). Sin embargo no se demostró diferencia en el DNO (sin vaina meníngea) entre el ojo afectado (3 mm) y el sano (2.9 mm).

Además, se demostró que el tiempo influye en la dilatación del nervio óptico que es máxima en las primeras 48h (7 mm) y va progresivamente disminuyendo en los días siguientes alcanzando los 6 mm al 10º día. En el estudio no se realizó un seguimiento longitudinal, por lo tanto no es posible saber cuánto tiempo tardó en NO en recuperar sus dimensiones naturales. Finalmente no se objetivó correlación entre el DNO (con y sin vaina meníngea) y la amplitud y latencia de los potenciales evocados visuales. Los autores concluyeron que la ETO es una técnica útil para el estudio del NO en la fase aguda de una neuritis óptica. De acuerdo con la fisiopatología de esta enfermedad, es posible demostrar un

aumento del tamaño del nervio óptico solo si se incluye la vaina meníngea en la medición.

Carraro et al. han publicados dos estudios sobre el uso de la ETO en la esclerosis múltiple. En el primer estudio se incluyó un número reducido de pacientes (168). En el segundo (169) se estudió el diámetro y la vascularización del NO de 46 pacientes con esclerosis múltiple y 37 controles. Veintidós pacientes habían sufrido una neuritis óptica al menos 1 año antes de ser incluido en el estudio. Se procedió a medir el DNO a 3 mm de distancia de la papila óptica y también el punto donde las estructuras del NO eran visibles con mayor claridad. Se realizaron 2 mediciones y se utilizó su media como valor de referencia. Se midió el DNO inclusive de la vaina meníngea y también sin ella. Además se midió la velocidad pico sistólico y la diastólica final de la arteria oftálmica, arteria central de la retina y de vena central de la retina.

Los resultados mostraron que en los pacientes con EM y antecedentes de neuritis óptica, el DNO (sin incluir la vaina meníngea) (2.7 ± 0.31 mm) era estadísticamente inferior respecto a los pacientes con EM sin antecedentes de neuritis óptica (2.84 ± 0.38 mm) y a los controles sanos (2.98 ± 0.43 mm)

Resultados similares se obtuvieron midiendo el DNO incluyendo la vaina meníngea; 5.19 ± 0.5 mm en los pacientes con antecedentes de neuritis óptica, 5.5 ± 0.96 mm en los pacientes sin antecedentes de neuritis óptica y 5.54 ± 0.85 mm en los controles. Midiendo el DNO incluyendo la vaina meníngea, no se objetivaron diferencias significativas entre los pacientes con EM sin antecedentes de neuritis óptica y el grupo de control. Finalmente, no se objetivaron diferencias significativas en la velocidad pico sistólico y diastólica final de las arterias explorada.

Fernández et al. (170), estudió con la ETO en NO de 31 pacientes con EMRR y 24 controles. Se procedió a medir el DNO a 3 mm de distancia de la papila, se realizaron 3 mediciones y se utilizó su media como valor de referencia. En este estudio se midió solo el diámetro del NO sin incluir la vaina meníngea.

Los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa del grosor del NO en los pacientes con EM (2.84 ± 0.56 mm) respecto a los controles (3.64 ± 0.18 mm). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el grosor del NO analizado según los antecedentes previos de neuritis óptica. Además, se evidenció una correlación débilmente negativa entre DNO y

discapacidad medida con la EDSS y la duración de la enfermedad, eso significa que los pacientes con mayor puntuación de la EDSS y mayor duración de la enfermedad presentan un menor DNO.

Lochner et al. (171) valoraron el grosor del NO de 45 pacientes que habían sufrido una neuritis óptica 1 año antes de ser incluidos en el estudio. En este estudio se comparó el DNO entre ojo afectado y ojo sano, sin utilizar un grupo de control constituido por individuos sanos. Se procedió a medir el DNO a 3 mm de distancia de la papila, se realizaron 3 mediciones y se utilizó su media como valor de referencia. Se calculó el DNO con y sin la vaina meníngea.

Los resultados mostraron que un año después de una neuritis óptica, el DNO (con y sin vaina meníngea) no difería de forma estadísticamente significativas entre el ojo afectado (5.3 mm; 2.9 mm) y el sano (5.4 mm; 2.9 mm).

Estos datos están en desacuerdo con los datos obtenidos con el seguimiento longitudinal del DNO mediante RM después de una neuritis óptica (163).

De Masi et al. (172) incluyeron a 65 pacientes con EM y 35 controles. Se estudió el grosor del NO a 3 y 5 mm de distancia de la papila óptica y se incluyó la vaina meníngea a la hora de medir en DNO. Los resultados evidenciaron una reducción significativa del tamaño del NO en los pacientes con EM en los que se midió el NO a 3 mm que a 5 mm de profundidad. No se objetivaron diferencias significativas en el DNO entre ojo sano y el afectado. Se demostró además una correlación inversa entre discapacidad medida con EDSS y DNO, eso significa que a mayor discapacidad corresponde un menor DNO. Además se definió como "índice de mielinización" la diferencia entre el DNO a 3 y 5 mm de profundidad y se evidenció que los paciente con EM tenían un valor inferior respecto al grupo control.

II – HIPÓTESIS

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En la actualidad, uno de los puntos de debate entre los expertos en EM es, si la discapacidad irreversible es debida a las reagudizaciones o a la neurodegeneración. Sin duda, ambos mecanismos participan en la génesis de la discapacidad pero todavía no está completamente claro en qué medida. La práctica clínica diaria nos enseña que, a un brote no siempre sigue una recuperación completa de la discapacidad, sin embargo los estudios indican que la discapacidad es debida principalmente a la neurodegeneración (125,173–175). Eso explica el creciente interés por el desarrollo de técnicas que permitan cuantificar este fenómeno y tratamientos que permitan frenar su evolución natural.

La desmielinización y el daño axonal causan atrofia cerebral y pérdida de volumen cerebral que comienza en las primeras fases de la enfermedad, independientemente del subtipo de EM y conduce a un progresivo aumento de la discapacidad (112,176).

Actualmente es posible cuantificar de forma relativamente fiable el volumen cerebral mediante técnicas de resonancia magnética nuclear de tipo transversales (Brain Parenchymal Fraction [BPF], Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy Cross-sectional [SIENAX], FreeSurfer and Voxel-Based Morphometry [VBM]) o de tipo longitudinal (SIENA, Brain Boundary Shift Integral [BBSI]), desafortunadamente la escasa reproducibilidad y el alto coste económico limitan su uso en la práctica clínica diaria (113,114).

La OCT es una técnica interferométrica que permite estudiar en vivo la retina y obtener información sobre las diferentes capas que la constituyen. En particular facilita el estudio de la RNFL que está constituida por los axones amielínicos de las células ganglionares de la retina que después van a formar el NO. Este par craneal, en términos anatómicos, es una extensión del SNC, por eso en los últimos años se han realizados tantos estudios sobre la utilidad de esta técnica en las patologías neurológicas neurodegenerativas. Numerosos autores han demostrado que la OCT es una técnica fiable para inferir el daño axonal en los pacientes con EM, con y sin antecedentes de neuritis óptica y que además la reducción de la RNFL se asocia a atrofia cerebral (150,177).

La ultrasonografía transorbitaria es un método alternativo a la OCT para el estudio del nervio óptico. Esta técnica ha sido utilizada principalmente en la hipertensión intracraneal evidenciándose una correlación entre el aumento del DNO y el incremento de la presión intracraneal (178–180).

Algunos autores han utilizado la ETO para estudiar el NO en los pacientes con EM, obteniendo datos interesantes. La mayoría de los trabajos ha valorado la utilidad de esta técnica en las fases agudas de la neuritis óptica o hasta un año tras el episodio agudo. En los pocos estudios realizados para valorar la atrofia del NO en los pacientes con EM, se hace un buen análisis de la técnica utilizada pero los criterios de inclusión son poco claros. Tampoco se indica en que momento de la enfermedad ha sido realizada la ETO, cuando los pacientes habían sufrido la última reagudización y si se le había administrado corticoterapia. No hay estudios que especifiquen si los pacientes estaban bajo un tratamiento modificador del curso de la enfermedad y, en caso positivo, desde cuando se le estaba administrando. Tampoco se ofrece una explicación exhaustiva de las estructuras anatómicas que se pueden ver mediante la ETO, ni se aclara si es posible distinguir claramente las que componen el NO. Ninguno de los trabajos publicados hasta la fecha actual ha utilizado una metodología de investigación en ciego (164–166,168–170,172,181).

Teniendo en cuenta que la EM es una enfermedad crónica, es esperable que la neurodegeneración y la atrofia de NO vayan incrementándose de forma progresiva a lo largo de los años y con el aumento de la discapacidad, sin embargo en ningún estudio se ha relacionado el DNO con la duración de la enfermedad y solo en dos casos se ha correlacionado con la discapacidad (170,172).

Teniendo en cuenta las limitaciones de los trabajos publicados hasta la fecha, creemos que es necesario realizar un estudio con criterios de inclusión estrictos que permita establecer si la ETO es una técnica fiable para medir la atrofia del nervio óptico en la EM y si está correlacionada con la discapacidad y la duración de la enfermedad.

2.2 HIPÓTESIS

Se establecieron las siguientes hipótesis:

1. La ETO es una técnica fiable para el estudio de la atrofia del NO en los pacientes con EM.
2. El DNO de los pacientes con EM es menor respecto a los individuos sanos, eso significa que los pacientes con EM presentan atrofia del NO.
3. En la EM la atrofia del NO está correlacionada con la discapacidad.
4. En la EM la atrofia del NO está correlacionada con la duración de la enfermedad.
5. Los pacientes con EM que han sufrido una neuritis óptica presentan mayor grado de atrofia del NO respecto a los que no la han tenido.

III – OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es valorar si la ETO es una técnica que permite estudiar de forma fiable el NO y la atrofia causada por la EM.

Los objetivos específicos del estudio son los siguientes:

1. Valorar si los pacientes diagnosticados de EM presentan un DNO inferior respecto al grupo de control.
2. Valorar si hay una correlación entre el DNO y la discapacidad en los pacientes diagnosticados de EM.
3. Valorar si hay una correlación entre el DNO y la duración de la enfermedad en los pacientes diagnosticados de EM.
4. Valorar si hay diferencias en el DNO de los pacientes diagnosticados de EM entre los que han sufrido una neuritis óptica y los que no la han tenido.

IV - MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de cohortes, de tipo prospectivo y con análisis retrospectivo de los datos.

Se trata de un estudio multicéntrico llevado a cabo en el hospital R. Méndez de Lorca y en el hospital de Denia.

Se ha utilizado un diseño experimental en ciego en cuanto en cada hospital, el investigador que se ha ocupado de realizar la medición del DNO desconocía las características clínicas y demográficas de los pacientes.

El registro comenzó en enero 2013 y finalizó en marzo 2014.

4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron a 59 pacientes entre 18 y 50 años diagnosticados de EMRR por criterios de McDonald 2010 (109) en las Unidades de Esclerosis Múltiple del hospital de Denia y de Lorca y 36 voluntarios sanos, apareados por edad y sexo con los pacientes con EM. El grupo de control está compuesto principalmente por familiares de los pacientes con EM y en menor parte por personal sanitario del hospital R. Méndez y del hospital de Denia.

El H. R. Méndez alistó 43 pacientes con EM y 25 controles mientras que el hospital de Denia incluyó 16 pacientes con EM y 9 controles.

Se excluyeron los pacientes con antecedentes oftalmológicos previos que podían alterar la medición del nervio óptico (glaucoma y miopía magna) y los que habían tenido una neuritis óptica en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio. Para evitar que el fenómeno de la pseudoatrofia (173,182) pudiera alterar los resultados del estudio se incluyeron sólo pacientes que estuvieran en tratamiento con agentes modificadores del curso de la enfermedad desde hace más de 6 meses y que no hubieran sufrido reagudizaciones ni recibido corticoides en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.

Teniendo en cuenta que los pacientes con EM tenían una EDSS media relativamente baja, se procedió a subdividirlos en 2 subgrupos: EDSS baja y alta.

Se estableció que los individuos con puntuación baja tenían un EDSS inferior a 3 y que los con una puntuación alta tenían un EDSS superior a 3.

De forma similar al EDSS, se subdividió a los sujetos con EM según la duración de la enfermedad en las categorías: corta, media y larga. Se estableció que los pacientes tenían una duración de enfermedad corta si esta era inferior a 5 años; media entre 5 y 10 años y larga si era superior a 15 años.

Para poder estudiar el efecto de la neuritis óptica sobre el DNO, se subdividió a los pacientes con EM en 2 subgrupos: MSON y MS no-ON. En el primero se incluyeron a todos los pacientes con EM con antecedentes de neuritis óptica, en el segundo a los pacientes sin antecedentes de neuritis óptica.

4.2.1. Criterios de inclusión

- Edad >18 años
- Diagnóstico de EMRR según los criterios de McDonald 2010
- Obtención del consentimiento informado

4.2.2. Criterios de exclusión

- Diagnóstico de EMSP y EMPP según los criterios de McDonald 2010
- Paciente con diagnóstico de glaucoma o miopía magna.
- Haber sufrido una neuritis óptica en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Haber tenido una reagudización de EM en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Haber tomado corticoterapia en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Haber iniciado un TME en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.

4.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación local. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

De forma retrospectiva se recogieron los datos demográficos y clínicos de los pacientes desde los historiales clínicos del hospital R. Méndez y del hospital de Denia. Se ha utilizado el historial clínico en papeles y los datos presentes en los sistemas informáticos utilizados en los dos hospitales.

Sucesivamente todos los pacientes se sometieron a una valoración neurológica para medir la discapacidad según la escala de Kurtzke (86).

El estudio ecográfico del NO ha sido efectuado por dos neurólogo entrenados en esta técnica.

El estudio se realizó en dos fases, en la primera un único investigador en cada centro se encargó de recoger los datos clínicos, medir la discapacidad y sucesivamente realizar el estudio ecográfico pero sin medir el DNO. Sucesivamente, las imágenes obtenidas en cada centro fueron enviadas al otro en formato DICOM. En la segunda fase, cada investigador midió el DNO en las imágenes que había recibido desde el otro centro desconociendo si esas pertenecieran a un caso o a un control.

4.4. INSTRUMENTOS DE MEDIDA

4.4.1. Ecografía transorbitaria

Los participantes en el estudio se sometieron a una ecografía transorbitaria en modo B.

Se utilizaron un ecógrafo Philips HD15 y un ecógrafo Siemens Acuson X300 con un transductor lineal de 7.5 Hz.

Se procedió a colocar los sujetos en decúbito supino con el cabecero de la camilla inclinado a 45° y con los ojos cerrados.

Se pidió a los sujetos que, a pesar de estar con los ojos cerrados, miraran un punto fijo y evitaran mover los globos oculares. En algunos casos se solicitó que

el sujeto rotara ligeramente el globo ocular para obtener la mejor alineación entre el NO y la sonda ecográfica. Se expandió el gel conductor sobre el transductor que finalmente se puso sobre el párpado superior perpendicularmente al macizo facial y sin presionar el globo ocular.

Se utilizó una ventana ecográfica específica para la órbita y se redujo el índice mecánico hasta 0.2, siguiendo los principios ALARA (as low as reasonably achievable). La exploración se limitó a un máximo de 3 minutos para cada ojo para evitar posibles daños térmicos. Se colocó el foco y la profundidad de forma idónea para obtener una óptima visualización de NO.

Se identificó el globo ocular y el disco óptico presente en su polo posterior. Sucesivamente, en sección longitudinal, se visualizó el NO y su curso infraorbitario.

Se distinguió el componente nervioso, con apariencia isoecoica, de la vaina meníngea que presenta un aspecto hiperecoico. Además se identificó el espacio subaracnoideo de apariencia anecoica y la duramadre adherida a la aracnoides de aspecto hiperecoico.

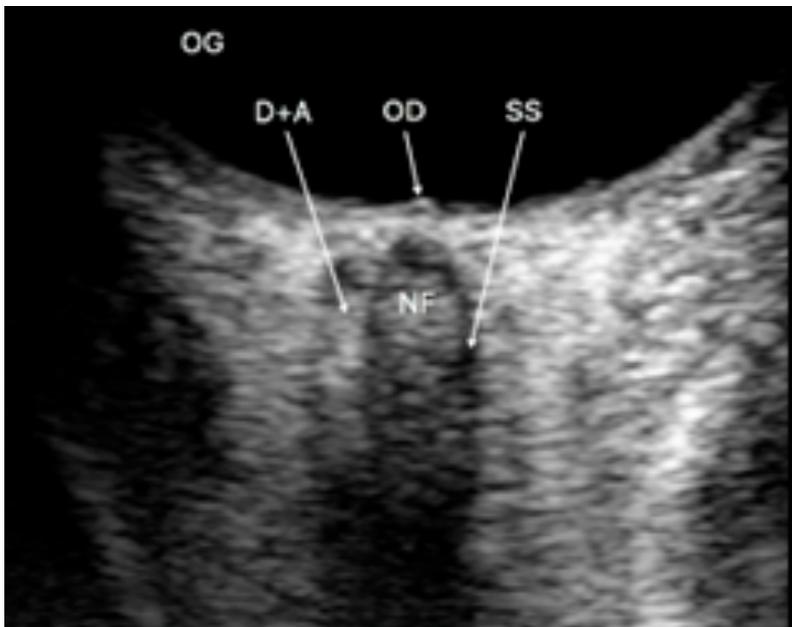


Figura 5. Imagen ecográfica del globo ocular y del nervio óptico.

OG: globo ocular. OD: disco óptico. NF: fibras nerviosas.

SS: espacio subaracnoideo. D+A: Duramadre + aracnoides.

Se midió el diámetro del NO en sección longitudinal a 3 mm de distancia del disco óptico.

Se definió DNO el diámetro del componente nervioso más la piamadre y el espacio subaracnoideo, excluyendo la parte de vaina meníngea compuesta por la aracnoides y la duramadre. En las imágenes ecográficas se midió el diámetro interno a las líneas hiperecoicas perpendicularmente al eje longitudinal del NO. Se realizaron 3 mediciones, se calculó la media de dichas mediciones y se eligió ese valor como medida para analizar.

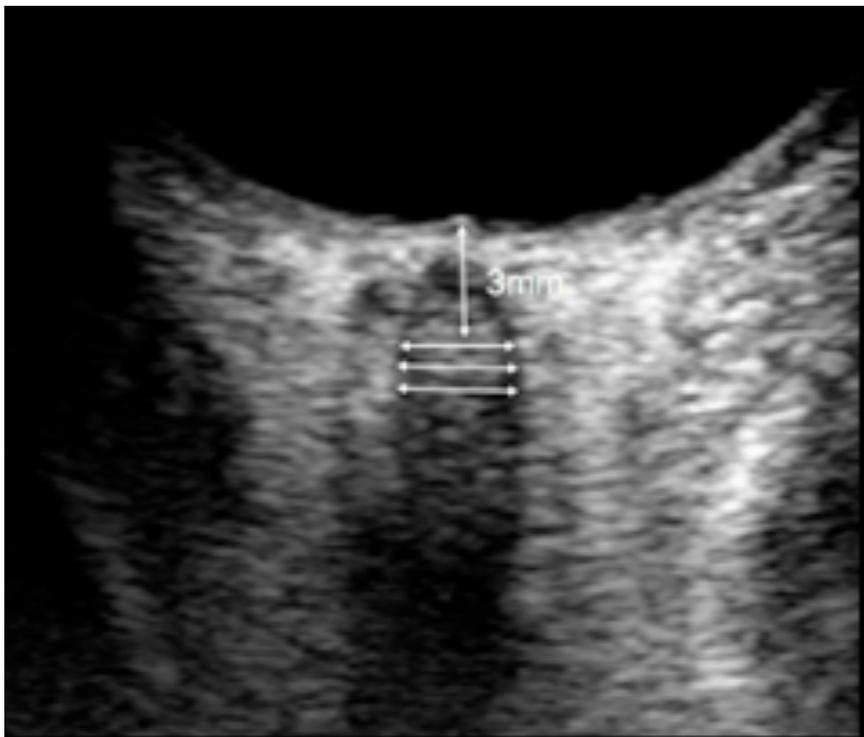


Figura 6. Medición del NO en la imagen ecográfica

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha utilizado el índice de correlación intraclase para calcular la concordancia inter-observador e inter-máquina.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de la frecuencia de las variables cuantitativas (edad, duración de la enfermedad, EDSS) calculando la media y la desviación estándar. Para las variables con mayor dispersión (EDSS y duración de la enfermedad) se ha calculado además la mediana y el rango.

Antes de proceder a la comparación de medias se ha comprobado que las variables siguieran una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se ha usado test paramétrico t de Student para la comparación de las medias de las variables con distribución normal y el test de Mann-Whitney para las que no tenían una distribución normal.

Para estudiar la correlación entre la discapacidad medida mediante la escala EDSS y el DNO se ha utilizado el test de correlación de Spearman.

La relación entre la duración de la enfermedad y el DNO ha sido calculada utilizando el test de correlación de Pearson.

Se ha realizado un análisis mediante la curva de ROC a fin de determinar la sensibilidad y especificidad de la ETO.

Se han comparado mediante test t de Student las medias del DNO de los pacientes con y sin historia previa de neuritis óptica.

Se han considerado estadísticamente significativas las diferencias con $p < 0.05$.

El análisis estadístico se elaboró con el programa estadístico SPSS v. 21.

V - RESULTADOS

V RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Se incluyeron en el estudio a 59 sujetos con EMRR, de estos 43 eran mujeres (72.9%) y 16 varones (27.1%).

Se incluyeron además a 36 controles, de estos 26 fueron mujeres (66.7%) y 10 varones (33.3%).

La edad media de los casos fue de 39.8 (DE 10.2), mientras que la de los controles fue de 40.1 (DE 15). La edad no difería de forma significativa entre casos y controles ($p=0.663$).

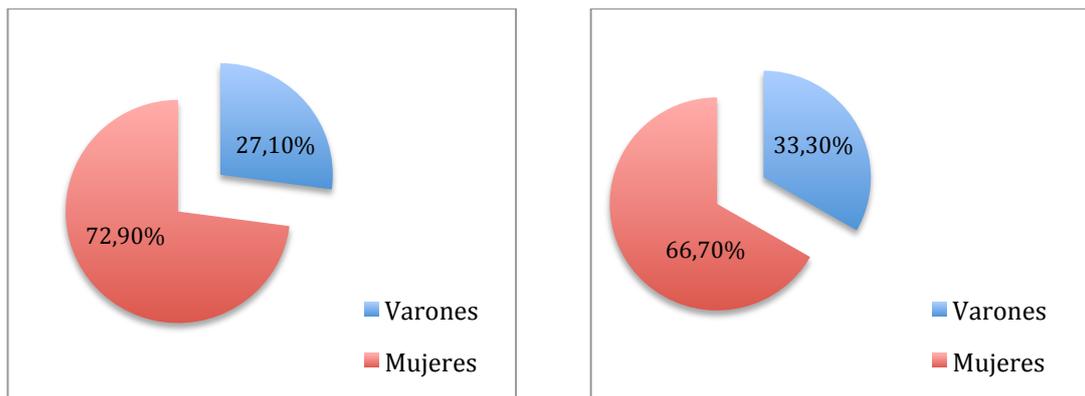


Gráfico 1. Distribución por sexo de los pacientes y controles.

Características	Casos	Controles
Nº total	59	36
Varones	16	10
Mujeres	43	26
Media Edad	39.8 (DE 10.2) ($p=0.663$)	40.1 (DE 15)

Tabla 8. Características demográficas de la población del estudio.

De los 59 pacientes incluidos 27 tenían antecedentes de neuritis óptica.
A todos los pacientes, excepto 2, se les estaba administrando un TME.

Características	Casos
EDSS	
Media	2.39 (DE 1.61)
Mediana	2
Rango	0-7.5
Duración enfermedad (años)	
Media	7.9 (DE 6.3)
Mediana	7
Rango	1-25
Tratamiento	n
INF	13
Acetato de Galatirameró	14
Teriflunomida	8
Dimetifumarato	3
Fingolimod	10
Natalizumab	6
Alemtuzumab	3
Ninguno	2

Tabla 9. Características clínicas de la población del estudio.

La duración media de la enfermedad fue de 7.9 años (DE 6.3), con una mediana de 7 años y un rango de 1-25 años.

Duración en años	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	3	5.1	5.1
2	8	13.6	18.6
3	12	20.3	39.0
4	2	3.4	42.4
5	3	5.1	47.5
6	1	1.7	49.2
7	4	6.8	55.9
8	2	3.4	59.3
9	4	6.8	66.1
10	2	3.4	69.5
11	4	6.8	76.3
12	2	3.4	79.7
13	3	5.1	84.7
14	1	1.7	86.4
16	1	1.7	88.1
18	2	3.4	91.5
20	1	1.7	93.2
23	3	5.1	98.3
25	1	1.7	100.0
Total	59	100.0	

Tabla 10. Distribución de los pacientes según la duración de enfermedad.

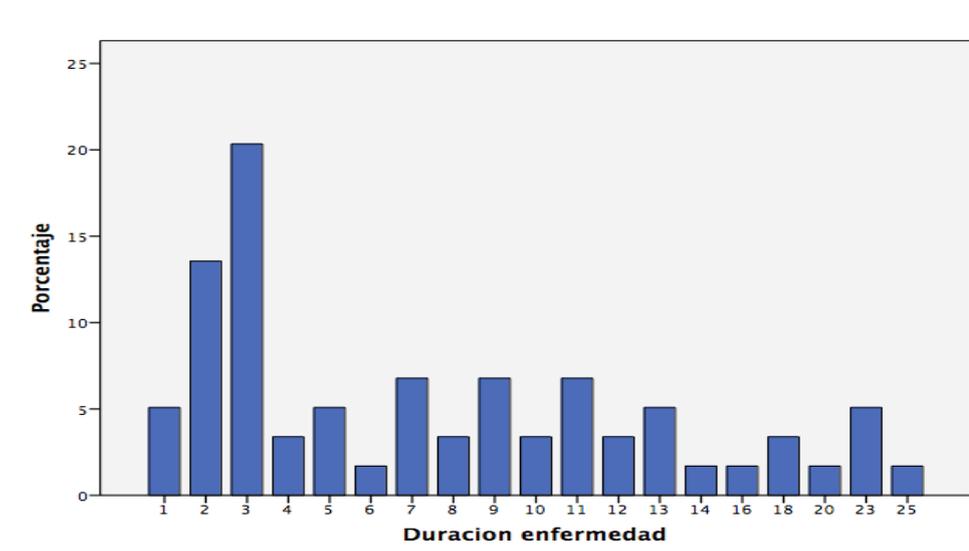


Grafico 2. Distribución de los pacientes según la duración de la enfermedad expresada en años.

La puntuación EDSS media fue de 2.39 (DE 1.61), con una mediana de 2 y un rango de 0-7.5.

EDSS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	3	5.1	5.1
1,0	9	15.3	20.3
1,5	14	23.7	44.1
2,0	9	15.3	59.3
2,5	7	11.9	71.2
3,0	5	8.5	79.7
3,5	4	6.8	86.4
4,0	3	5.1	91.5
5,0	1	1.7	93.2
5,5	1	1.7	94.9
7,5	3	5.1	100.0
Total	59	100.0	

Tabla 11. Distribución de los pacientes según la puntuación EDSS.

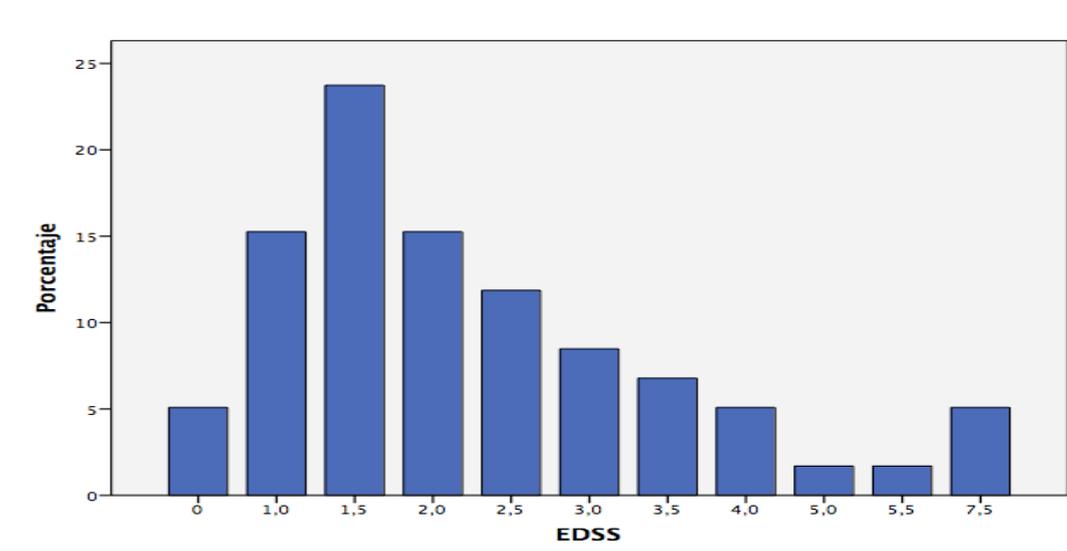


Gráfico 3. Distribución de los pacientes según la puntuación EDSS.

Se ha subdividido la puntuación EDSS en las categorías: baja y alta. Se estableció que los paciente con puntuación baja tenían un EDSS inferior a 3 y que los con una puntuación alta tenían un EDSS superior a 3

El 79.7% de los pacientes tenía una puntuación EDSS baja, mientras el 20.3% alta.

EDSS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Baja (<3)	47	79.7	79.7
Alta (>3)	12	20.3	100.0
Total	59	100.0	

Tabla 12. Puntuación EDSS categorizada en baja y alta.

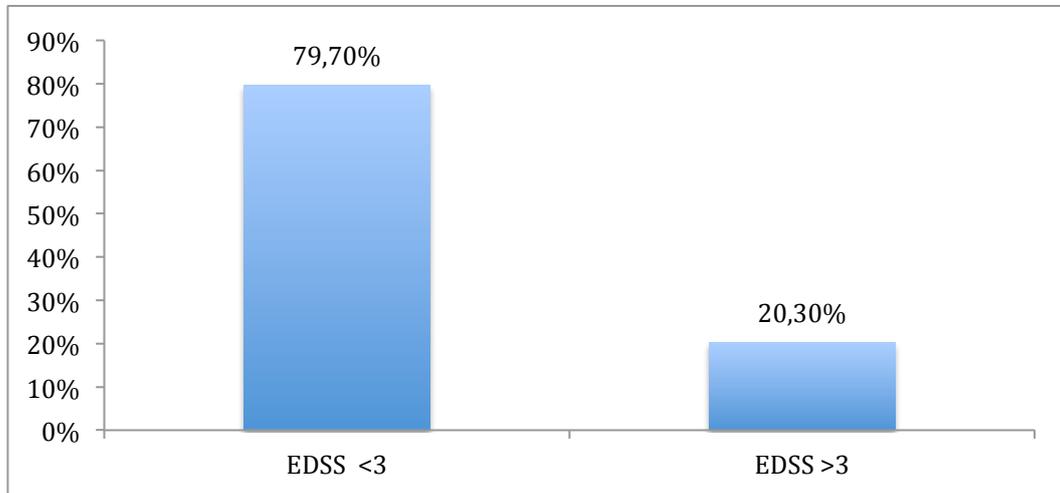


Grafico 4. Puntuación EDSS categorizada en baja (<3) y alta (>3).

Se ha subdividido la duración de la enfermedad en las categorías: corta, media y larga.

Se estableció que los pacientes tenían una duración de enfermedad corta si esta era inferior a 5 años; media entre 5 y 10 años y larga si era superior a 15 años.

Duración enfermedad (años)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Corta (0-5)	28	47.5	47.5
Media (6-15)	23	39.0	86.4
Larga (16-25)	8	13.6	100.0
Total	59	100.0	

Tabla 13. Distribución de los pacientes según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

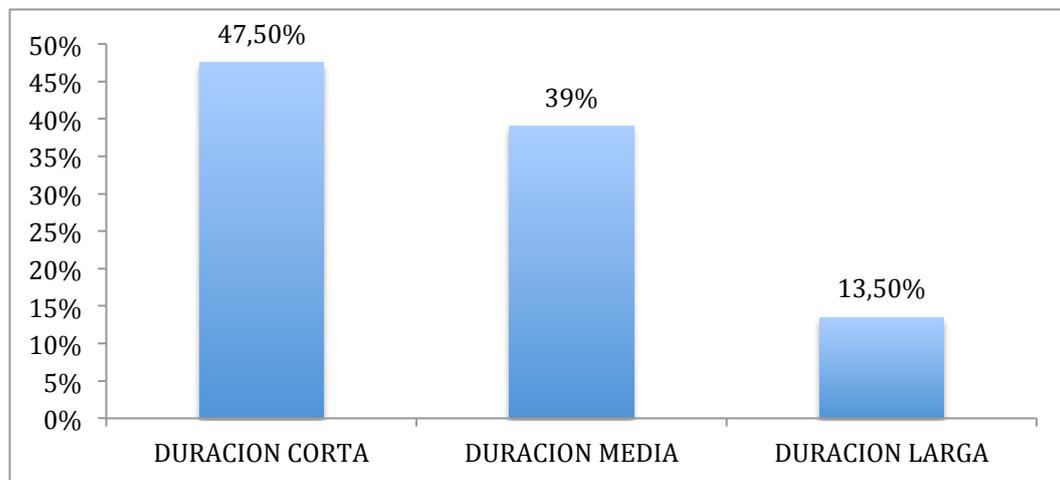


Gráfico 5. Distribución de los pacientes según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

5.2 RESULTADOS

5.2.1 Correlación entre DNO en casos y controles

Antes de iniciar el estudio se ha realizado una prueba de concordancia interobservador e intermáquinas evidenciando una fuerte correlación entre las medidas obtenidas por ambos investigadores (ICC 0.66) y ecógrafos (ICC 0.61).

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo las variables DNO OI y DNO OD calculando la media, mediana y rango en los pacientes con EM y en el grupo de los controles.

Los resultados han mostrado que el DNO OD tenía un valor medio de 2.69 mm (DE 0.3) en los pacientes con EM y 3.20 mm (DE 0.19) en el grupo de control.

El estudio del DNO OI ha evidenciado un valor medio de 2.71 mm (DE 0.26) en los pacientes con EM y 3.24 mm (DE 0.15) en el grupo de control.

DNO pacientes EM	OD	OI
N	59	59
Media (mm)	2.69	2.71
Mediana	2.7	2.70
Desviación estándar	0.30	0.26
Rango	1.35	1.17

Tabla 14. Análisis descriptivo de las variables DNO en los pacientes con EM.

DNO Controles	OD	OI
N	36	36
Media (mm)	3.20	3.24
Mediana	3.20	3.24
Desviación estándar	0.19	0.15
Rango	0.75	0.78

Tabla 15. Análisis descriptivo de las variables DNO en los individuos sanos.

Se ha procedido a comparar las medias del diámetro del NO de ambos ojos en los pacientes con EM. Los resultados han mostrado que no hay diferencias estadísticamente significativa ($p=0.29$) ente el DNO derecho e izquierdo en los pacientes diagnosticados de EM.

Diámetro del NO	Media	N	Desviación estándar	Error típ. de la media	p
Ojo derecho	2.6951	59	0.30054	0.03913	0.29
Ojo izquierdo	2.7146	59	0.26601	0.03463	

Tabla 16. Comparación entre DNO derecho e izquierdo en los pacientes con EM.

Sucesivamente se ha procedido a valorar si hay diferencias entre los DNO en los pacientes diagnosticados de EM y los sujetos sanos.

En cuanto al diámetro del NO medido con la ETO, se encontraron diferencias significativas entre casos y controles. Tanto el NO derecho (2.69 ± 0.30 mm en los casos; 3.20 ± 0.19 mm en los controles, $p < 0.0001$) como el NO izquierdo (2.71 ± 0.26 mm en casos; 3.24 ± 0.15 mm en controles, $p < 0.0001$) presentaron un diámetro inferior respecto a los controles.

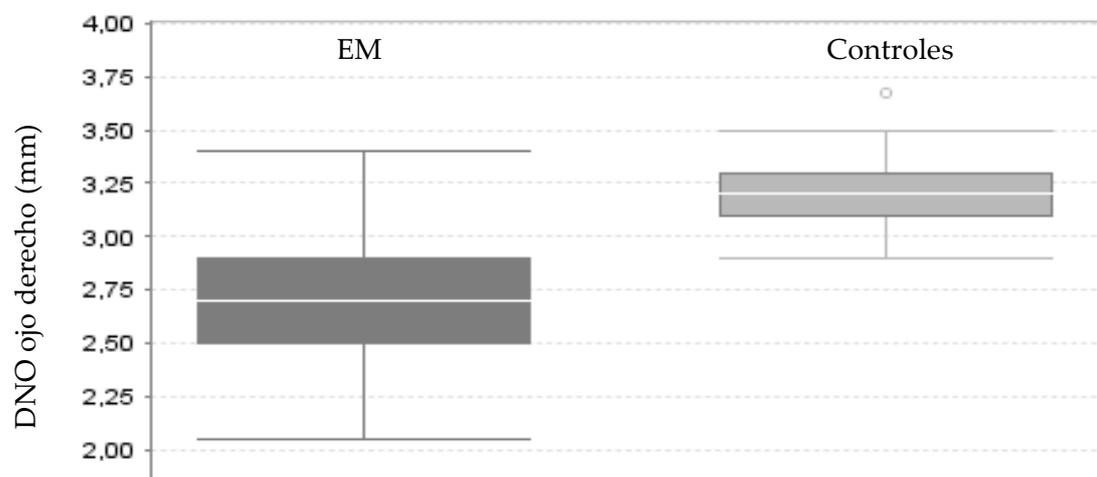


Gráfico 6. Comparación del DNO derecho entre pacientes con EM y controles.

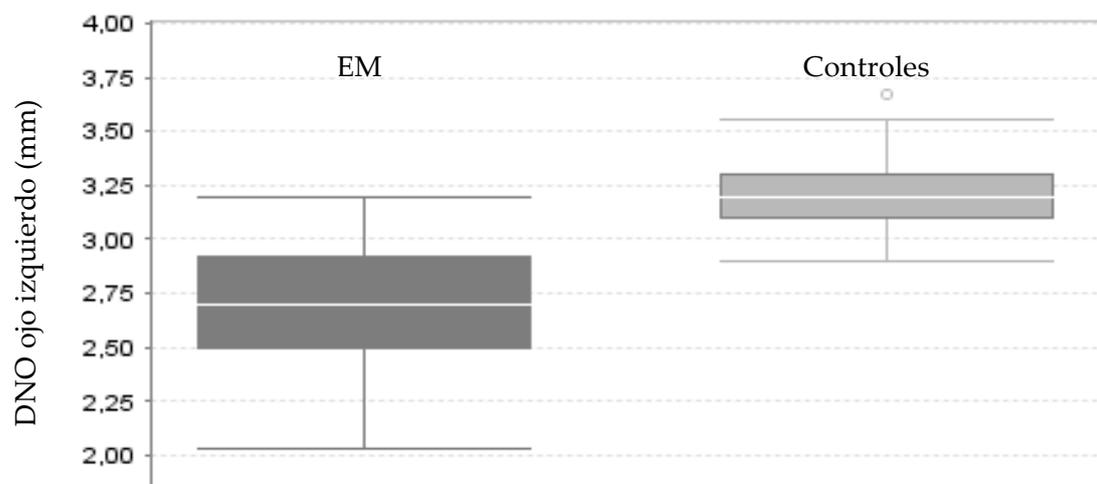


Gráfico 7. Comparación del DNO izquierdo entre pacientes con EM y controles.

Hasta la fecha actual, solo un estudio ha calculado la sensibilidad y la especificidad de la ETO para discriminar entre enfermos con EM y sujetos sanos. Los resultados han demostrado que utilizando un valor de corte de DNO de 3.05 mm es posible diferenciar a los individuos con EM de los individuos sanos, con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 100% (170).

Según los datos disponibles en la literatura médica, los valores de normalidad de DNO oscilan entre 2.2 y 4.5 mm (183), por lo tanto es extremadamente difícil establecer qué valor corresponde al punto de corte entre sano y patológico.

Se ha trazado una curva de ROC observándose que un valor de DNO inferior a 3.02 mm permite distinguir a los enfermos de los sanos con una sensibilidad del 81.4% y especificidad del 97.2%. Además se ha estimado un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 76%.

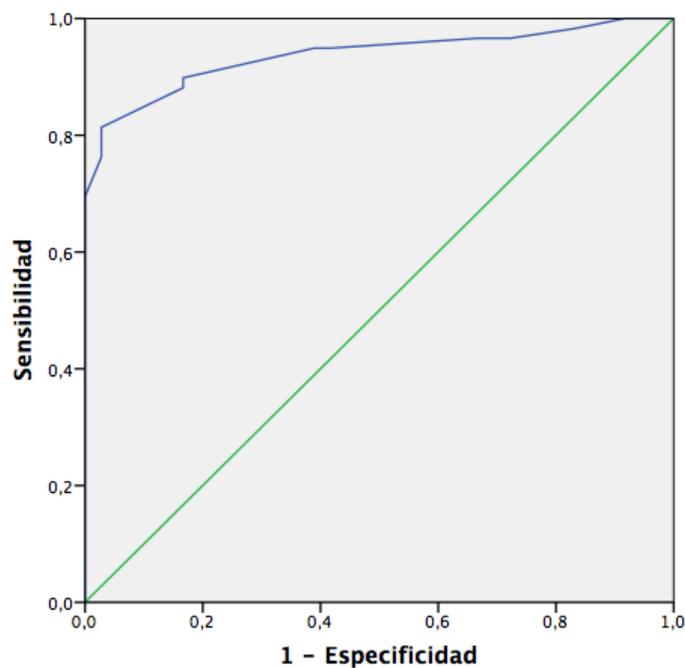


Gráfico 8. Curva de ROC.

Positivo si DNO es menor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
1.0500	0.000	0.000
2.1000	0.017	0.000
2.1650	0.034	0.000
2.1900	0.051	0.000
2.2500	0.068	0.000
2.3250	0.136	0.000
2.3650	0.153	0.000
2.3900	0.169	0.000
2.4500	0.220	0.000
2.5250	0.322	0.000
2.5750	0.373	0.000
2.6500	0.424	0.000
2.7250	0.542	0.000
2.7750	0.576	0.000
2.8250	0.644	0.000
2.8750	0.695	0.000
2.9250	0.763	0.028
2.9750	0.814	0.028
3.0250	0.881	0.167
3.0750	0.898	0.167
3.1250	0.949	0.389
3.1750	0.949	0.417
3.2250	0.966	0.667
3.2750	0.966	0.722
3.3500	0.983	0.833
3.4500	1.000	0.917
3.5250	1.000	0.944
3.6000	1.000	0.972
4.6500	1.000	1.000

Tabla 17. Coordenadas de la curva de ROC.

			Resultado de la prueba		Total
			Positivo DNO<3.0	Negativo DNO>3.0	
EM	Enfermo	Recuento	48	11	59
		% dentro de EM	81.4%	18.6%	100%
	Sano	Recuento	1	35	36
		% dentro de EM	2.8%	97.2%	100%
Total		Recuento	49	46	95
		% dentro de EM	51.6%	48.4%	100%

Tabla 18. Tabla de contingencia para cálculo de la sensibilidad y especificidad de la variable DNO en los pacientes con EM e individuos sanos.

5.2.2 Correlación entre DNO y EDSS

Se ha procedido a valorar si hay una correlación entre el DNO y la puntuación EDSS en los pacientes diagnosticados de EM.

Los resultados han evidenciado que hay una correlación negativa entre la EDSS y el OND, tanto con el NO derecho (ρ 0.524) como con el NO izquierdo (ρ 0.469);

Eso significa que los pacientes con mayor discapacidad presentan mayor atrofia del NO.

	Rho de Spearman	EDSS	DNO OD
EDSS	Coeficiente de correlación	1.000	0.524**
	Sig. (bilateral)	.	.0000
	N	59	59
DNO OD	Coeficiente de correlación	0.524**	1.000
	Sig. (bilateral)	0.0000	.
	N	59	59

Tabla 19. Correlación entre puntuación EDSS y DNO del ojo derecho en los pacientes diagnosticados de EM.

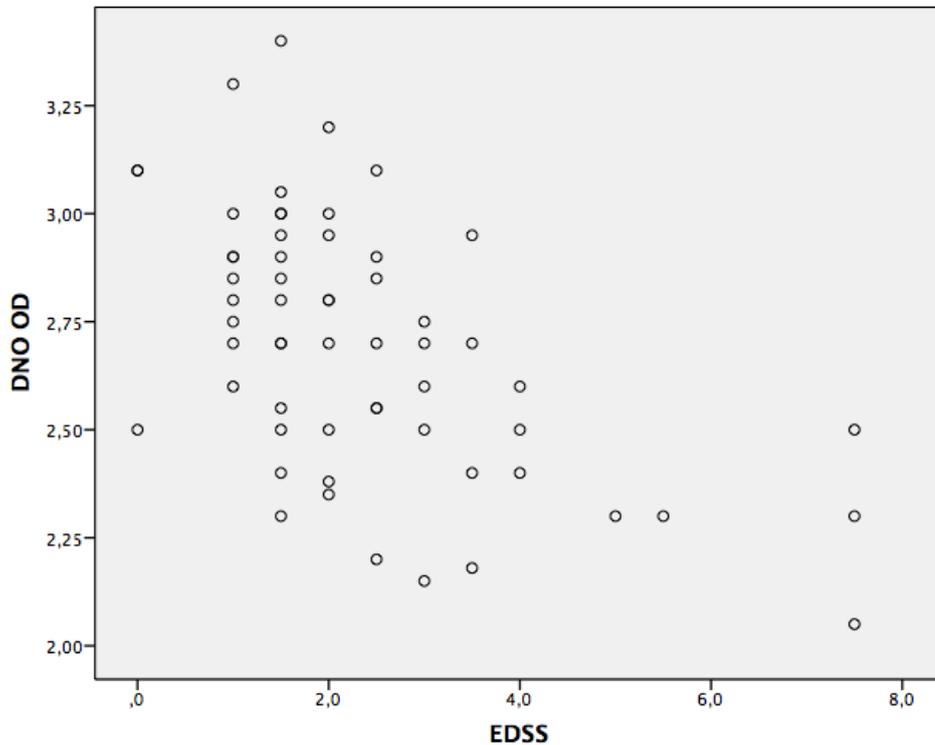


Grafico 9. Correlación entre la puntuación EDSS y DNO derecho en los pacientes diagnosticados de EM.

	Rho de Spearman	EDSS	DNO OI
EDSS	Coefficiente de correlación	1.000	0.469**
	Sig. (bilateral)	.	0.000
	N	59	59
DNO OI	Coefficiente de correlación	0.469**	1,000
	Sig. (bilateral)	0.000	.
	N	59	59

Tabla 20. Correlación entre puntuación EDSS y DNO del ojo izquierdo en los pacientes diagnosticados de EM.

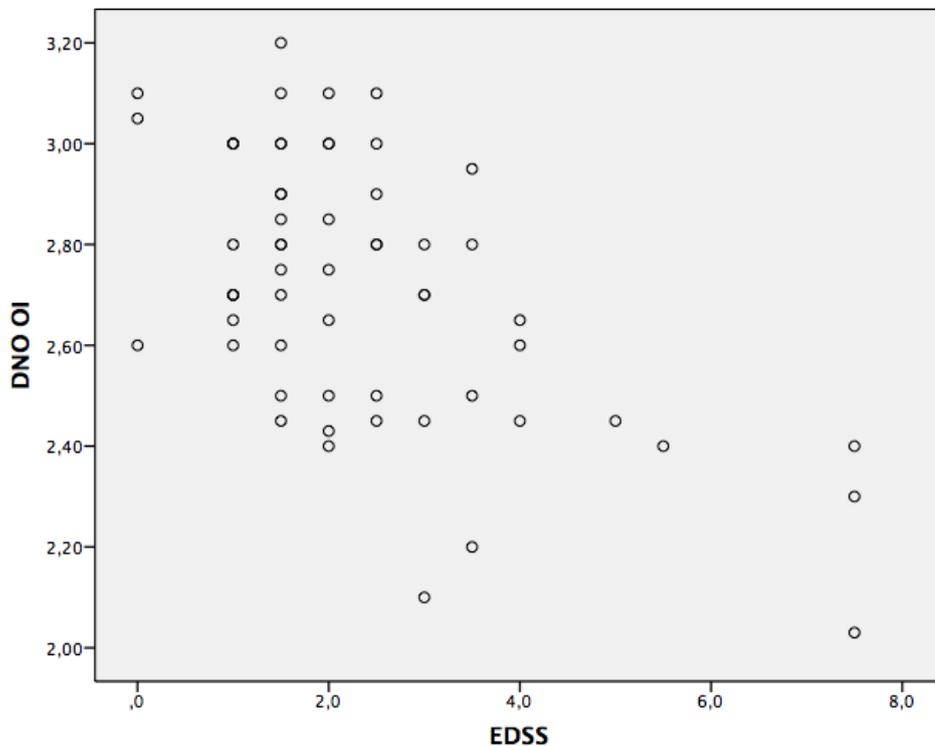


Grafico 10. Correlación entre puntuación EDSS y DNO izquierdo en los pacientes diagnosticados de EM.

Sucesivamente se han categorizados los pacientes diagnosticados de EM según la puntuación EDSS. Se han creado 2 grupos con las siguientes características:

-EDSS baja: comprende a los pacientes con puntuación inferior a 3. Este grupo incluye el 79.7% de los pacientes.

-EDSS alta: comprende a los pacientes con puntuación superior a 3. Este grupo incluye el 20.3% de los pacientes.

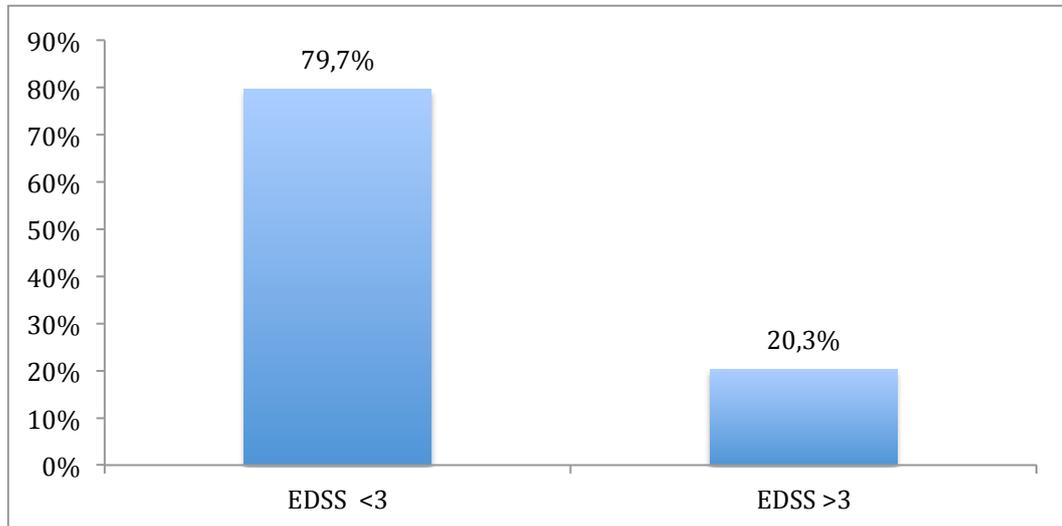


Grafico 11. Distribución de los pacientes diagnosticados de EM según la EDSS categorizada en baja y alta.

Se han comparado las medias del DNO del OD entre paciente con EDSS menor y mayor de 3 (EDSS baja y alta respectivamente) evidenciando diferencias estadísticamente significativas (2.76 mm vs 2.43 mm, p 0.000).

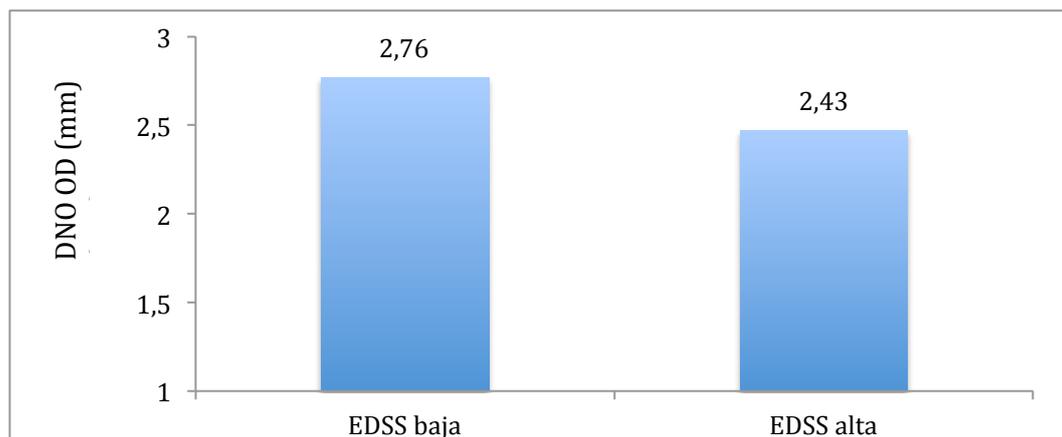


Grafico 12. Comparación de las medias de DNO del OD de los pacientes diagnosticados de EM según la EDSS categorizada en baja y alta.

Se han comparado las medias del DNO del OI entre paciente con EDSS menor y mayor de 3 (EDSS baja y alta respectivamente) evidenciando diferencias estadísticamente significativas (2.77 cm vs 2.47 cm, p 0.000)

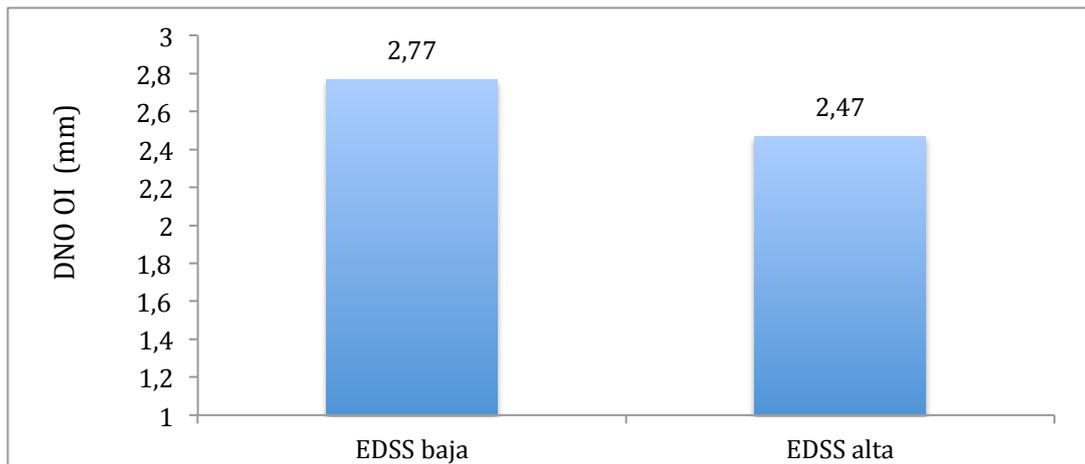


Gráfico 13. Comparación de las medias de DNO del OI de los pacientes diagnosticados de EM según la EDSS categorizada en baja y alta.

Estos resultados confirman los datos obtenidos con la comparación previa y dejan todavía más claro que los pacientes con mayor EDSS presentan más atrofia del NO respecto a los pacientes con baja discapacidad.

5.2.3 Correlación entre DNO y duración de la enfermedad

Se ha procedido a valorar si hay una correlación entre el DNO y la duración de la enfermedad expresada en años en los pacientes diagnosticados de EM.

Los resultados muestran que hay una correlación negativa entre la duración de la enfermedad y el DNO, tanto con el NO derecho ($r=0.602$) como en el NO izquierdo ($r=0.538$). Eso significa que los pacientes con mayor duración de la enfermedad presentan mayor atrofia del nervio óptico.

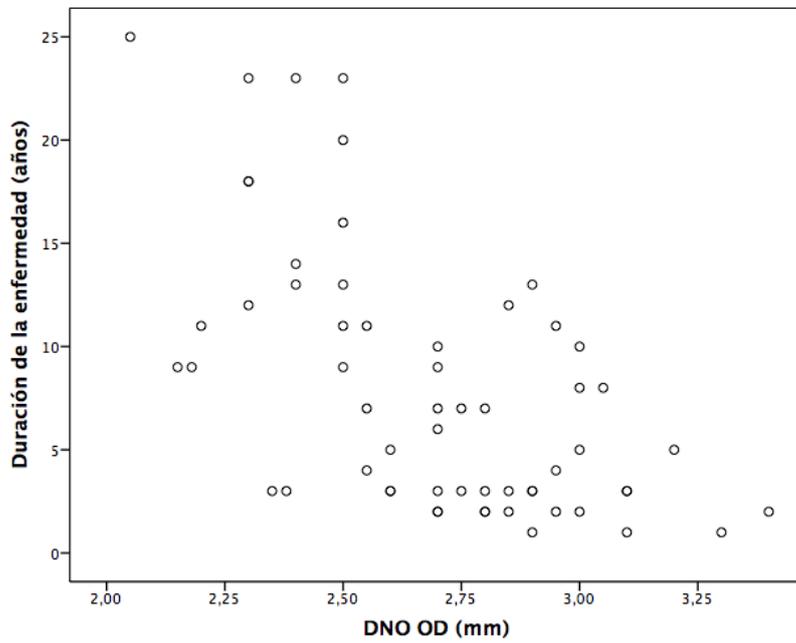


Grafico 14. Correlación entre DNO del ojo derecho y duración de la enfermedad.

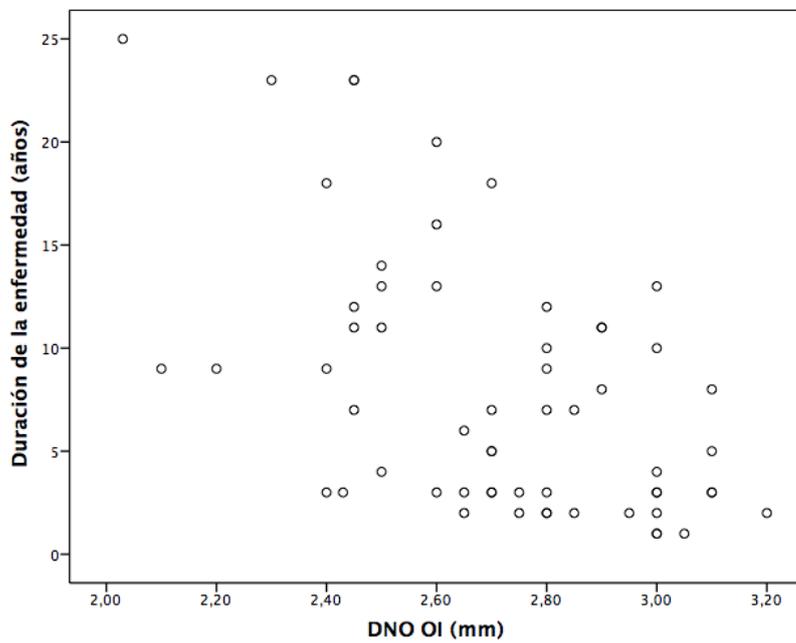


Grafico 15. Correlación entre DNO del ojo izquierdo y duración de la enfermedad.

Para poder valorar mejor cuanto influye la duración de la enfermedad en la atrofia del NO se ha subdividido a los pacientes con EM en 3 subgrupos con las siguientes características:

- -Duración de la enfermedad corta: pacientes diagnosticados de EM con una duración de enfermedad inferior a 5 años. Este grupo comprende el 47.5% de los pacientes.
- -Duración de la enfermedad media: pacientes diagnosticados de EM con una duración de enfermedad entre 6 y 15 años. Este grupo comprende el 39% de los pacientes.
- -Duración de la enfermedad larga: pacientes diagnosticados de EM con una duración de enfermedad entre 16 y 25 años. Este grupo comprende el 13.5% de los pacientes.

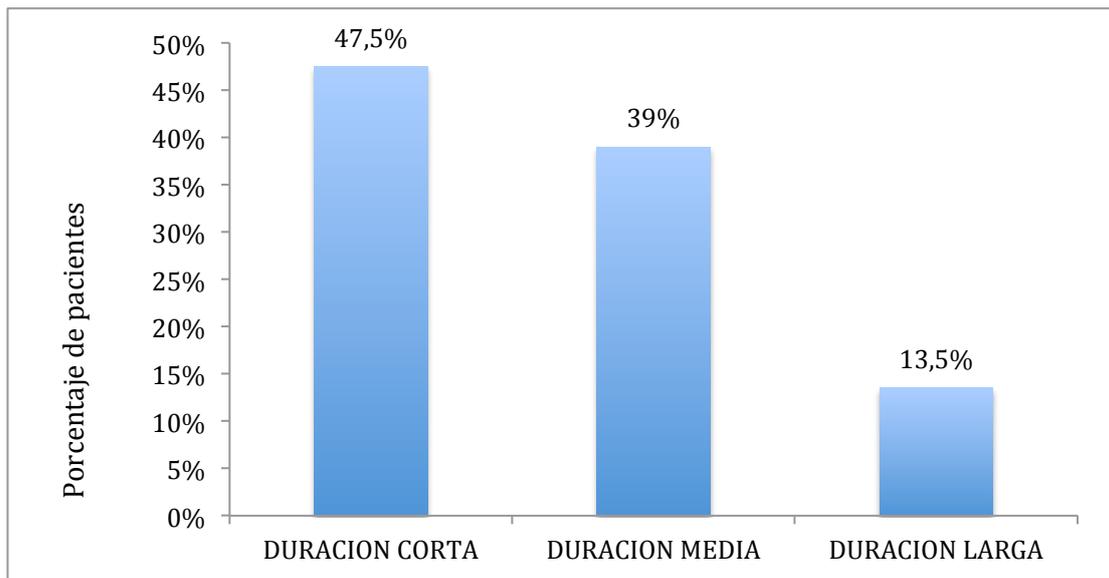


Gráfico 16. Distribución de los pacientes diagnosticados de EM y categorizados según la duración de la enfermedad.

Se ha calculado el valor medio del DNO del OD de los pacientes diagnosticados de EM según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga. Sucesivamente se ha realizado una comparación de las medias obtenidas apreciándose diferencias estadísticamente significativas. Los individuos con duración de la enfermedad larga presentan un DNO del OD menor respecto a los individuos con duración de la enfermedad media y corta ($p=0.003$; $p=0.00$)

Duración enfermedad	Media DNO del OD (mm)	Desviación estándar	p
Corta	2.85	0.25	Corta vs media 0.03 Corta vs alta 0.000
Media	2.6	0.27	Media vs corta 0.03 Media vs larga 0.003
Larga	2.35	0.15	Larga vs corta 0.000 Larga vs media 0.003

Tabla 21. Correlación entre las medias de DNO del ojo derecho según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

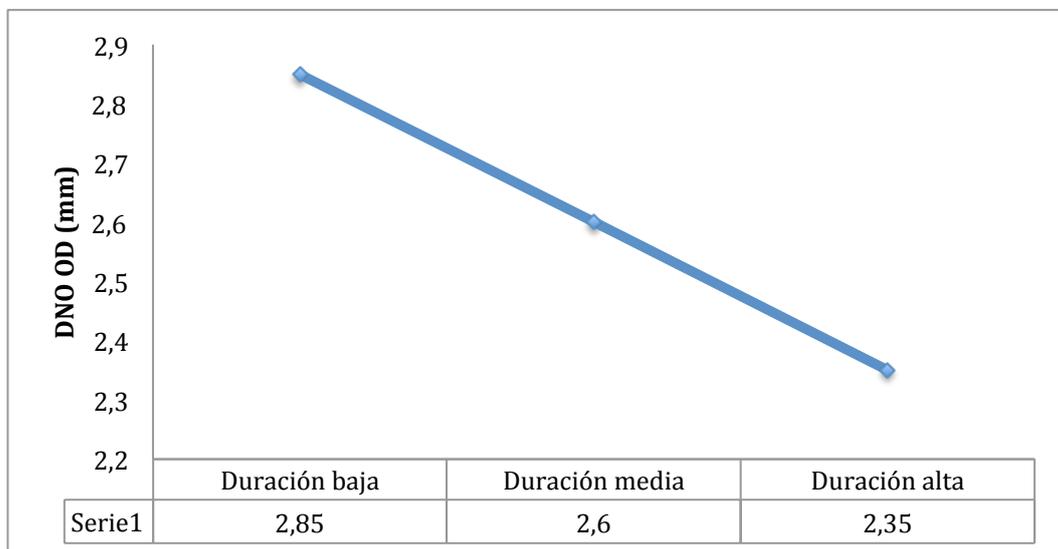


Grafico 17. Correlación entre las medias de DNO del OD según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

Se ha calculado el valor medio del DNO del OI según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga apreciándose diferencias significativas entre estas medias. Sucesivamente se ha realizado una comparación de las medias obtenidas apreciándose diferencias estadísticamente significativas. Los individuos con duración de la enfermedad larga presentan un DNO del OI menor respecto a los individuos con duración de la enfermedad media y corta ($p=0.036$; $p=0.00$)

Duración enfermedad	Media DNO OI	Desviación estándar	p
Corta	2.83	0.21	Corta vs media 0.018 Corta vs larga 0.000
Media	2.66	0.26	Media vs corta 0.018 Media vs larga 0.036
Larga	2.44	0.20	Larga vs corta 0.000 Larga vs media 0.036

Tabla 22. Correlación entre las medias de DNO del ojo izquierdo según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

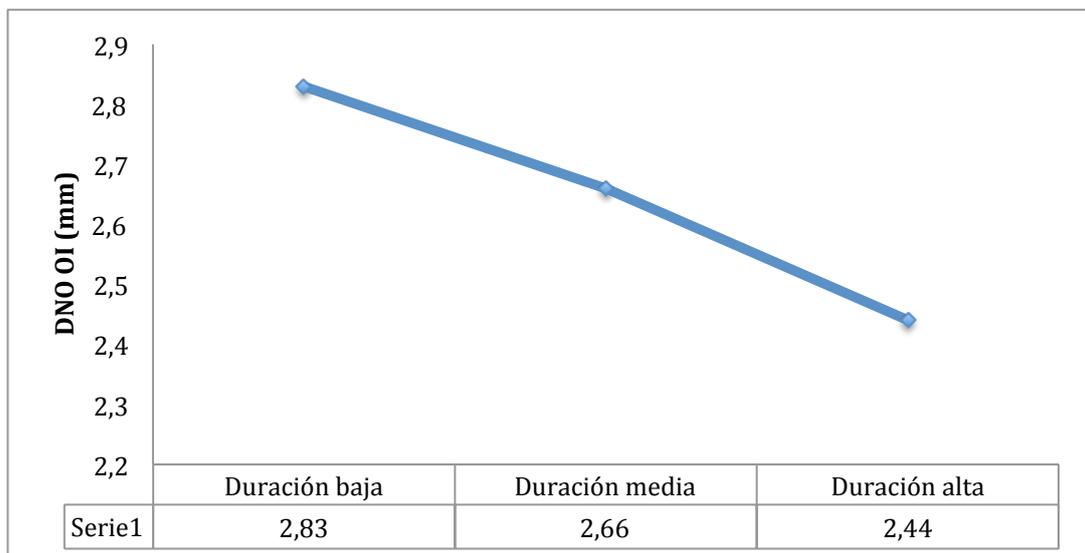


Gráfico 18. Correlación entre las medias de DNO del ojo izquierdo según la duración de la enfermedad categorizada en corta, media y larga.

Los resultados obtenidos muestran que la duración de la enfermedad se correlaciona con la disminución del DNO. En particular los pacientes con mayor duración de la enfermedad presentan mayor grado de atrofia del NO en ambos ojos.

5.2.4. Correlación entre DNO y neuritis óptica

Se ha procedido a valorar si hay diferencias entre el DNO en los pacientes MSNO y MS no-NO.

Se han incluido en el estudio un total de 59 pacientes con EM, de estos 27 tenían antecedentes de neuritis óptica y 32 no presentaba ese antecedente.

De los 27 pacientes con antecedentes de neuritis óptica, 7 habían tenido una neuritis óptica con afectación del OI y 9 del OD.

11 pacientes habían tenido más de una neuritis óptica, una primera con afectación de un NO y sucesivamente otra contralateral, por lo tanto estos pacientes tenían antecedentes de afectación de ambos nervios ópticos.

Edad, EDSS y duración de la enfermedad no diferían de forma significativa entre los dos grupos pero la distribución de los pacientes según el sexo no era homogénea.

No se han evidenciado diferencias en el DNO del OD entre los pacientes con antecedentes de neuritis óptica (2.68 ± 0.29 cm) y los pacientes sin antecedentes de neuritis óptica (2.70 ± 0.30 cm) (p 0.805).

Tampoco se ha objetivado ninguna diferencia en el DNO del OI entre los pacientes con antecedentes de neuritis óptica (2.69 ± 0.25 cm) y los pacientes sin antecedentes de neuritis óptica (2.73 ± 0.27 cm) (p 0.651).

Características (pacientes con EM)		MSNO	MS no-NO
	Total	27	32
	Varones	2	14
	Mujeres	25	18
Neuritis óptica			
	Bilateral	11	
	Ojo izquierdo	9	
	Ojo derecho	7	
Edad (años)			
	Media (DE)	38.22 (9.1) (p=0.254)	41.31 (11.14)
EDSS			
	Media (DE)	2.25 (1.45) (p=0.579)	2.45 (1.8)
	Mediana (min: max)	1.5 (1:7.5)	2 (0:7.5)
	Rango intercuartil	1.5-3.5	1.5-3
Duración enfermedad (años)			
	Media (DE)	8.52 (6.61) (p=0.559)	7.53 (6.25)
	Mediana (min: max)	7 (1:25)	5.5 (1:23)

Tabla 23. Características de los pacientes con EM con y sin antecedentes de neuritis óptica.

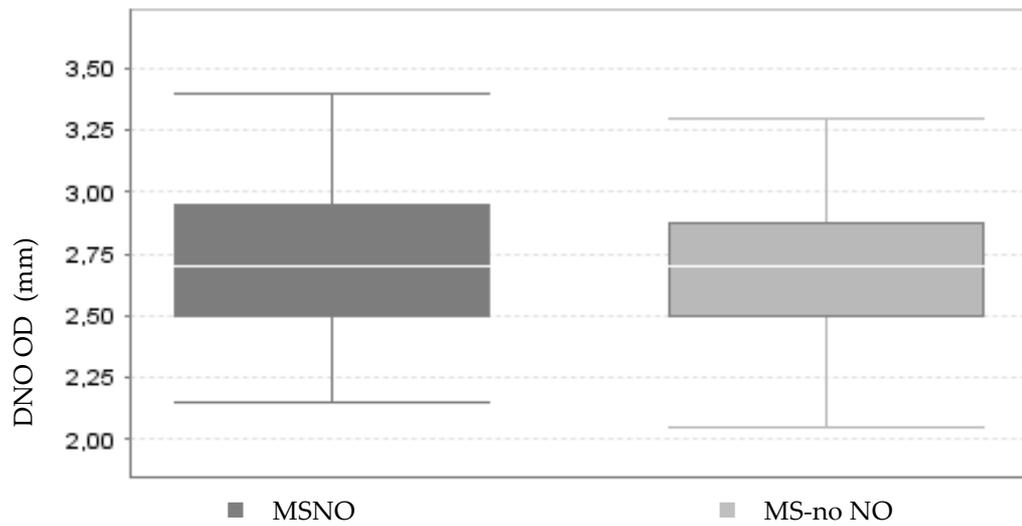


Grafico 19. Comparación del DNO del OD entre pacientes con antecedentes de neuritis óptica (MSNO) y sin antecedentes de neuritis óptica (MS no-NO).

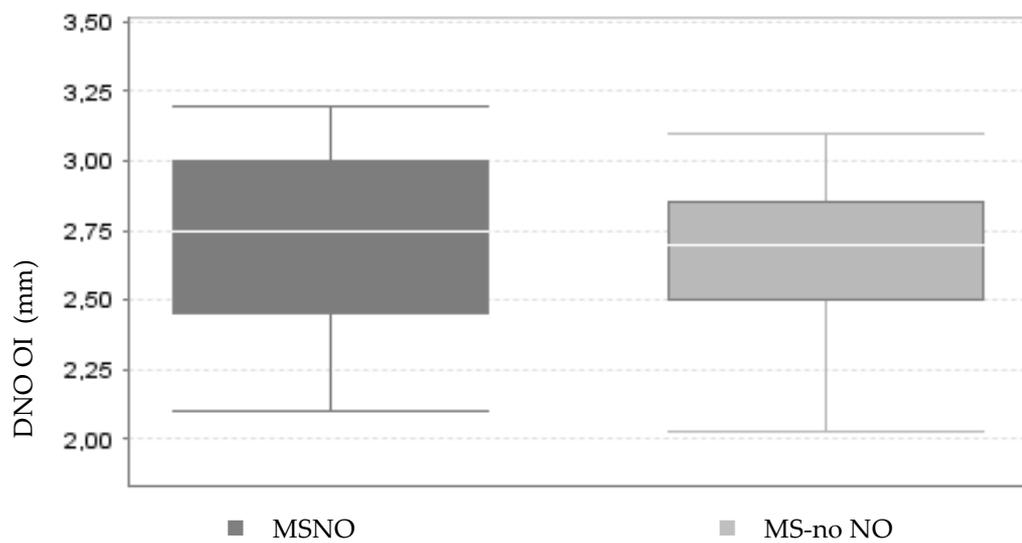


Grafico 20. Comparación del DNO del OI entre pacientes con antecedentes de neuritis óptica (MSNO) y sin antecedentes de neuritis óptica (MS no-NO).

Los resultados no han evidenciado diferencias significativas entre el DNO de los pacientes MSNO y MS no-NO, por lo tanto el antecedente de neuritis óptica no causa atrofia del NO.

VI – DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio es medir la atrofia del NO en los pacientes con EM mediante la ETO. Por eso, inicialmente nos hemos propuesto medir solo el componente nervioso del NO, compuesto por la porción axonal y miélnica. Desafortunadamente, no es siempre posible distinguir claramente las fibras nerviosas del espacio subaracnoideo como en figura 5. A veces se consigue ver solo una imagen anecoica con una porción central hipoecoica difuminada, correspondiente al espacio subaracnoideo con las fibras nerviosas en la porción central. En estos casos resulta particularmente difícil distinguir los márgenes del componente nervioso. Este problema es menos evidente en la porción subocular del NO, aproximadamente a 2 mm de distancia desde el disco óptico. A medida que nos distanciamos del disco óptico resulta progresivamente más difícil distinguir el límite entre el componente nervioso y el espacio subaracnoideo. Sin embargo, en todos los sujetos se identifica claramente el límite entre el espacio subaracnoideo y la porción de la vaina meníngea compuesta por la duramadre y la aracnoides que, por su aspecto hiperecoico es fácilmente distinguible del espacio subaracnoideo que es anecoico. Para superar este problema y utilizar unos criterios de medición idénticos en todos los pacientes, hemos decidido calcular el diámetro del componente nervioso más el espacio subaracnoideo que lo rodea.

El curso del NO raramente es rectilíneo, en la mayoría de los casos resulta tortuoso y caracterizado por desplazamientos a lo largo de las 3 dimensiones del espacio. Este nervio se origina en la porción posterior del globo ocular y en su camino hacia el encéfalo se desplaza ligeramente hacia la región nasal. Para calcular correctamente el DNO es necesario encontrar un tramo de al menos 1 cm con un curso rectilíneo. Teniendo en cuenta que la ecografía permite crear solo imágenes en dos dimensiones, resulta sencillo entender que a menudo no es posible visualizar toda la porción intraorbitaria del NO en el mismo corte.

Afortunadamente, mediante la movilización de la sonda ecográfica y cambiando el plano de corte ecográfico, se consiguen visualizar pequeños tramos de algo más de 1 cm que permiten medir el DNO de forma fiable. A menudo ha sido necesario que los sujetos movieran levemente los ojos para conseguir que el curso del NO se hiciera más lineal.

Los estudios previos realizados en pacientes con EM (169,170,181) han realizado la medición del diámetro del NO a 3 mm de distancia del disco óptico. De Masi et. al (172) han sido los únicos autores que han realizado una ulterior medición a 5 mm de distancia del disco óptico. No se han evidenciado diferencias significativas entre la medición realizada a 3 mm y a 5 mm. No hemos creído oportuno medir el DNO a 5 mm de distancia del disco óptico porque a esta profundidad el detalle ecográfico disminuye y resulta más difícil distinguir las estructuras que componen el NO. Además hemos creído correcto realizar la medición a 3 mm de profundidad porque la mielinización del NO comienza caudalmente a la lámina cribosa, aproximadamente a 1-2 mm de distancia del disco óptico.

Hemos evidenciando que los estudios previos presentan discrepancias metodológicas en la medición del DNO. Algunos autores (164,165) no especifican si han calculado el diámetro del componente nervioso más el espacio subaracnoideo o si han incluido también el resto de la vaina mielínica. Otros (166,171,172,181) han calculado el DNO incluyendo la vaina mielínica, mientras que Fernández et al. (170) lo ha hecho solo incluyendo las fibras nerviosas y el espacio subaracnoideo. Carraro et al. (168,169) han sido los únicos que han realizado ambas mediciones pero no han realizado una comparación entre ellas y no ofrecen informaciones sobre las ventajas de utilizar un tipo de medición en lugar que otro.

Antes de proceder al estudio ecográfico hemos revisado la patogénesis de la neuritis óptica y de la atrofia del NO en la EM. La neuritis óptica es debida a una inflamación del NO y se caracteriza por una edematización que afecta a todas las estructuras que lo componen. Eso causa aumento de su diámetro que puede ser demostrado mediante técnicas de RM y mediante la ETO. En estos casos es probablemente correcto incluir en la medición del DNO el componente nervioso, el espacio subaracnoideo y la vaina meníngea. Sin embargo, la atrofia del NO evidenciable en la fase post inflamatoria de una neuritis y en los pacientes con EM es debida a procesos neurodegenerativos que afectan solo al componente nervioso y es oportuno calcular el DNO excluyendo la vaina meníngea. Por eso, en nuestro estudio se ha medido el diámetro del NO calculando la distancia entre las dos regiones hiperecoicas; de esta forma se ha procedido a calcular el tamaño de las fibras nerviosa más el espacio subaracnoideo, excluyendo la

porción de la vaina meníngea compuesta por la aracnoides, la duramadre y el espacio epidural. Hemos creído oportuno realizar la medición de esta forma porque el objetivo de nuestro estudio es valorar la neurodegeneración del NO en la EM y creemos de escaso interés y posible fuente de error la inclusión de la totalidad de la vaina meníngea en la medición del diámetro del NO.

Hemos evidenciado además que en los pacientes con más años de evolución de la enfermedad, resulta más complicado distinguir las estructuras que forman el NO. En estos pacientes, a menudo la ETO muestra un NO con características difuminadas donde resulta complicado distinguir hasta la vaina meníngea, mientras que en los pacientes con una menor duración de enfermedad suele destacar por su aspecto hiperecoico. Podemos sólo suponer que eso podría ser debido a un proceso degenerativo y que si así fuera afectaría al componente nervioso y también a la vaina meníngea.

Se ha procedido también a medir el diámetro del NO en sección transversal. En este corte, el NO aparece como diana compuesta por una porción central isoecoica correspondiente a las fibras nerviosas, envuelta por un anillo hipoeicoico que representa el espacio subaracnoideo. Externamente a esto se visualiza una ulterior imagen anular de tipo hipereicoico que corresponde a la vaina mielínica compuesta por la aracnoides y la duramadre.

Esta forma de evaluación nos ha parecido poco fiable porque resulta particularmente complicado obtener un corte perfectamente perpendicular al eje longitudinal del NO. Eso implica que en la mayoría de los casos el NO presente un aspecto más bien ovoidal con dos diámetros distinto, uno mayor y uno menor. Por eso, es imposible medir directamente el DNO siendo necesario calcular el valor medio de los dos diámetros. Además, es todavía más complicado aclarar a qué distancia del disco óptico se está midiendo el diámetro del NO, eso implica que es imposible realizar la medición a la misma profundidad en todos los pacientes. Por estas razones finalmente no hemos incluidos en el estudio los resultados obtenidos con el corte trasversal.

Hemos medido el DNO de ambos ojos porque hemos creído oportuno valorar si la neurodegeneración afecta de forma diferente a los dos NO del mismo sujeto. Como era de esperar, no se han evidenciado diferencias significativas en el DNO de los ojos del mismo paciente. Este dato esta en concordancia con los resultados de los estudios previos realizados con OCT que han demostrado que

la reducción de la RNFL es similar en los dos ojos de los pacientes diagnosticados de EM (150). A este propósito es particularmente interesante el estudio de Gordon-Lipkin et al. (184) que se ha propuesto estudiar la correlación entre el grosor de la RNFL medida mediante OCT y el volumen cerebral medido mediante SIENAX en los pacientes diagnosticados de EM. Los resultados muestran que el adelgazamiento de la RNFL afecta a ambos NO y que está relacionada con la pérdida de volumen cerebral. En particular, a un mayor adelgazamiento de la RNFL corresponde una mayor atrofia cerebral global. Este estudio demuestra de forma rotunda que la neurodegeneración afecta de forma global a todas las estructuras del SNC. Por lo tanto, el hecho que en nuestro estudio no se hayan evidenciado diferencias entre los diámetros de los nervios ópticos del mismo sujeto diagnosticado de EM confirma que la neurodegeneración causada por la enfermedad afecta de forma generalizada a todo el SNC.

Nuestro estudio evidencia que el NO de los pacientes con EM presenta un diámetro menor respecto a los sujetos sanos. Teniendo en cuenta que hemos calculado solo el diámetro de la componente nerviosa y del espacio subaracnoideo podemos afirmar que el NO de los pacientes con EM resulta atrófico respecto a los sujetos sanos.

De forma similar, los datos, obtenidos mediante OCT en los pacientes con EM sin antecedentes de neuritis óptica, muestran un adelgazamiento medio de la RNFL de $7.05 \mu\text{m}$ respecto a los controles sanos (150).

Talman et al. (151) han estudiado de forma longitudinal el NO en los pacientes con EM mediante la realización semestral de una OCT durante 3 años. Los resultados han mostrado un progresivo adelgazamiento de la RNFL de aproximadamente $2 \mu\text{m}$ por año, objetivable de forma similar en los pacientes con y sin antecedentes de neuritis óptica. En el grupo de control, formado por individuos sanos, se ha estimado un adelgazamiento de $0.5 \mu\text{m}$ por año.

El único estudio ecográfico (170), realizado con criterios de medición del DNO idénticos al de nuestro estudio, ha evidenciado que los pacientes con EM presentan un DNO menor respecto al de individuos sanos. Los otros estudios realizados con la ETO (163,165,166,168,169,177), a pesar de haber usado una metodología de medición diferente a la utilizada en el nuestro, han obtenido resultados similares.

Los resultados del estudio nos permiten afirmar que el DNO de los pacientes diagnosticados de EM es inferior al de los individuos sanos y que estos resultados están de acuerdo con los obtenidos previamente mediante OCT y ETO.

En general, la atrofia del parénquima cerebral, secundaria a cualquier patología del SNC causa pérdida del volumen cerebral. Para poder entender bien este fenómeno hace falta tener clara la anatomía del encéfalo y de las estructuras que lo rodean. El parénquima cerebral flota dentro del líquido cefalorraquídeo que está delimitado externamente por la vaina meníngea y las estructuras óseas que forman el cráneo. La atrofia cerebral, secundaria a cualquier patología del SNC, causa pérdida del volumen del encéfalo pero que no repercute sobre el volumen craneal porque el cráneo es una estructura ósea incapaz de reducir su volumen. Eso implica que, en caso de atrofia cerebral, el espacio que deja de ocupar el encéfalo sea llenado por líquido cefalorraquídeo.

El componente nervioso del NO está rodeado por líquido cefalorraquídeo y por la vaina meníngea pero no está envuelta por ninguna estructura ósea. Eso nos hace suponer que el fenómeno descrito previamente por el cráneo sea menos evidente y probablemente poco importante en el caso de la atrofia de NO. Este dato está confirmado por los estudios (166,171,172,181) que han medido mediante ETO el DNO incluyendo también la vaina meníngea. Los autores de estos estudios han evidenciado un menor diámetro del NO en los pacientes con EM a pesar de haber incluido en su medición a la vaina meníngea que probablemente no está afectada por procesos degenerativos. Por eso, podemos afirmar que el haber incluido en nuestro estudio al espacio subaracnoideo, en la medición del DNO probablemente subestima mínimamente el grado de atrofia que ha sufrido el componente nervioso.

La EM es una enfermedad caracterizada por una primera fase de tipo prevalentemente inflamatorio y una segunda esencialmente neurodegenerativa. En la mayoría de los casos, en la fase inicial, el paciente consigue una *restitutio ad integrum* tras las reagudizaciones y generalmente no acumula discapacidad. Sucesivamente los brotes y la inflamación se van reduciendo y comienza una fase caracterizada por aumento progresivo de la discapacidad debida a la neurodegeneración.

Teniendo en cuenta que el estudio está enfocado a estudiar la atrofia del NO mediante la ETO, uno de los objetivos era valorar si había una correlación entre el DNO y la discapacidad medida mediante la escala EDSS.

Los resultados muestran que hay una correlación inversa estadísticamente significativa entre el DNO y la EDSS, o sea, a menor diámetro del NO corresponde una mayor puntuación EDSS. Eso significa que a una mayor atrofia del NO corresponde más discapacidad.

Para poder estudiar mejor la relación entre la atrofia del NO y el EDSS, se ha subdividido a los pacientes diagnosticados de EM en dos grupos, respectivamente con discapacidad baja ($EDSS < 3$) y alta ($EDSS > 3$).

El análisis de los resultados ha evidenciado con aun mayor contundencia que los pacientes con discapacidad más alta presentan mayor atrofia del NO.

Los resultados del estudio están en consonancia con los datos obtenidos mediante OCT y publicados en la literatura, que confirman que los pacientes con EM con más discapacidad presentan una mayor reducción del grosor de la RNFL. Por lo tanto, tienen más atrofia a nivel del NO respecto a los pacientes con menor discapacidad (150,152).

La EM es una enfermedad que generalmente inicia a los 20-30 años de edad y que afecta a los pacientes a lo largo de toda su vida. Uno de los objetivos del estudio era valorar si hay una correlación entre la atrofia del NO y la duración de la enfermedad.

Los resultados demuestran que hay una correlación inversa estadísticamente significativa entre el DNO y la duración de la enfermedad, o sea, a una mayor duración de la enfermedad corresponde un menor DNO. Eso significa que con el paso de los años el tamaño del DNO va progresivamente reduciéndose a causa de la neurodegeneración.

Para poder estudiar mejor el efecto de la duración de la enfermedad sobre la atrofia del NO se ha dividido a los pacientes en 3 grupos, según la duración de enfermedad corta (< 5 años), media (entre 6 y 15 años) y larga (entre 16 y 25 años).

Los resultados obtenidos muestran diferencias estadísticamente significativas entre el DNO en los 3 grupos y evidencian con mayor claridad que la atrofia del NO va progresivamente aumentando con el paso de los años en los

pacientes con EM, hasta hacerse máxima en los pacientes con una duración de enfermedad entre 16 y 25 años.

Los mecanismos que causan la afectación del NO en la EM son esencialmente de dos tipos, el primero inflamatorio y el segundo neurodegenerativo. La neuritis óptica, debida a la inflamación del NO, es el síntoma de inicio de la EM en el 25% de los casos y aproximadamente el 70% de los pacientes con EM sufre una neuritis óptica a lo largo de la enfermedad. Por otro lado, numerosos autores han demostrado que, mediante la OCT es posible demostrar adelgazamiento de la RNFL en los pacientes con EM que no han tenido una neuritis óptica (150). Eso implica que en la EM, el nervio óptico sufre una progresiva atrofia debida a mecanismos neurodegenerativos.

Teniendo en cuenta que el objetivo principal del estudio es valorar la atrofia del NO mediante la ETO, nos ha parecido oportuno estudiar si los antecedentes de una neuritis óptica influyen en la génesis de la atrofia del NO.

Esto es particularmente importante para poder aclarar si, en los pacientes con EM, la atrofia del NO es debida a mecanismos inflamatorios, neurodegenerativos o a ambos. Además en el caso que estos dos mecanismos participen de forma conjunta, sería interesante aclarar si uno de los dos influye más que el otro en la atrofia del NO.

Hemos comparados el DNO de los pacientes MSNO y MS no-NO. Los resultados no han evidenciado diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos, esto nos hace pensar que la de neuritis óptica no cause atrofia del NO. Sin embargo hemos creído oportuno revisar los datos en la literatura antes de llegar a conclusiones equivocadas.

Solamente dos estudios previos (169,170) han comparado mediante ETO a los pacientes con y sin antecedentes de neuritis óptica y han obtenido resultado discordantes. Los trabajos realizados con OCT han mostrado un mayor grado de atrofia en el NO de los paciente con EM y antecedentes de neuritis óptica (150).

Es evidente que los datos obtenidos con la OCT están en desacuerdo con los de nuestro estudio. Entre las posibles causas que podrían justificar esta disparidad de resultados destaca la falta de homogeneidad en los dos grupos de estudio MSNO y MS no-NO. A pesar de no haber diferencias significativas por edad, EDSS y duración de la enfermedad, los grupos no eran homogéneos por sexo.

Es además posible que el tamaño de la muestra no fuera suficiente para alcanzar la significatividad estadística o que los pacientes incluidos hubieran sufrido una neuritis óptica de escasa severidad que habría causado solo una mínima atrofia. Tampoco es posible descartar que algún paciente del grupo MS no-NO hubiera tenido una neuritis óptica silente. Todo esto nos hace suponer que el resultado de nuestro estudio tenga una escasa fiabilidad, de todas formas no podemos descartar que la ETO sea una técnica menos sensible de la OCT para detectar la atrofia del NO.

Recientes estudios (173,182) han evidenciado que la administración de cortico-terapia, el inicio de un TMDE o una reagudización de la enfermedad causan variaciones del volumen cerebral. En particular, en los 6 meses sucesivos al tratamiento cortico-esteroideo o tras el inicio de un TME se puede evidenciar una disminución del volumen cerebral debida a la acción antiinflamatoria de estos medicamentos. La disminución de la inflamación, causada por la EM, provoca una reducción del edema cerebral que finalmente se traduce en una disminución del volumen cerebral. A este fenómeno se le ha dado el nombre de "pseudoatrofia" cerebral porque no es debido a neurodegeneración y es secundario solo a la disminución del edema cerebral causado por la actividad inflamatoria de la EM. Por eso, los autores aconsejan no medir la atrofia cerebral en los 6 meses sucesivos al tratamiento corticoideo o tras el inicio de un TMDE.

De forma inversa, la reagudización causa un aumento del edema cerebral secundario a los procesos inflamatorios de la EM, lo que causa un leve y transitorio aumento del volumen cerebral. Por lo tanto, se desaconseja medir la atrofia cerebral en los 6 meses sucesivos a una reagudización (173,182).

Es evidente que el fenómeno de la pseudoatrofia interfiere de forma importante a la hora de medir la atrofia cerebral en los pacientes con EM, por eso, en nuestro estudio hemos excluido a todos los pacientes que habían tenido un brote en los 6 meses previos al inicio del estudio. Además, no se han incluido los pacientes que habían sido tratados con cortico-terapia ni los que habían iniciado un TMDE en los 6 meses previos al inicio del estudio.

Creemos oportuno destacar que ninguno de los estudios enfocados a estudiar la atrofia de NO mediante la TOS, realizados hasta la fecha actual, ha usado estos criterios de selección de los pacientes. Por lo tanto, podemos afirmar

que el nuestro ha sido el primer estudio que ha eliminado una importante fuente de sesgo.

De forma similar, hay que destacar que todos los trabajos realizados hasta la fecha actual han utilizado una metodología de estudio de tipo no enmascarado, donde el mismo observador ha recogido los datos clínicos, calculado la EDSS, realizado la ecografía del NO y finalmente calculado el DNO.

El nuestro es el primer estudio en el que la medición se ha realizado en ciego, eso significa que el observador que ha medido el DNO desconocía las características clínicas de los pacientes. Es por lo tanto evidente que de esta forma se ha conseguido eliminar una ulterior fuente de sesgo.

VII - CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

La ETO es una técnica con escasa variabilidad inter-observador e inter-máquina.

La ETO permite es una técnica fiable para medir la atrofia del NO en los pacientes con EM.

El DNO de los pacientes diagnosticados de EM presenta un tamaño reducido respecto a los individuos sanos, por lo tanto, se puede concluir que la EM causa atrofia a nivel del NO.

Los pacientes con mayor grado de atrofia a nivel del NO presentan mayor discapacidad medida mediante la escala EDSS.

Los pacientes con mayor duración de la enfermedad presentan mayor grado de atrofia a nivel del NO.

El antecedente de neuritis óptica posiblemente no influye de forma importante en la génesis de la atrofia del NO.

VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

A pesar de haber utilizado criterios de inclusión muy estrictos el estudio presenta algunas limitaciones importantes.

La atrofia del NO es debida principalmente a la neurodegeneración y al daño axonal, por eso la mejor forma de estudiarla ecográficamente sería midiendo el diámetro de la sola componente axonal del NO. Desafortunadamente la ETO no permite distinguir la componente axonal de la mielínica y además a menudo no permite diferenciar claramente el límite entre componente nerviosa y espacio subaracnoideo. Estas limitaciones nos han obligado a definir DNO la suma de la porción axonal, mielínica y del espacio subaracnoideo, eso implica que se han incluido en la medición estructuras innecesarias que podrían haber mínimamente alterado los resultados.

En el grupo de individuos con EM, la distribución por duración de la enfermedad y discapacidad no es homogénea, en particular la mayoría de los pacientes presentaba una enfermedad de corta duración y baja discapacidad.

Los resultados muestran que la atrofia del NO se correlaciona de forma directa con la duración de la enfermedad y la discapacidad, por eso es posible que se habrían obtenido resultados más contundentes si se hubiera incluido un número mayor de pacientes con elevada duración de la enfermedad y discapacidad.

El estudio ha evidenciado que el antecedente de neuritis óptica no causa atrofia del NO, sin embargo es correcto admitir que posiblemente este resultado haya sido sesgado por numerosos factores. Antes de todo, hace falta destacar que los dos grupos MSNO y MS no-NO no eran homogéneos por la variable sexo y tenían un tamaño muestral reducido. Además, es posible que se haya incluido a pacientes con antecedentes de neuritis óptica leve que no haya causado neurodegeneración a nivel del NO. Concluyendo, es correcto afirmar que el estudio ha evidenciado que el antecedente de neuritis óptica no causa atrofia del NO, pero este resultado es poco fiable.

En futuro sería interesante realizar un estudio incluyendo a pacientes con mayor discapacidad y duración de la enfermedad. Se debería además incluir a un número suficientes de individuos con y sin antecedentes de neuritis óptica y además sería oportuno estimar la afectación visual residual mediante un test de sensibilidad al contraste. Finalmente sería extremadamente interesante realizar también un estudio con OCT para poder comparar la eficacia de ambas técnica en la detección de la atrofia del NO.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V., et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–4.
2. Kurtzke JF. Geography in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1977;215(1):1–26.
3. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1975;51(2):137–57.
4. Oliveras de la Riva C, Aragonés J, Mercadé J. estudio de la incidencia relativa y absoluta de la esclerosis múltiple en nuestra región. *An Med Cir*. 1968;(54):13–5.
5. Miro J, Rebollo M, Combarros O, Polo JM, Leno C BJ. Multiple sclerosis in Cantabria. Retrospective study of 30 cases. *Rev Clin Esp*. 1984;175:153–6.
6. Fernández O, Izquierdo G, Campos VM, Pastor M. [Epidemiology of multiple sclerosis in the province of Malaga (Spain). A prevalence study]. *Neurologia*. 1(1):3–5.
7. Ruiz JJ, Ortín A, López JT CJ. Epidemiología de la esclerosis múltiple (Salamanca y Zamora). *Neurologia*. 1988;3(57).
8. Martín R, Matías-Guiu J, Calatayud E, Moltó JM, Insa R AJ. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la comarca de Alcoi (Alicante). *Neurologia*. 1988;3:56–7.
9. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 May;58(5):577–81.

10. Garcia JR, Rodriguez S, Sosa Henriquez M, Batista E, Corujo E, Font de Mora Turon A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology*. 1989 Feb;39(2 Pt 1):265-7.
11. Anton Aranda E, Martinez-Lage JM, Maravi Petri E, Gallego Cullere J, de Castro P VEJ. Epidemiology and clinical evolutionary aspects of multiple sclerosis in Navarra. *Neurologia*. 1991;6:160-9.
12. Uría DF, Virgala P, Alonso P, Crespo JR, Calatayud T, Arribas JM. Epidemiology of multiple sclerosis in Asturias. *Neurologia*. 1991 Feb;6(2):41-5.
13. Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, southern Spain. *Neurology*. 1994 Mar;44(3 Pt 1):425-9.
14. Modrego Pardo PJ, Latorre MA, López A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol*. 1997 Mar;244(3):182-5.
15. Sempere AP, Clavería LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Multiple sclerosis in Spain. *Neurology*. 1995 Jan;45(1):202.
16. Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, Morales F, Capablo JL. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology* [Internet]. 1998;17(5):258-64.
17. Mallada-Frechín J, Matías-Guiu Guía J, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltrán I, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the Alcoi Health district. *Rev Neurol*. 30(12):1131-4.
18. Benito-León J, Martin E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, et al. Multiple sclerosis in Móstoles, central Spain. *Acta Neurol Scand*. 1998 Oct;98(4):238-42.

19. Aladro Y, Alemany MJ, Pérez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):70-5.
20. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler*. 2007 Mar;13(2):262-4.
21. Candelieri-Merlicco A, Valero-Delgado F, Martinez-Vidal S, Lastres-Arias MDC, Aparicio-Castro E, Toledo-Romero F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Health District III, Murcia, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9.
22. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand*. 2015 Aug;132(2):111-7.
23. Bártulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurologia*. 30(9):552-60.
24. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012 Mar;18(3):372-6.
25. Alonso A, Herna M. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71:129-35.
26. Rozman C. *Medicina Interna*. Farreras-Rozman. Medicina Interna. S.A. Elsevier España; 2012. 2674 p.
27. Roitt I. *Roitt's Essential Immunology*. 12th Editi. 2011. 560 p.
28. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman SP. *Cellular and Molecular*

- Immunology. 8 edition. Saunders; 2014. 544 p.
29. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *Med Integr.* 2003;41(3):63–71.
 30. Mackay RP, Myriantopoulos NC. Multiple sclerosis in twins and their relatives. *Arch Neurol.* 1966 Nov;15(5):449–62.
 31. Sadovnick AD, Macleod PM. The familial nature of multiple sclerosis: empiric recurrence risks for first, second-, and third-degree relatives of patients. *Neurology.* 1981 Aug;31(8):1039–41.
 32. Fernández-Pérez MJ, Barakat O, García-Moreno JM, Lucas M, Navarro G, Gata JM, et al. Clinical features of familial multiple sclerosis in Spain. *Rev Neurol.* 29(8):693–6.
 33. Landete L, Casanova B, Burguera JA. Familial multiple sclerosis: a study of six families. *Rev Neurol.* 1998 Jul;27(155):43–7.
 34. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, Petersen HC, Brønnum-Hansen H, Kyvik KO. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler.* 2005 Oct;11(5):504–10.
 35. Robertson NP, O’Riordan JI, Chataway J, Kingsley DP, Miller DH, Clayton D, et al. Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis. *Lancet (London, England).* 1997 May 31;349(9065):1587–90.
 36. Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, Duquette P. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol.* 2000 Dec;48(6):927–31.
 37. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dyment DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2005 Oct;37(10):1108–12.

38. Brum DG, Barreira AA, Louzada-Junior P, Mendes-Junior CT, Donadi EA. Association of the HLA-DRB1*15 allele group and the DRB1*1501 and DRB1*1503 alleles with multiple sclerosis in White and Mulatto samples from Brazil. *J Neuroimmunol*. 2007 Sep;189(1-2):118-24.
39. Imrell K, Landtblom A-M, Hillert J, Masterman T. Multiple sclerosis with and without CSF bands: clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):1062-4.
40. Dyment DA, Herrera BM, Cader MZ, Willer CJ, Lincoln MR, Sadovnick AD, et al. Complex interactions among MHC haplotypes in multiple sclerosis: susceptibility and resistance. *Hum Mol Genet*. 2005 Jul 15;14(14):2019-26.
41. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: The role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(S199):46-55.
42. Ahlgren C, Lycke J, Odén a, Andersen O. High risk of MS in Iranian immigrants in Gothenburg, Sweden. *Mult Scler*. 2010;16(9):1079-82.
43. Joensen P. Multiple sclerosis: variation of incidence of onset over time in the Faroe Islands. *Mult Scler*. 2011;17(2):241-4.
44. Stein EC, Schiffer RB, Hall WJ, Young N. Multiple sclerosis and the workplace: report of an industry-based cluster. *Neurology*. 1987 Oct;37(10):1672-7.
45. Valero Zanuy M, Hawkins Carranza Y. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina d. *REEMO*. 2007;16(4):63-70.
46. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby A-L, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Aug;68(2):193-203.

47. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):234–40.
48. Correale J. If I had clinically isolated syndrome with magnetic resonance imaging diagnostic of multiple sclerosis, I would take vitamin D 10,000 IU daily: Yes. *Mult Scler J*. 2013;19(2):137–9.
49. Papeix C, Lubetzki C. If I had clinically isolated syndrome with magnetic resonance imaging diagnostic of multiple sclerosis, I would take vitamin D 10,000 IU daily: No. *Mult Scler J*. 2013;19(2):140–2.
50. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Trans Immunol*. Australasian Society for Immunology Inc.; 2015 Feb 27;4:e33.
51. O’Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis: A review with a focus on molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2012;13(9):11718–52.
52. Niller HH, Wolf H, Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: Implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity*. Taylor & Francis; 2008;41(4):298–328.
53. Bray PF, Bloomer LC, Salmon VC, Bagley MH, Larsen PD. Epstein-Barr virus infection and antibody synthesis in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1983 Jul;40(7):406–8.
54. Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Sero-Epidemiological Association between Epstein Barr Virus and Multiple Sclerosis. *PLoS One*. Public Library of Science; 2013 Apr 9;8(4):e61110.
55. Santiago O, Gutierrez J, Sorlozano A, de Dios Luna J, Villegas E, Fernandez

- O. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(7):857–66.
56. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan S V. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. *PLoS One*. Public Library of Science; 2010 Sep 1;5(9):e12496.
57. Magliozzi R, Serafini B, Rosicarelli B, Chiappetta G, Veroni C, Reynolds R, et al. B-cell enrichment and Epstein-Barr virus infection in inflammatory cortical lesions in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013 Jan;72(1):29–41.
58. Höllsberg P, Hansen HJ, Haahr S. Altered CD8(+) T cell responses to selected Epstein-Barr virus immunodominant epitopes in patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. Blackwell Science Inc; 2003;132(1):137–43.
59. Sutkowski N, Palkama T, Ciurli C, Sekaly R. An Epstein-Barr virus-associated superantigen. *J Exp Med*. 1996;184(3):971–80.
60. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007 Nov 26;204(12):2899–912.
61. Fleming J, Cook T. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Nurology*. 2006;dec 12;67(11):2085–6.
62. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Béra O, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain*. 2005 Dec;128(Pt 12):2899–910.
63. Correale J. La hipótesis higiénica en la esclerosis múltiple. *Rev española*

- Escler Mult. 2008;1(7):27–37.
64. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942–55.
 65. Lucchinetti CF, Bruck W, Parisi JE, Scheithauter B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implication for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2001;47(3):707–17.
 66. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:185–217.
 67. Harkiolaki M, Holmes SL, Svendsen P, Gregersen JW, Jensen LT, McMahon R, et al. T Cell-Mediated Autoimmune Disease Due to Low-Affinity Crossreactivity to Common Microbial Peptides. *Immunity*. 2009 Mar;30(3):348–57.
 68. Münz C, Lünemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol*. 2009 Apr;9(4):246–58.
 69. Ji Q, Perchellet A, Goverman JM. Viral Infection Triggers Central Nervous System Autoimmunity Via Activation of Dual TCR-Expressing CD8+ T Cells Qingyong. *Autoimmunity*. 2011;11(7):628–34.
 70. Dendrou C a., Fugger L, Friese M a. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. Nature Publishing Group; 2015;15(9):545–58.
 71. Grigoriadis N, van Pesch V. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Eur J Neurol*. 2015;22:3–13.
 72. McMahon EJ, Bailey SL, Castenada CV, Waldner H, Miller SD. Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis. *Nat Med*. 2005 Mar 27;11(3):335–9.
 73. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H,

- Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(5):1175–89.
74. Lossius A, Johansen JN, Vartdal F, Robins H, Jūratė Šaltytė B, Holmøy T, et al. High-throughput sequencing of TCR repertoires in multiple sclerosis reveals intrathecal enrichment of EBV-reactive CD8+ T cells. *Eur J Immunol*. 2014 Nov;44(11):3439–52.
75. Fraussen J, Claes N, de Bock L, Somers V. Targets of the humoral autoimmune response in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1126–37.
76. Stern JNH, Yaari G, Vander Heiden JA, Church G, Donahue WF, Hintzen RQ, et al. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Sci Transl Med*. 2014 Aug 6;6(248):248ra107.
77. Shen P, Roch T, Lampropoulou V, O'Connor RA, Stervbo U, Hilgenberg E, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*. 2014 Feb 23;507(7492):366–70.
78. Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*. 2002 Oct 3;3(10):944–50.
79. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2011;378(9805):1779–87.
80. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions*. *Neurology*. 2014;83:278–286.

81. Youl BD, Turano G, Miller DH, Towel AD, Macmanus DG, MOORE SG, et al. The pathophysiology of the acute optic neuritis. *Brain*. 1991 Dec 1;114(6):2437 LP-2450.
82. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):807–12.
83. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept. *Brain*. 2006;129(3):606–16.
84. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJM, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*. 2002 Aug 1;125(8):1676–95.
85. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: Relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(7):1914–29.
86. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
87. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)*. 1995 May 27;104(20):771–6.
88. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. *BMC Neurology*; 2014;14(1):58.
89. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J,

- et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989 Dec;1419–28.
90. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):770–82.
91. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1991 Aug;41(8):1193–6.
92. Sumelahti M-L, Hakama M, Elovaara I, Pukkala E. Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Dec 1;16(12):1437–42.
93. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R EG. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(2):184–92.
94. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis 1996.pdf. *Neurology*. 1996;46(4):907–12.
95. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):922–43.
96. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2017;389(10076):1336–46.
97. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen J a, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14(9):1157–74.
98. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke J F, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple

- sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965 Mar 31;122:552–68.
99. McAlpine, C Lumsden EA. *Multiple Sclerosis.* Williams B, Wilkins, editors. 1972.
 100. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol.* 2005;62(6):865–70.
 101. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(8):909–14.
 102. Álvarez-Cermeño JC, Villar LM. Multiple sclerosis: Oligoclonal bands—a useful tool to avoid MS misdiagnosis. *Nat Publ Gr. Nature Publishing Group;* 2013;9(6):303–4.
 103. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar;13(3):227–31.
 104. Engell T. A clinico-pathoanatomical study of multiple sclerosis diagnosis. *Acta Neurol Scand.* 1988 Jul;78(1):39–44.
 105. Rovira a, Tintoré M, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. *Neurología.* 2010;25(4):248–65.
 106. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997 Nov;2059–69.

107. Tintore M, Rovira A, Martí MJ, Rio J, Di P, Brieva L, et al. Isolated Demyelinating Syndromes : Comparison of Different MR Imaging Criteria to Predict Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis. 2000;(April):702–6.
108. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):677–86.
109. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302.
110. Scahill RI, Frost C JR, Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, et al. A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol.* 2003 Jul;60(7):989–94. 48.
111. Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. *Eur J Radiol.* 2012 Oct;81(10):2801–4.
112. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology.* 2010;74(23):1868–76.
113. Durand-Dubief F, Belaroussi B, Armspach JP, Dufour M, Roggerone S, Vukusic S, et al. Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between 2 sites in patients with multiple sclerosis: comparison of 7 quantification techniques. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Nov;33(10):1918–24.
114. Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain atrophy assessment

- in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008 Nov;18(4):675–86, xi.
115. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Hoftberger R, Bagnato F, Grabner G, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain.* 2016;139(3):807–15.
 116. Brück W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2005;252(Suppl. 5):10–6.
 117. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2001;50(3):389–400.
 118. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 1998 Jan 29;338(5):278–85.
 119. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(22 Suppl. 3):S22–31.
 120. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain.* 1997 Mar;393–9.
 121. Felts PA, Baker TA, Smith KJ. Conduction in segmentally demyelinated mammalian central axons. *J Neurosci.* 1997 Oct 1;17(19):7267–77.
 122. Li S, Jiang Q, Stys PK. Important role of reverse Na⁽⁺⁾-Ca⁽²⁺⁾ exchange in spinal cord white matter injury at physiological temperature. *J Neurophysiol.* 2000 Aug;84(2):1116–9.
 123. Dutta R, McDonough J, Yin X, Peterson J, Chang A, Torres T, et al. Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2006;59(3):478–89.
 124. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability

- status scale (EDSS). *Mult Scler.* 1999;5(4):283–6.
125. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology.* 2003;61(11):1528–32.
 126. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology.* 2003 Apr 8;60(7):1157–62.
 127. Sanfilipo MP, Benedict RHB, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: A comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage.* 2005;26(4):1068–77.
 128. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L. Neocortical volume decrease in relapsing – remitting MS patients. *Neurology.* 2004;63(1):89–93.
 129. Bermel RA, Innus MD, Tjoa CW, Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. *Neuroreport.* 2003 Mar 3;14(3):335–9.
 130. Edwards SG, Gong QY, Liu C, Zvartau ME, Jaspán T, Roberts N, et al. Infratentorial atrophy on magnetic resonance imaging and disability in multiple sclerosis. *Brain.* 1999 Feb;291–301.
 131. Schlaeger R, Papinutto N, Panara V, Bevan C, Lobach I V., Bucci M, et al. Spinal cord gray matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability. *Ann Neurol.* 2014;76(4):568–80.
 132. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* 1991 May;41(5):685–91.
 133. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis.

- Lancet Neurol. Elsevier Ltd; 2008;7(12):1139–51.
134. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(1):124–7.
 135. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathol.* 2015;25(1):79–98.
 136. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol.* 2001 Oct;58(10):1602–6.
 137. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology.* 1991 May;41(5):692–6.
 138. Mitchell J. Multiple sclerosis and the prospects for employment. *J Soc Occup Med.* 1981;31:134–38.
 139. Duke-Elder S, Wybar K. *System of ophthalmology, The anatomy of the visual system, vol. 2.* London: Kimpton, editor. 1961. 277 p.
 140. Hayreh SS VF. The structure of the head of the optic nerve in rhesus monkey. *Am J Ophthalmol.* 1966;61(1):136–50.
 141. Hayreh S. The sheath of the optic nerve. *Ophthalmologica.* 1984;189:54–63.
 142. Hayreh S. *Ischemic Optic Neuropathies.* Springer, editor. 2011. 7-34 p.
 143. Taylor B V., Lucas RM, Dear K, Kilpatrick TJ, Pender MP, van der Mei IA, et al. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler.* 2010 Apr 1;16(4):398–405.
 144. de la Cruz J, Kupersmith MJ. Clinical profile of simultaneous bilateral optic neuritis in adults. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(5):551–4.

145. Optic Neuritis Study Group. Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis. *Arch Neurol.* 2008 Jun 1;65(6):727–32.
146. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* Elsevier Ltd; 2014;13(1):83–99.
147. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler J.* SAGE Publications; 2008 Jun 23;14(7):893–905.
148. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol.* 2006 Jun;59(6):963–9.
149. Noval S, Mu S, Oreja-guevara C, Manzano B, Rebolleda G. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica : An Update. *Mult Scler Int.* 2011;2011:11.
150. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* Elsevier Ltd; 2010;9(9):921–32.
151. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Jr DAL, Galetta KM, Ratchford JN, et al. Longitudinal Study of Vision and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in MS. *Ann Neurol.* 2011;67(6):749–60.
152. Vidal-Jordana Á, Sastre-Garriga J, Montalban X. [Optical coherence tomography in multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 2012;54(9):556–63.
153. De La Hoz Polo M, Torramilans Lluís A, Pozuelo Segura O, Anguera Bosque A, Esmerado Appiani C, Caminal Mitjana JM. Ocular ultrasonography focused on the posterior eye segment: what radiologists should know. *Insights Imaging.* Insights into Imaging; 2016;7(3):351–64.

154. Liu D, Kahn M. Measurement and relationship of subarachnoid pressure of the optic nerve to intracranial pressures in fresh cadavers. *Am J Ophthalmol.* 1993 Nov 15;116(5):548–56.
155. Geeraerts T, Newcombe VFJ, Coles JP, Abate MG, Perkes IE, Hutchinson PJ a, et al. Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure. *Crit Care.* 2008;12(5):R114.
156. Kimberly HH, Noble VE. Using MRI of the optic nerve sheath to detect elevated intracranial pressure. *Crit Care.* 2008;12(5):181.
157. Hansen H-C, Helmke K. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *J Neurosurg.* 1997 Jul;87(1):34–40.
158. Moretti R, Pizzi B. Ultrasonography of the optic nerve in neurocritically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(6):644–52.
159. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2007 Sep 20;33(10):1704–11.
160. Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, Foster T, Saunders T, Blaivas M. Emergency Department Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter to Detect Findings of Increased Intracranial Pressure in Adult Head Injury Patients. *Ann Emerg Med.* 2007 Apr;49(4):508–14.
161. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37(7):1059–68.
162. Dees C, Buimer R, Dick AD, Atta HR. Ultrasonographic investigation of

- optic neuritis. *Eye (Lond)*. 1995;9 (Pt 4):488–94.
163. Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ, Altmann DR, Miskiel KA, MacManus DG, et al. A serial MRI study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain*. 2004;127(11):2498–505.
164. Dehghani A, Giti M, Akhlaghi MR, Karami M, Salehi F. Ultrasonography in distinguishing optic neuritis from nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Adv Biomed Res*. 2012;1(1):3.
165. Karami M, Janghorbani M, Dehgha A, Riahinejad M. Orbital doppler evaluation of blood flow velocities in optic neuritis. *Korean J Ophthalmol*. 2011;23(2):11–8.
166. Lochner P, Cantello R, Brigo F, Coppo L, Nardone R, Tezzon F, et al. Transorbital sonography in acute optic neuritis: A case-control study. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(12):2371–5.
167. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1991 Dec;109(12):1673–8.
168. Carraro N, Servillo G, Sarraa VM, Bignaminib A, Pizzolato G, Zorzon M. Ultrasound findings of the optic nerve and its arterial venous system in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis vs. healthy controls. *Perspect Med*. Elsevier GmbH.; 2012;1–12(1–12):381–4.
169. Carraro N, Servillo G, Sarra VM, Bignamini A, Pizzolato G, Zorzon M. Optic Nerve and its Arterial-Venous Vascularization: An Ultrasonologic Study in Multiple Sclerosis Patients and Healthy Controls. *J Neuroimaging*. 2012;1–5.
170. Fernández-Domínguez J, García-Rodríguez R, Mateos V. Utilidad del dúplex orbitario para la valoración de atrofia del nervio óptico en

- enfermedades desmielinizantes: Estudio piloto. *Rev Neurol.* 2012;54(10):587–92.
171. Lochner P, Leone MA, Fassbender K, Cantello R, Coppo L, Nardone R, et al. Transorbital Sonography and Visual Outcome for the Diagnosis and Monitoring of Optic Neuritis. *J Neuroimaging.* 2016;
172. De Masi R, Orlando S, Conte A, Pasca S, Scarpello R, Spagnolo P, et al. Transbulbar B-Mode Sonography in Multiple Sclerosis: Clinical and Biological Relevance. *Ultrasound Med Biol.* 2016;1–6.
173. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O’Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014;28(2):147–56.
174. Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: From epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(3):327–32.
175. Young PJ, Lederer C, Eder K, Daumer M, Neiss A, Polman C, et al. Relapses and subsequent worsening of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;67(5):804–8.
176. Fisher E, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Miller D, Weinstock-Guttman B, et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler J.* 2000 Dec;6(6):373–7.
177. Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, Conger A, Winslow H. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet [Internet].* 2006;5:853–63.
178. Rajajee V, Fletcher JJ, Rochlen LR, Jacobs TL. Comparison of accuracy of optic nerve ultrasound for the detection of intracranial hypertension in the setting of acutely fluctuating vs stable intracranial pressure: post-hoc

- analysis of data from a prospective, blinded single center study. *Crit Care*. 2012;16(3):R79.
179. Bäuerle J, Nedelmann M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):2014–9.
180. Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, Vigué B, Duranteau J. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(11):2062–7.
181. Lochner P, Leone MA, Coppo L, Nardone R, Zedde ML, Cantello R, et al. B-mode transorbital ultrasonography for the diagnosis of acute optic neuritis: A systematic review. *Clin Neurophysiol. International Federation of Clinical Neurophysiology*; 2016;127(1):803–9.
182. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stüve O, Lassmann H, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(2):136–44.
183. Lystad LD, Hayden BC, Singh AD. Optic Nerve Disorders. *Ultrasound Clin*. 2008;3(2):257–66.
184. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69:1603–9.

X - ANEXOS

ANEXO 1: Escala EDSS de Kurtzke

SISTEMA FUNCIONAL VISUAL
<p>0. Normal</p> <p>1. Papiledema/pequeño escotoma/agudeza visual (AV) corregida en el peor ojo <20/20 (1.0) y >20/30 (0.67)</p> <p>2. Peor ojo con agudeza visual de 20/30 a 20/59 (0.67-0.34)</p> <p>3. Peor ojo con escotoma grande/alteración campimétrica moderada/AV corregida 20/60 a 20/99 (0.33-0.21)</p> <p>4. Peor ojo con marcada disminución de campos y/o agudeza visual (corregido) de 20/100 del 20/200(0,2-0,1); grado 3 más agudeza máxima de ojo mejor de 20/60 (0.33) o menos.</p> <p>5. Peor ojo con AV de <20/200 (0,1) // Grado 4 + la AV del mejor ojo 20/ 60 (0.33) o menos.</p> <p>6. Grado 5 + AV del ojo mejor de 20/ 60 (0.33) o menos</p>
SISTEMA FUNCIONAL TRONCO-ENCEFALO
<p>0. Normal</p> <p>1. Sólo signos</p> <p>2. Nistagmo moderado o alteración de MOE y/o otra alteración leve (2)</p> <p>3. Nistagmo severo y/o empeoramiento grave de la motilidad ocular o discapacidad moderada de otros nervios craneales.</p> <p>4. Disartria marcada u otra discapacidad grave/marcada</p> <p>5. Incapaz de tragar o habla</p>

SISTEMA FUNCIONAL PIRAMIDAL
<p>0. Normal</p> <p>1. Signos anormales sin discapacidad.</p> <p>2. Discapacidad mínima: fatigabilidad o limitación en actividades extenuantes (rendimiento motor de grado 1) y / o BMRC de 4 en uno o dos grupos musculares.</p> <p>3. Paraparesia leve a moderada o hemiparesia: BMRC 4 en más de 2 grupos musculares; y / o de grado 3 en uno o dos grupos musculares ; y / o hemiparesia severa: BMRC grado 2 o menos en un grupo muscular</p> <p>4. Marcados paraparesia o hemiparesia: BMRC de 2 en dos extremidades o monoplejía con BMRC grado 0 o 1 en una extremidad; y / o tetraparesia moderada: BMRC grado 3 en tres o más miembros.</p> <p>5. Paraplejía: BMRC grado 0 o 1 en todos los grupos musculares de los miembros inferiores; y / o marcada tetraparesia: BMRC grado 2 o menos en tres o más miembros; y / o hemiplejía;</p> <p>6. Tetraplejía: BMRC grado 0 o 1 en todos los grupos musculares de extremidades superiores e inferiores</p>
FUNCIONES CEREBELOSAS
<p>0. Normales</p> <p>1. Signos anormales sin discapacidad</p> <p>2. Ataxia leve y / o ataxia moderada en test de Romberg) y / o tándem imposible</p> <p>3. Ataxia moderada de extremidades y / o ataxia de la marcha moderada o grave / ataxia troncal</p> <p>4. Ataxia severa de la marcha / ataxia troncal y ataxia severa en tres o cuatro extremidades.</p> <p>5. Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.</p> <p>X = debilidad piramidal (BMRC grado 3 o peor en fuerza de las extremidades) o déficits sensoriales que interfieren con las pruebas cerebelosas</p>

FUNCIONES SENSORIALES
<p>0 . Normales</p> <p>1. Sólo signos en una o dos extremidades</p> <p>2. Disminución leve de la sensibilidad táctil o algésica o propioceptiva o disminución moderada de la vibratoria en uno o dos miembros; o “sólo signos” en más de dos extremidades</p> <p>3. Disminución moderada del tacto o el dolor o la propiocepción o marcada reducción de la sensibilidad vibratoria en una o dos extremidades; y / o una disminución leve en el tacto o el dolor o disminución moderada en todas las pruebas propioceptiva en más de dos extremidades</p> <p>4. Disminución “marcada” del tacto o dolor en 1-2 miembros; y / o disminución moderada del tacto o el dolor y / o marcada reducción de la propiocepción en más de dos extremidades</p> <p>5. Pérdida de la sensibilidad en uno o dos miembros; y / o disminución moderada del tacto o el dolor y / o marcada reducción de la propiocepción la mayor parte del cuerpo por bajo la cabeza</p> <p>6 . Pérdida de sensibilidad caudal a la cabeza</p>
FUNCIONES INTESTINALES Y GENITOURINARIAS
<p>0. Normales</p> <p>1. Vacilación urinaria leve, urgencia y / o estreñimiento</p> <p>2. Moderado retención urinaria y / o moderada urgencia urinaria / incontinencia y/o disfunción intestinal moderada.</p> <p>3. Incontinencia urinaria frecuente o intermitente auto-cateterización; necesita enemas o medidas manuales para evacuar las heces</p> <p>4. Necesidad de cateterismo casi constante</p> <p>5. Pérdida de la función de los esfínteres; catéter externo o mora</p> <p>6. Pérdida de la función intestinal y vesical.</p>
FUNCIONES CEREBRALES
<p>0. Normales</p> <p>1. Sólo signos de deterioro cognitivo; fatiga leve</p> <p>2. Leve deterioro cognitivo; fatiga moderada o grave</p> <p>3. Moderado deterioro cognitivo</p> <p>4. Deterioro cognitivo importante</p> <p>5. Demencia</p>

DEAMBULACIÓN-MARCHA

0. Deambulación sin restricciones
1. Completamente ambulante
2. Camina más de 300 metros pero menos de 500 sin ayuda o apoyo (EDSS 4.5-5)
3. Camina más de 200 metros pero menos de 300 sin ayuda o apoyo (EDSS 5)
4. Camina más de 100 metros pero menos de 200 sin ayuda o apoyo (EDSS 5.5)
5. Camina menos de 100 m sin asistencia (EDSS 6.0)
6. Camina con apoyo unilateral más de 50 metros (EDSS 6.0)
7. Camina con apoyo bilateral más de 120 metros (EDSS 6)
8. Camina con apoyo unilateral menos de 50 metros (EDSS 6.5)
9. Camina con apoyo bilateral más de 5 metros pero menos de 120 (EDSS 6.5)
10. Uso de la silla de ruedas sin ayuda; incapaz de caminar 5 metros incluso con ayuda; no necesita ayuda para las transferencias. En silla unas 12 h al día. (EDSS 7.0)
11. Uso de la silla de ruedas con ayuda, incapaz de dar más de unos pasos; restringido a la silla de ruedas; puede necesitar ayuda en las transferencias. (EDSS 7.5)
12. Fundamentalmente, vida cama-sillón; encamado la mayor parte del día. (EDSS 8.0)

ANEXO 2: Consentimiento informado**HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO (CASOS).**

TÍTULO DEL PROYECTO: Ecografía transorbitaria para la medición de la atrofia en el nervio óptico en la esclerosis múltiple

Investigador principal: Dr. Antonio Candelieri

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central. Desde etapas iniciales de la enfermedad existe daño a nivel de los axones (terminaciones nerviosas).

En el momento actual, existen muchas terapias encaminadas a modificar el curso de la enfermedad. Estas terapias han demostrado ser muy eficaces en el control de las alteraciones que se padecen relacionadas con la inflamación del cerebro y de la médula espinal. Sin embargo, su éxito para paliar el efecto sobre el daño axonal es menor.

Uno de los inconvenientes con los que se encuentran los clínicos es la escasa posibilidad de utilización en la práctica clínica habitual de técnicas que evalúen dicho daño.

Estamos realizando un estudio para analizar la capacidad de la ecografía orbitaria para medir el daño en los axones de pacientes con Esclerosis Múltiple.

Por todo ello, queremos solicitarle su consentimiento para la utilización, confidencial y exclusiva con fines científicos, de los datos clínicos, analíticos y radiológicos recogidos en su historia clínica y que se relacionan con su enfermedad.

En este estudio vamos a recoger datos de aproximadamente 100 pacientes de diferentes hospitales de España. Le realizaremos 3 visitas que forman parte del seguimiento habitual de su enfermedad. En dichas visitas, además de las exploraciones y técnicas que precise en su asistencia, le realizaremos una ecografía de orbita. Dicha técnica se realiza con el paciente acostado en la camilla con cabecero a 45º, se utiliza un ecógrafo con parámetros que siguen los principios ALARA de ecografía (principios básicos para buen uso de la ecografía). Se realiza con los párpados cerrados y relajados, se extiende gel conductor sobre los párpados sin presionar ni ocasionar dolor y se obtienen las medidas necesarias.

La participación en el estudio puede no proporcionarle ningún beneficio directo. Usted recibirá los cuidados médicos y controles necesarios para el mejor control de su enfermedad. La decisión de participar o no en este estudio es totalmente

voluntaria. Su decisión no afectará en ningún modo a los cuidados ni la asistencia que usted reciba. Además, si decide participar, puede retirarse cuando quiera, sin tener que explicar los motivos ni repercusión alguna.

La utilización de los datos personales de los pacientes se rigen por la Ley Oficial de Protección de Datos (LOPD 15/1999). No se identificará a usted con fines de investigación de un modo personalizado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

TÍTULO DEL PROYECTO: Ecografía transorbitaria para la medición de la atrofia en el nervio óptico en la esclerosis múltiple

Investigador principal: Dr. Antonio Candeliere

Yo _____
(Nombre completo del paciente)

O su representante legal -

(Nombre completo del representante legal)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Me han explicado la técnica que me van a realizar.

He hablado con

(Nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación en el estudio 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

Firma del paciente o representante legal
Lugar y fecha: _____

Firma del investigador
Lugar y fecha: _____

