



**Universidad de Valladolid**



**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER  
MÁSTER EN NEUROFTALMOLOGÍA**

**EVALUACIÓN DEL ACUERDO ENTRE EL OCT PRIMUS 200 y el OCT  
TOPCON 3 D 2000 CON EL OCT CIRRUS 500 PARA LA MEDICIÓN  
DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS Y  
ESPESOR MACULAR EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**Lisandro Cordero**

Máster Neuroftalmología IOBA

**Tutor: Prof. J.C. Pastor Jimeno.**

**Cotutela: Dra. Nieves Téllez y Dra. Gloria González.**

## 1. RESUMEN

El presente trabajo ha comparado la capacidad de detectar cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) y espesor macular (EMAC) en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) del OCT PRIMUS 200 y el OCT Topcon 3 D 2000 frente al OCT Cirrus 500. Se evaluaron 26 ojos de pacientes de la unidad de enfermedades desmielinizantes del HCUV y 20 ojos de sujetos normales de edades similares y se compararon los resultados.

Para este propósito se diseñó un estudio observacional y descriptivo donde participaron pacientes con EM, que fueron evaluados de forma enmascarada. El grupo control se obtuvo mediante voluntarios de la consulta de oftalmología del HCUV y de la policlínica del IOBA. Los pacientes se han clasificado en dos categorías: 1) sujetos normales 2) sujetos con EM.

En los sujetos sanos, la RNFL con el OCT Primus 200 fue de 94,96 micras (+/-7,94,) con el Cirrus 500 de 93,26 (+/-7,09) micras, y con el Topcon 3 D 2000 de 96,64 micras (+/-7,48). Para los sujetos con EM el resultado con el Primus fue de 84,08 micras (+/-12,02), con el Cirrus 86,09 (+/-10,57) y con el Topcon 85,81 (+/-14,9). Se encontró un fuerte acuerdo entre el Primus y el Cirrus, mientras que entre el Topcon y el Cirrus el grado de acuerdo fue menor.

La media de EMAC en sujetos normales con el OCT Primus fue de 284,37 micras (+/-19,62), con el Cirrus 290,71 micras (+/-21,72) y con el Topcon 267,91 micras (+/-16,48). En los pacientes con EM el EMAC fue con el Primus 274,54 micras (+/-18,75), con el Cirrus 277,03 micras (+/-15,81) y con el Topcon 264,66 micras (+/-16,05). De igual manera se encontró un fuerte acuerdo entre el Primus y el Cirrus, mientras que el acuerdo fue menor entre el Topcon y el Cirrus.

El análisis estadístico para evaluar el acuerdo incluyó el análisis de la normalidad con el contraste de Shapiro-Wilk y el coeficiente de Curtosis, el sesgo entre mediciones mediante la T de Student para muestras pareadas. Se realizó el análisis de Bland-Altman sobre las medias y las diferencias para establecer el acuerdo, y el coeficiente de variación intraclase para evaluar si la diferencia en las mediciones era debido a diferencias genuinas entre los sujetos o a errores de medición con los distintos aparatos.

## **2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

La EM es actualmente la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes (20-50 años). <sup>(1)</sup>. Tiene un gran impacto en personas laboralmente activas, siendo una enfermedad de gran relevancia sanitaria.

Dentro de la comunidad científica ha despertado interés el uso de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) como herramienta de diagnóstico de enfermedad de la vía visual asociada a la desmielinización en pacientes que sufren EM, tanto con neuritis óptica (NO) como sin ella, ya que se ha encontrado que existe una correlación entre la presencia de la EM y la pérdida de fibras nerviosas retinianas, parámetro que se ha propuesto como biomarcador de la propia enfermedad (Saidha, et al 2013).

Existe por tanto un gran interés en poder utilizar esta tecnología para el seguimiento de los pacientes en las propias consultas de neurología, para evaluar la presencia de neurodegeneración y su progresión en el tiempo, así como la monitorización de la misma tras instaurar los diferentes tratamientos y eventualmente incorporar los hallazgos del OCT en futuras clasificaciones. El mayor problema de estos sistemas es su coste y que muchas de las prestaciones que ofrecen los sistemas orientados a la oftalmología pueden no ser imprescindibles para el trabajo con pacientes de EM. Por eso se ha pensado en evaluar un dispositivo básico, de fácil manejo y uso que pudiera ser apropiado para una consulta de neurología y con una buena relación coste/eficacia.

Se ha pretendido también realizar un trabajo multidisciplinar en un tema de gran relevancia para la neurología y la oftalmología, ya que el uso e interpretación de la OCT requiere personal técnico entrenado en la toma de las imágenes así como en el adecuado manejo de los programas informáticos utilizados por los OCT. Así mismo, la interpretación de los hallazgos de esta prueba requiere el conocimiento detallado de la anatomía e histología de la retina y el nervio óptico, por lo que se considera un punto de encuentro entre ambas especialidades.

## **3. MARCO TEÓRICO**

### **3.1 Esclerosis múltiple**

La EM es una enfermedad crónica, desmielinizante, de naturaleza autoinmune. El 85% debuta con una forma en brotes donde los fenómenos inflamatorios se suceden y se solapan con la neurodegeneración. <sup>(1)</sup>

### 3.2 Diagnóstico y clasificación <sup>(1)</sup>

- *Remitente-recurrente*: cerca del 85% de los pacientes inician con esta forma. Se caracteriza por la aparición de cuadros agudos de síntomas neurológicos con recuperaciones parciales o completas.
- *Secundariamente progresiva*: aparece 10-20 años después de la aparición de la forma remitente recurrente. Las remisiones se vuelven infrecuentes y por lo general son remplazadas por un empeoramiento gradual de los síntomas neurológicos a lo largo de meses o años, y en este contexto predomina la neurodegeneración por encima de la inflamación.
- *Primariamente progresiva*: El 15% de los pacientes con EM se presentan con síntomas neurológicos progresivos y graduales sin remisiones desde el inicio.
- *Progresiva-recurrente*: es un subtipo de la forma primaria progresiva que puede tener recaídas, raras, sobreimpuestas a una progresión lenta. A diferencia de la forma remitente-recurrente, este subtipo tiene en general pocas lesiones cerebrales y espinales en la resonancia magnética, también difiere patológica, inmunológica y clínicamente (personas de mayor edad, razón mujer: hombre 1:1). <sup>(1)</sup>

Actualmente se utilizan los criterios de McDonald para el diagnóstico de la enfermedad, que utilizan una combinación de la evidencia clínica y radiológica de la enfermedad, diseminada en el espacio y el tiempo (tabla 1). <sup>(2)</sup>

Para el seguimiento de la enfermedad y la evaluación de la progresión del daño neurológico existen varias escalas, entre las que se encuentran la escala de Alexander, McAlpine y Compston, Sipe, Tourtellotte, Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) y Hauser. La DSS (Kurtzke, 1955) y la EDSS entre otras. Actualmente la más utilizada es la escala EDSS (Expanded Disease Score Scale), la cual es una modificación de la DSS original y que toma principalmente en consideración la capacidad de deambulación del paciente a diferentes distancias sin ayuda, tiene como limitación la subjetividad que puede derivarse de la observación de cada examinador (figura 1). <sup>(3)</sup>

**FIGURA 1**



Fuente: Izquierdo G. Ruiz, J. Evaluación clínica de la Esclerosis Múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. Rev. Neurol. 2003; 36:145-52.

**TABLA 1**  
Criterios de McDonald para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
Dos o más ataques, evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones o evidencia clínica de 1 lesión con historia razonable de un ataque previo.	Ninguno
Dos o más ataques, evidencia clínica objetiva de una lesión.	<b>Diseminación en el espacio demostrada por:</b> Una o más lesiones en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal), o esperar por un nuevo ataque clínico que implique un sitio diferente del SNC.
Un ataque, evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	<b>Diseminación en el tiempo, demostrada por:</b> Presencia simultánea de realce con gadolinio asociado a lesiones no captantes en cualquier momento, o una nueva lesión en T2 o captante de gadolinio en el seguimiento con RMN, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico.

<p><b>Un ataque, evidencia clínica objetiva de una lesión (síndrome clínico aislado)</b></p>	<p><b>Diseminación en tiempo y espacio demostrada por:</b></p> <p>Espacio: una o más lesiones en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) o esperar nuevo ataque clínico en región diferente de SNC</p> <p>Tiempo: presencia simultánea de realce con gadolinio asociado a lesiones no captantes en cualquier momento, o una nueva lesión en T2 o captante de gadolinio en el seguimiento con RMN, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico.</p>
<p><b>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)</b></p>	<p><b>Un año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente). + 2 de los siguientes 3 criterios:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro, basado en 1 o más lesiones en T2 en regiones características de EM.</li> <li>2) Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal, basado en 2 o más lesiones en T2 en la médula espinal.</li> <li>3) LCR positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado).</li> </ol>

Fuente: Polman C, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revision to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011; 69:292-302.

### 3.3 TRATAMIENTO

Existen tratamientos de primera línea entre los cuales se incluyen los interferones (Avonex, Rebif y Betaferón), Acetato de glatirámico (Copaxone), tratamientos orales como el dimetil fumarato (Tecdifera) y la teriflunomida (Aubagio).<sup>(4)</sup>

Los tratamientos de segunda línea incluyen los anticuerpos monoclonales como Natalizumab (Tisabry), Alemtuzumab (Lemtrada), Rituximab, Ocrelizumab y el fármaco administrado por vía oral Fingolimod (Gilenya).<sup>(4)</sup>

### 3.4 SÍNDROMES TOPOGRÁFICOS TÍPICOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La presentación inicial en forma de brotes de la enfermedad (85-90%) se denomina “síndrome clínico aislado” y dentro de sus formas de presentación se incluyen:

- **Neuritis óptica (NO):** Se caracteriza por dolor agudo y alteración unilateral de la visión. Puede presentarse con disminución de la agudeza visual o escotomas, su duración varía entre pocos días y dos semanas típicamente, con posterior recuperación espontánea de los síntomas. Se tratará más extensamente más adelante en este apartado.<sup>(5)</sup>

- **Síndrome cerebeloso y del tallo cerebral:** Puede manifestarse con diplopía secundaria a oftalmoplejía internuclear, parálisis del sexto par, ataxia, nistagmo, síntomas faciales sensitivos, vértigo y síntomas paroxísticos. Los síntomas paroxísticos se caracterizan por eventos con una duración de segundos a minutos, los cuales recurren en 24 horas. El inicio de los síntomas suele ser subagudo y suele existir una recuperación completa o parcial en pocas semanas. <sup>(5)</sup>
- **Síndrome medular:** Estos pacientes suelen presentar una mielitis transversa parcial o alteración en el control de esfínteres. La instauración de los síntomas suele darse en un período de por lo menos 24 horas, con una duración menor a tres semanas. <sup>(5)</sup>
- **Síndromes hemisféricos y polirregionales:** Constituyen otras formas menos frecuentes de presentación del síndrome clínico aislado. El síndrome hemisférico se caracteriza por hemiparesia o alteraciones sensoriales, cuadrantanopsia y, con menos frecuencia, puede manifestarse con encefalopatía, convulsiones y fiebre. Los síndromes polirregionales suelen presentarse con la combinación de las formas típicas del síndrome clínico aislado, por ejemplo: neuritis óptica más mielitis, neuritis óptica con síndrome del tallo cerebral, mielitis y síndrome del tallo cerebral, o las tres presentaciones al mismo tiempo. <sup>(5)</sup>

Del 10-15% de los pacientes inician con la forma primariamente progresiva en la cual existe un inicio insidioso de los síntomas, seguido de deterioro del estado neurológico y sin episodios de recaída y remisión. <sup>(5)</sup>

### 3.5 MANIFESTACIONES OCULARES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Es posible, para un estudio más sistemático, dividir las manifestaciones oculares de esclerosis múltiple en tres categorías: 1) neuritis óptica, 2) trastornos de la motilidad ocular, y 3) inflamación intraocular. Se tratarán brevemente la segunda y tercera categoría y luego se expondrá con mayor detalle la neuritis óptica, siendo ésta uno de los temas de interés para este trabajo.

El déficit de la motilidad ocular varía desde parálisis de núcleos o fascículos aislados de nervios craneales hasta oftalmoplejía internuclear bilateral (síndrome de WEBINO). De los pares craneales oculomotores el más afectado suele ser el VI par, esto a su vez puede causar déficit de los movimientos de persecución, sacádicos y oculo vestibulares. También puede verse afectado el III par y el IV par con menos frecuencia. <sup>(21)</sup>

El nistagmo es un déficit motor frecuente en la enfermedad, la oftalmoplejía internuclear es la más frecuente, pero también aparece nistagmo vertical en la mirada hacia arriba y hacia abajo, vestibular, pendular y evocado por la mirada. <sup>(21)</sup>

La oftalmoplejía internuclear es una de las marcas neurooftalmológicas de la enfermedad, presente en el 17-41% de los casos. Es una lesión del fascículo longitudinal medial (FLM), con déficit de la aducción del ojo ipsilateral a la lesión y nistagmo de abducción del ojo contralateral, es más característico de EM cuando es bilateral. <sup>(21)</sup>

Ciertos fármacos como la memantina, baclofeno, Gabapentina y clonazepam han mostrado efectividad moderada para aliviar la oscilopsia del nistagmo. <sup>(21)</sup>

Del nistagmo pueden derivar otras complicaciones como diplopía, oscilopsia, visión borrosa, disminución de la estereopsis y fatiga al leer. <sup>(21)</sup>

Menos frecuente es la aparición de uveítis intermedia, específicamente pars planitis, trastorno inflamatorio que frecuentemente es asintomático, puede cursar con miodesopsias y a veces disminución de la agudeza visual. El paciente presenta celularidad en el vítreo anterior, escasa o nula inflamación en la cámara anterior y depósitos fibrogiales de colágeno en la retina periférica y la pars plana. Se da en el 3 a 27% de los pacientes con esclerosis múltiple en distintas series, el 8-16% de las personas que sufren pars planitis llegan a desarrollar EM en algún momento. <sup>(20)</sup>

A pesar de que en general, en la EM, es poco frecuente la uveítis (1%), el riesgo de padecerla es considerablemente mayor en pacientes con EM que en personas sin la enfermedad (0,08% de la población general frente a 8-16% de los pacientes con EM). Cabe mencionar que las terapias biológicas contra el factor de necrosis tumoral alfa, cada vez más utilizadas en uveítis, son perjudiciales para la esclerosis múltiple, por lo cual es importante el diagnóstico oportuno de EM en estos pacientes. <sup>(20)</sup>

Por lo anteriormente expuesto es recomendable que los pacientes con EM, sean sometidos a un examen oftalmológico al ser diagnosticados y posteriormente de manera periódica. También hay que tener presente en los pacientes jóvenes, especialmente los menores de 35 años que presentan una uveítis intermedia sin filiar, la posibilidad de EM en el diagnóstico diferencial.

### 3.5.1 NEURITIS ÓPTICA

El término neuritis óptica significa literalmente inflamación del nervio óptico por cualquier causa. Sin embargo, en la práctica clínica se utiliza referido sobre todo a la afectación del nervio óptico debida a un proceso desmielinizante. Según la inflamación se localice en la porción intraocular del nervio, o más posterior, se diferencia respectivamente, la papilitis, o neuritis anterior caracterizada por un edema de la papila, y la neuritis retrobulbar, o neuritis posterior con un fondo de ojo inicialmente normal.<sup>(6)</sup>

La NO típicamente causa una pérdida visual monocular en adultos jóvenes entre 15 y 45 años de edad y se acompaña de dolor desencadenado o agravado por los movimientos oculares. La incidencia es mayor en mujeres que en hombres en una relación de 5 a 1, el 20% de los pacientes con EM debutan con NO.<sup>(6)</sup>

Alrededor de un 90% de los pacientes con NO presenta pérdida de la agudeza visual, la cual puede progresar en 2 a 10 días, y a partir de este punto la visión comienza a mejorar lentamente. Ese deterioro progresivo de la agudeza visual de 2 semanas de duración es altamente sugestivo de NO y debe ser motivo de alta sospecha diagnóstica.<sup>(6)</sup> A menudo existe una recuperación de la visión que puede recuperarse en varias semanas o meses. Una minoría de los pacientes mantiene una excelente agudeza visual, pero puede presentar otros signos de NO.<sup>(6)</sup> La visión cromática suele estar alterada y a menudo existe una disociación entre ésta y la agudeza visual, que puede mantenerse relativamente conservada. Es raro que un paciente con pérdida visual por NO mantenga una visión de los colores normal.<sup>(6)</sup>

En general los pacientes con sospecha de NO, presentan un defecto pupilar aferente relativo (DPAR) en el lado afectado. La excepción a esta norma serían los pacientes con afectación bilateral y simétrica del nervio óptico. La ausencia de DPAR aun con pérdida de agudeza visual y alteración campimétrica unilateral o asimétrica hace muy improbable el diagnóstico de NO. Incluso tras la recuperación de la agudeza visual, la visión cromática y las anomalías del campo visual, el DPAR tiende a persistir, así como la disparidad de la sensibilidad al contraste entre el ojo afectado y el contralateral.<sup>(7)</sup>

El dolor ocular u orbitario exacerbado con los movimientos oculares es típico en la NO. Este síntoma puede preceder a la aparición de la pérdida visual o coincidir con la misma, continúa durante la fase de deterioro visual, y suele ceder en una semana aproximadamente. Sin

embargo, el dolor no es específico de neuritis y puede acompañar también a otras neuropatías ópticas como la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA).<sup>(7)</sup>

Otro síntoma asociado con la NO es el fenómeno de Uhthoff, caracterizado por una alteración visual transitoria desencadenada por el ejercicio físico, el calor o el estrés emocional. Se presenta en pacientes que ya han padecido un episodio de neuritis y es más frecuente cuando existen otras evidencias de EM.<sup>(7)</sup>

Estos pacientes pueden presentar una amplia variedad de defectos del campo visual: alteraciones difusas (48,2%), defectos localizados, incluidos defectos altitudinales y arciformes (20,1%), escotoma central o centrocecal (8,3%) y otros (23,2%). En general los defectos del campo visual consecutivos a NO tienden a recuperarse y suele haber una mejora subjetiva y objetiva del campo visual a las 3-5 semanas. La ausencia de mejoría sigue siendo compatible con el diagnóstico de NO, pero en este punto deben considerarse otros diagnósticos diferenciales.<sup>(7)</sup>

En dos tercios de los pacientes, el fondo de ojo muestra una papila normal (neuritis retrobulbar) y en el tercio restante presenta edema de papila (papilitis), que suele ser leve y difuso. La presencia de una papila pálida suele indicar un episodio agudo en el pasado. La presencia de alteraciones en la retina, la coroides o el vítreo no son propias de una NO típica.<sup>(7)</sup>

El tratamiento se ha establecido según las pautas utilizadas en el Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT), estudio prospectivo multicéntrico, patrocinado por el National Eye Institute, que permanece como referencia en la definición de este trastorno clínico. Se reclutaron 457 pacientes en 15 centros clínicos de E.E.U.U. entre el 1 de julio de 1988 y el 30 de junio de 1991, siendo excluidos 9 pacientes, gran parte del conocimiento actual sobre esta patología y su tratamiento se basa en los hallazgos de los 448 pacientes restantes.<sup>(8)</sup>

Los pacientes fueron asignados a 3 grupos: el primero fue tratado con metilprednisolona (MPDN) 250 mg cada 6 horas por 3 días, seguido de 11 días de prednisona oral (PDN) a 1 mg/kg/día; el segundo grupo con prednisona a 1mg/kg/día por 14 días y el tercer grupo con placebo. Luego hubo un período breve de disminución de la dosis, con 20 mg el día 15 y 10 mg los días 16 y 18 sin administrar prednisona el día 17.<sup>(8)</sup>

Los resultados de las tres pautas de tratamiento se presentaron tras un seguimiento de 6 meses y de 1 año. La agudeza visual al año fue de 0,5 o mejor en el 95,5% del grupo de placebo, en el 94% del grupo de MPDN intravenosa y en el 91% del grupo de PDN oral, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos. **Por lo tanto, se concluyó que el tratamiento de la NO óptica con corticosteroides no mejora el resultado visual al final del proceso.** <sup>(1 y 8)</sup>

Los pacientes tratados con MPDN endovenosa seguida de PDN oral a dosis decrecientes recuperaron la visión de forma más rápida, pero el resultado visual final fue el mismo en los tres grupos. Los pacientes tratados únicamente con PDN oral, no sólo no obtuvieron ningún beneficio añadido en la recuperación visual final, sino que experimentaron una mayor incidencia de nuevos episodios de neuritis óptica, tanto en el ojo afecto inicialmente como en el otro ojo. **Así pues, otra conclusión del estudio fue que el tratamiento exclusivo con prednisona por vía oral está contraindicado en los pacientes afectados de NO.** <sup>(1 y 8)</sup>

En cuanto a la asociación de EM, uno de los temas más importantes a los que se enfrenta un oftalmólogo cuando se halla ante a un paciente con NO es la pregunta implícita de si esta representa el primer brote de EM. El ONTT y posteriormente el Longitudinal Optic Neuritis Study (LONS) afrontaron este tema. <sup>(8)</sup>

A todos los pacientes incluidos en el ONTT se les realizó una RMN cerebral para identificar la presencia de lesiones sugestivas. En relación a las mismas se les dividió en 5 categorías, desde no lesiones a 4 ó más lesiones, aunque la verdadera diferencia significativa fue entre una RMN normal (sin lesiones) y una RMN anormal (con 4 ó más lesiones). En efecto, los pacientes con RMN anormal tratados con MPDN endovenosa seguida de pauta oral descendente desarrollaron la enfermedad en una proporción menor que los otros dos grupos de tratamiento. Este valor protector de la MPDN no se mantuvo más allá de un periodo de 2 años, ya que transcurrido este plazo, la EM había aparecido en un porcentaje idéntico para los tres grupos de tratamiento. A los 6 meses había desarrollado EM el 6.1% de los pacientes del grupo de metilprednisolona, el 6.7% del grupo placebo y el 7.1% del grupo de prednisona oral sola. A los 5 años fue el 26.4% del grupo de metilprednisolona, el 31.1% del grupo placebo y el 32.1% del grupo de PDN oral sola. <sup>(9)</sup>

Al pasar 5 años, el 16% de los pacientes con RMN normal desarrollaron EM, frente al 51% de los que tenían RMN anormal. En general se considera que el riesgo de desarrollar EM tras algún brote de NO es del 50% <sup>(6)</sup>

Finalmente hay que mencionar que el estudio CHAMPS demostró que la inyección de interferón beta 1 a intramuscular (Avonex) era superior al utilizarlo después de las inyecciones de MPDN en comparación con la MPDN sola en la reducción del riesgo de desarrollar EM a los 3 años, siendo 35% en los que recibieron Avonex y MPDN contra 50% de los que sólo se trataron con MPDN. <sup>(10)</sup>

*Otros procesos desmielinizantes que causan NO:*

Otros procesos desmielinizantes que cursan con neuritis óptica bilateral además de otros síntomas sistémicos son la neuromielitis óptica de Devic, la encefalitis periaxial difusa de Schilder y la encefalomiелitis aguda diseminada, que no son objeto de este trabajo. <sup>(7)</sup>

### **3.6 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)**

Es una técnica de exploración oftalmológica que permite obtener imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. Realiza cortes transversales micrométricos mediante la luz infrarroja sobre el tejido a estudiar, siendo su funcionamiento similar a la ecografía, con la diferencia de que utiliza luz en lugar de ondas acústicas. Con la última generación se consigue diferenciar estructuras con una resolución de 3 micras. <sup>(11)</sup>

No necesita un transductor ya que la señal pasa a través de los medios ópticos del ojo. La OCT se basa en el interferómetro de Michelson y la interferometría está basada en un principio análogo al de la ultrasonografía pero la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido, siendo esta diferencia la que permite medir estructuras y distancias en pequeña escala (en contraste con la escala de 100 micras característica del ultrasonido). <sup>(11)</sup>

En la OCT, un rayo de luz es dirigido al tejido del cual se debe obtener la imagen, midiendo el retraso del eco de la luz al ser reflejado de las microestructuras. Se hacen medidas axiales sucesivas en diferentes posiciones transversas. La información final es mostrada como una imagen topográfica. <sup>(11)</sup>

La técnica está limitada por opacidades de los medios oculares, como las hemorragias en el vítreo, las cataratas o cualquier opacidad vítrea. No se afecta por el contrario por aberraciones ópticas o una pupila poco dilatada. <sup>(12)</sup>

### **3.7 RELACIÓN ENTRE EL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS EN OCT Y NEURODEGENERACIÓN EN LA EM**

La OCT parece una buena medida del daño axonal en la vía visual anterior y su uso se ha propuesto desde hace una década como objetivo primario para ensayos clínicos que evalúen posibles efectos neuroprotectores de diversos tratamientos. <sup>(13)</sup>

Se ha observado que 74% de los pacientes con NO presentan atrofia significativa de la RNFL en el ojo afectado, siendo la pérdida máxima entre los 3 y los 6 meses después del episodio. También se ha encontrado que el promedio de grosor de la RNFL es más bajo en ojos con antecedentes de NO (media de 78 micras) que en ojos sin NO (media de 100 micras;  $P < 0.0001$ ). <sup>(13)</sup>

Las medidas de OCT se relacionan con variables clínicas y radiológicas. Se ha observado una asociación entre los diferentes parámetros de OCT y la discapacidad neurológica evaluada con el EDSS, de tal forma que mayores disminuciones en el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (RNFL) o el espesor macular (EMAC) se relacionaron con puntuaciones más altas en el EDSS. Además los pacientes con mayor pérdida en el RNFL y EMAC también presentaron mayor pérdida del volumen cerebral <sup>(14)</sup>. Estudios más recientes intentan vincular los parámetros de la OCT con mayor atrofia regional de la sustancia blanca y la sustancia gris <sup>(14)</sup>. En un estudio reciente en pacientes con EMRR en fases iniciales se encontró una asociación entre las medidas de OCT y cambios volumétricos de la sustancia blanca pero no de la sustancia gris <sup>(13)</sup>. También se han observado relaciones entre la atrofia de la corteza visual y el espesor de la RNFL en pacientes sin antecedentes previos de NO, hallazgos que sugieren que la afectación de la corteza visual posterior está asociada de forma específica con la atrofia retiniana, apoyando de esta forma la degeneración neuronal transináptica como mecanismo de lesión axonal en pacientes con EM. <sup>(14) (15)</sup>

En resumen, la OCT se ha vuelto esencial para evaluar la integridad axonal/neuronal en la progresión de la enfermedad en la vía aferente visual y predecir la recuperación visual después

de cirugía descompresiva en las neuropatías ópticas. Se considera un valioso biomarcador de neurodegeneración y promete ser útil en los ensayos clínicos de tratamientos neuroprotectores en EM. <sup>(15)</sup>

La OCT proporciona una medida no invasiva de la pérdida axonal neuronal en el sistema nervioso central (SNC), no sólo en EM sino también en neuromielitis óptica, drusas del nervio óptico, hipertensión intracraneana idiopática y tumores de la hipófisis. <sup>(15)</sup> También se ha encontrado que existe pérdida de fibras nerviosas retinianas en pacientes con EMRR que no han sufrido NO, además se ha visto que estas medidas correlacionan con la discapacidad física y cognitiva, lo cual apoya el potencial de la OCT como biomarcador de pérdida axonal. <sup>(16)</sup> Además de esta correlación con la discapacidad, también se ha visto que tiene valor predictivo de la futura discapacidad. En el estudio de Martínez-Lapiscina et al realizado entre 2008 y 2013 con pacientes en España, Italia, Francia, Alemania, República Checa, Holanda, Canadá y Estados Unidos encontraron que los pacientes con RNFL menor a 87 micras con OCT Spectralis o Cirrus tienen el doble de riesgo de desarrollar empeoramiento de sus discapacidades evaluadas con la EDSS entre uno y tres años después en su seguimiento, y de cuatro veces entre los tres y los cinco años de seguimiento <sup>(17)</sup>.

### **3.8 OTROS BIOMARCADORES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

El incremento de los niveles de ADN mitocondrial en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha reconocido como un biomarcador de EM, por aumento en el número de mitocondrias por la alta demanda energética de los axones. <sup>(18)</sup> Se han encontrado bajos niveles de la enzima fosfolipasa D1 (PLD1) en plasma en pacientes con EM en comparación con sujetos sanos, así mismo que estos niveles aumentan al instaurar tratamiento inmunomodulador con interferón. <sup>(19)</sup> Estos biomarcadores tienen un potencial papel para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes en su evolución, especialmente en los que no han sufrido daño visual, sin embargo no está bien establecido que sus resultados sean reproducibles. <sup>(18, 19, 20)</sup>

Por otro lado, estos biomarcadores requieren la extracción de muestras de sangre o de LCR, siendo métodos invasivos, en comparación con la OCT, que no requiere extracción de muestras, es fácil y rápido de realizar, no causa ninguna complicación y sus resultados están disponibles de manera inmediata.

#### **4. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Los pacientes con esclerosis múltiple presentan alteraciones en el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas y el espesor macular, detectables por medio de OCT y relacionados con la existencia de brotes de NO. Esto puede ser medido con cualquiera de los OCT de gama superior como el Topcon 3 D 2000, o el OCT Cirrus 500, y también con un OCT más asequible como el PRIMUS.

#### **5. OBJETIVOS**

**5.1 Objetivo general:** Evaluar el acuerdo entre el OCT PRIMUS 200 y el OCT Topcon 3 D 2000 frente al OCT Cirrus 500, en la medición del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (RNFL) y espesor macular (EMAC) en sujetos normales y en pacientes con EM.

##### **5.2 Objetivos secundarios:**

Correlacionar la pérdida de fibras nerviosas retinianas en ambos OCT con:

- El diagnóstico de EM.
- La presencia de evidencias clínicas de NO.

Aunque en un primer momento se intentó realizar un estudio mucho más amplio que incluyera diferentes subcategorías de pacientes con EM diagnosticados de NO clínicamente y con ausencia, aparente, de afectación del nervio óptico, las dificultades técnicas que han surgido han impedido completar adecuadamente este apartado, que sin embargo continuará en los próximos meses hasta ser completado.

Por esa razón el presente trabajo está centrado en la reproductibilidad de las medidas con dos sistemas de precio diferente.

#### **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

**6.1. Tipo de estudio:** Transversal, observacional, descriptivo.

##### **6.2 Pacientes:**

El proyecto se ha redactado siguiendo las normas éticas y el Protocolo de Helsinki y ha sido aprobado previamente por la Comisión de Investigación del IOBA y por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (ver anexos)

##### **Criterios de Inclusión:**

- Edad comprendida entre 20 y 40 años.
- Diagnóstico de EM, con o sin NO.

- Que manifiesten su deseo, por escrito de participar en el estudio tras leer la información que se les proporciona.

**Criterios de exclusión:**

- Paciente con otra enfermedad neurológica, del nervio óptico o de la retina.
- Deterioro cognitivo severo o daño neurológico tal que impida la exploración necesaria.
- Que rechacen firmar el consentimiento.

**6.3 Métodos de asignación de los pacientes a los grupos:**

**Cálculo del tamaño muestral para acuerdo entre dos dispositivos:** Se ha calculado el tamaño muestral necesario para conseguir una determinada precisión en la estimación de los límites de acuerdo al análisis de Bland-Altman.

El intervalo de confianza al 95% para el límite de acuerdo se ha calculado como la estimación del límite +/- 1.963s2n. Por lo tanto, sea **d** la precisión con la que se quiere estimar este intervalo:

$$n=3*1.962s2d=12s2d2$$

Por lo tanto, con un tamaño muestral de 12 se tendría una precisión para el límite de acuerdo de aproximadamente equivalente a la desviación típica de las diferencias, que según los datos preliminares es 5.3.

Fijar d=s podría considerarse demasiado grande, así pues se ha calculado la n en distintos escenarios, variando d entre 5 y 1, en pasos de 0.5.

<b>d:</b>	5	<b>4.5</b>	4	3.5	3	2.5	2	1.5	1
<b>n:</b>	14	<b>17</b>	22	28	38	54	85	150	338

**Reclutamiento:** Los pacientes con EM fueron enviados desde la unidad de enfermedades desmielinizantes al Instituto de Oftalmobiología Aplicada de Valladolid (IOBA) para para ser evaluados de su agudeza visual, campos visuales con campimetría computarizada SITA estándar

30-2, estímulo Goldman III, visión cromática con la prueba de Farnsworth Munsell 28 HUE, y visión de contraste con el test CSV-1000.

#### **6.4 Procedimientos de medida**

**OCT PRIMUS 200:** se realizó medición de la RNFL en los cuatro cuadrantes. Para la medida de la RNFL se tomaron las imágenes en un círculo de 3.46 mm de diámetro, alrededor de la cabeza del nervio óptico, en 255 A scan individuales con una señal mínima de 7 para considerar óptima la imagen, según las especificaciones del propio aparato. Para la medida del EMAC se tomó la imagen usando la cuadrícula del ETDRS de 9 sectores con tres círculos concéntricos con diámetros de 1, 3 y 6 mm. Con excepción del círculo central, los dos círculos externos se dividen en los cuadrantes superior, nasal, inferior y temporal. El círculo central tiene un radio de 500 micras (diámetro de 1 mm). En cada uno de los ocho cuadrantes de los dos círculos externos se midió el EMAC en micras, la cuadrícula del ETDRS se centra con la aplicación *Fóvea Finder* del OCT.

**OCT CIRRUS 500:** se realizaron las medidas con un protocolo similar al del Primus, que ya está predeterminado por la casa Zeiss.

**OCT TOPCON 3 D 2000:** se realizó medición de la RNFL en los cuatro cuadrantes. Para la medición de la RNFL se tomaron las imágenes en un círculo de 3.46 mm de diámetro, alrededor de la cabeza del nervio óptico, en 255 A scan individuales con una señal mínima de 7 para considerar óptima la imagen, según las especificaciones del propio aparato. Para la medición del EMAC se tomó la imagen usando la cuadrícula del ETDRS de 9 sectores con tres círculos concéntricos con diámetros de 1, 3 y 6 mm. Con excepción del círculo central, los dos círculos externos se dividen en los cuadrantes superior, nasal, inferior y temporal. El círculo central tiene un radio de 500 micras (diámetro de 1 mm). En cada uno de los ocho cuadrantes de los dos círculos externos se midió el EMAC en micras.

Finalmente, se comparó el promedio de RNFL y EMAC obtenido en cada uno de los dos grupos, con el OCT Primus 200 como con el OCT Topcon 3D 2000 para compararlos con el Cirrus 500, se realizó el análisis de Bland Altman para evaluar si existía acuerdo en las mediciones de ambos aparatos que los haga equivalentes al Cirrus.

## 7. RESULTADOS

Se han medido dos parámetros: fibras nerviosas (RNFL) y espesor macular (EMAC) para evaluar el acuerdo que existe entre Primus y Cirrus, y entre Topcon y Cirrus en dos poblaciones: sujetos normales y sujetos con EM. Se ha asumido que el sujeto del estudio es el ojo, y se ha fijado el nivel de significación en 0.05.

Los estadísticos descriptivos que se utilizan para resumir cada una de las características en cada una de las mediciones consideradas son la media, desviación típica (DT), el intervalo de confianza del 95% para la media, la mediana y los valores máximo (Max) y mínimo (Min). Además se comprueba la hipótesis de normalidad utilizando el contraste de Shapiro-Wilk (SW).

Análisis de Bland-Altman. Este análisis consiste en representar gráficamente las diferencias entre las dos mediciones frente a su media. Si la variabilidad de las diferencias es uniforme a lo largo de todo el rango de posibles medidas y no existe una relación entre la diferencia y la media, es posible cuantificar el acuerdo entre las dos medidas estimando los límites de acuerdo (LoAs).

Se evaluó el sesgo entre mediciones utilizando el contraste t-Student para muestras pareadas. Existe sesgo entre mediciones cuando la diferencia es distinta de 0.

Por último se ha calculado el Coefficiente de Correlación Intraclase (CCI), que representa la proporción de la variabilidad total que se debe a la variabilidad de los sujetos. Si este coeficiente es alto significa que los errores son pequeños en comparación con las verdaderas diferencias entre sujetos. Por ejemplo, un CCI de 0.8 se interpreta como que el 80% de la variabilidad en las mediciones se debe a diferencias genuinas entre los sujetos medidos y el 20% restante a errores en el proceso de medición, algunos autores [Portney & Watkins, 2000] proponen la siguiente clasificación:

Valor del CCI	Concordancia
$\geq 0.9$	Muy fuerte
0.70-0.89	Fuerte
0.50-0.69	Moderado
0.26-0.49	Bajo
$\leq 0.25$	Pobre

## SUJETOS NORMALES

Muestra de 20 ojos normales.

### NÚMERO DE FIBRAS (RNFL)

Descriptivos,

OCT	N	Media	DT	IC 95% media		Med	Min	Max	H <sub>0</sub> : Normalidad	
				Inf.	Sup.				SW	p-valor
Primus	20	93.75	9.92	89.11	98.39	94.88	66.5	109.5	0.936	0.2041
Topcon	20	96.42	7.46	92.93	99.92	97.75	80.5	107.75	0.959	0.5182
Cirrus	20	91.91	8.66	87.86	95.96	91.5	68.75	104.5	0.944	0.2882

DT = Desviación Típica; Med = Mediana; Min = Mínimo; Max = Máximo; SW = Shapiro-Wilk

Normalidad de las diferencias:

No es posible asumir la hipótesis de normalidad en ninguna de las dos comparaciones. En el caso de Primus vs Cirrus, existen dos diferencias muy extremas. Estas diferencias se deben a dos observaciones muy bajas, menores de 70, una con cada dispositivo y que no pertenecen al mismo individuo. En el caso de la diferencia Topcon vs Cirrus, sólo uno de estos individuos tiene una diferencia extrema. Se corresponde con el individuo 2, que también es extremo en la otra diferencia. Eliminando estas observaciones puede asumirse que las variables diferencia son normales. Así pues los valores descriptivos, tras eliminar esos datos quedan de la siguiente manera:

OCT	n	Media	DT	IC 95% media		Med	Min	Max	H <sub>0</sub> : Normalidad	
				Inf.	Sup.				SW	p-valor
Primus	18	94.96	7.94	91.01	98.91	94.88	79	109.5	0.975	0.8775
Topcon	18	96.64	7.48	92.92	100.36	97.75	80.5	107.75	0.96	0.5962
Cirrus	18	93.26	7.09	89.74	96.79	93.38	79.25	104.5	0.966	0.7118

DT = Desviación Típica; Med = Mediana; Min = Mínimo; Max = Máximo; SW = Shapiro-Wilk

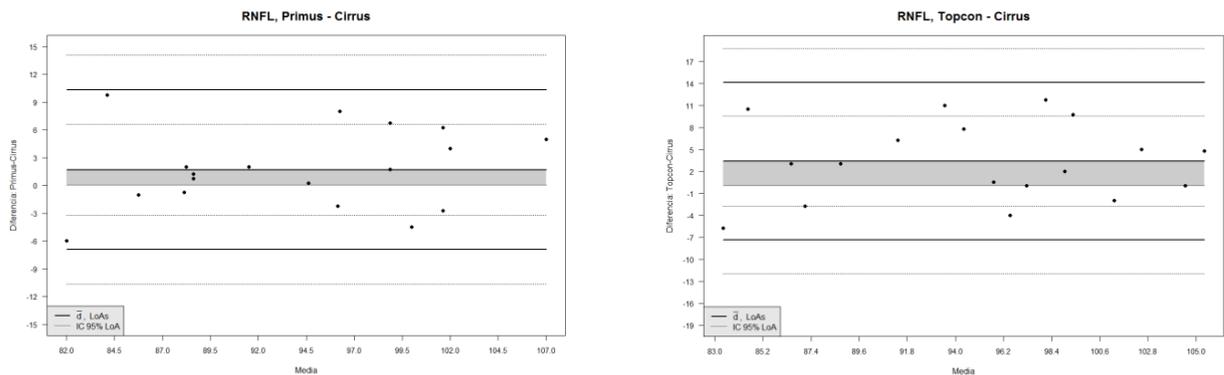
## Sesgo entre mediciones

T-Student para muestras pareadas,

	t	gl	p-valor	Media de las diferencias	95% Intervalo de confianza para la media de las dif.	
					Inferior	Superior
Primus vs Cirrus	1.67	17	0.1141	1.69	-0.452	3.841
Topcon vs Cirrus	2.67	17	<b>0.0162</b>	3.38	0.708	6.042

La diferencia de medias (sombreado en gris en el gráfico de Bland-Altman) no es estadísticamente significativa cuando se compara el Primus respecto del Cirrus. En la comparación Topcon vs Cirrus, la diferencia es estadísticamente significativa.

Gráfico de Bland-Altman,



Para la comparación Primus vs Cirrus, el coeficiente de correlación lineal de Pearson entre la diferencia y la media es 0.2065 (95%CI: -0.2882, 0.6142; p-valor=0.411). En el caso de la comparación Topcon vs Cirrus, el coeficiente es 0.0793 (95%CI: -0.4025, 0.5267; p-valor=0.7544). En el primer caso, la diferencia en cuanto al parámetro RNFL entre los dos dispositivos se encuentra entre -6.94 y 10.33 unidades. En la segunda comparación entre -7.35 y 14.1.

### Coefficiente de correlación intra-clase

	N	CCI	IC 95% CCI	
			Inf	Sup
Primus vs Cirrus	18	0.8208	0.5904	0.9284
Topcon vs Cirrus	18	0.653	0.2908	0.8533

El CCI es ligeramente superior al 80% cuando se compara Primus y Cirrus, por lo tanto el acuerdo es fuerte entre los dos OCT. En cambio, para la comparación entre Topcon y Cirrus, el CCI es aproximadamente del 65%, por lo que el acuerdo sólo es moderado.

### ESPESOR MACULAR (EMAC)

Descriptivos,

OCT	N	Media	DT	IC 95% media		Med	Min	Max	Ho: Normalidad	
				Inf.	Sup.				SW	p-valor
Primus	20	284.37	19.62	275.19	293.55	286.2	252.33	320.83	0.964	0.6197
Topcon	20	267.91	16.48	260.2	275.63	267	240.66	298.33	0.963	0.6085
Cirrus	20	290.71	21.72	280.55	300.88	290.04	250.89	347.25	0.965	0.6577

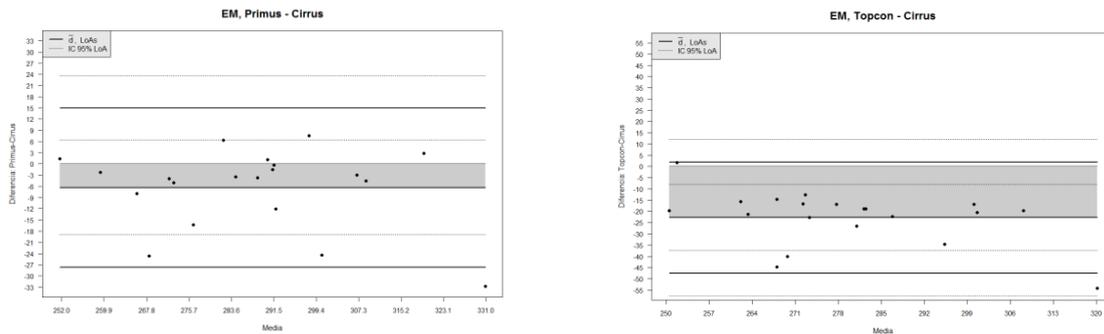
DT = Desviación Típica; Med = Mediana; Min = Mínimo; Max = Máximo; SW = Shapiro-Wilk

No es posible asumir la hipótesis de normalidad en ninguna de las dos comparaciones, aunque en sentido estricto no se rechazan las hipótesis de simetría y curtosis. Las distribuciones son algo asimétricas a la izquierda, pero se asume que no hay problemas serios de normalidad.

Límites de acuerdo,

	N	$\bar{d}$	$S_D$	Límites de acuerdo					
				$L_{Inferior}$	IC 95% $L_{Inferior}$		$L_{Superior}$	IC 95% $L_{Superior}$	
					Inf.	Sup.		Inf.	Sup.
Primus vs Cirrus	20	-6.34	10.66	-27.66	-36.295	-19.019	14.97	6.33	23.606
Topcon vs Cirrus	20	-22.8	12.38	-47.56	-57.589	-37.521	1.96	-8.077	11.991

## Gráfico de Bland-Altman,



Para la comparación Primus vs Cirrus, el coeficiente de correlación lineal de Pearson entre la diferencia y la media es -0.2042 (95%CI: -0.5931, 0.262; p-valor=0.3879). En el caso de la comparación Topcon vs Cirrus, el coeficiente es -0.3433 (95%CI: -0.6405, 0.1; p-valor=0.0602). En el primer caso, la diferencia en cuanto al parámetro EM entre los dos dispositivos se encuentra entre -27.66 y 14.97 unidades. En la segunda comparación entre -47.56 y 1.96.

### Sesgo entre mediciones

T-Student para muestras pareadas,

	t	gl	p-valor	Media de las diferencias	95% Intervalo de confianza para la media de las dif.	
					Inferior	Superior
Primus vs Cirrus	-2.66	19	<b>0.0154</b>	-6.34	-11.332	-1.357
Topcon vs Cirrus	-8.24	19	<b>&lt;0.0001</b>	-22.8	-28.592	-17.006

La diferencia de medias (sombreado en gris en el gráfico de Bland-Altman) es estadísticamente significativa en las dos comparaciones. De manera sistemática, la diferencia es negativa en los dos casos, es decir que la medición hecha por Primus y por Topcon es sistemáticamente menor que la hecha por Cirrus, de media 6 y 23 unidades respectivamente.

### Coefficiente de correlación intra-clase

	n	CCI	IC 95% CCI	
			Inf	Sup
Primus vs Cirrus	20	0.8305	0.6263	0.9288
Topcon vs Cirrus	20	0.3343	-0.1064	0.6683

El CCI es ligeramente superior al 80% cuando se compara Primus y Cirrus, por lo tanto el acuerdo es fuerte entre los dos OCT. En cambio, para la comparación entre Topcon y Cirrus, el CCI es aproximadamente del 33%, por lo que el acuerdo es pobre.

### SUJETOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Muestra de 26 ojos con EM.

#### NÚMERO DE FIBRAS (RNFL)

Descriptivos,

OCT	n	Media	DT	IC 95% media		Med	Min	Max	H <sub>0</sub> : Normalidad	
				Inf.	Sup.				SW	p-valor
Primus	26	84.08	12.02	79.22	88.93	81.75	65.75	108.5	0.958	0.3622
Topcon	26	85.81	14.9	79.79	91.82	89.12	45.25	108	0.94	0.1313
Cirrus	26	86.09	10.57	81.82	90.36	85.75	65.5	104	0.956	0.3128

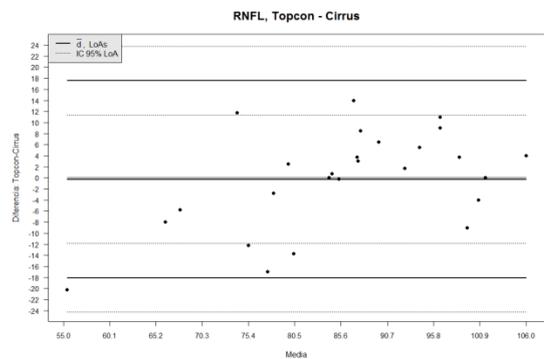
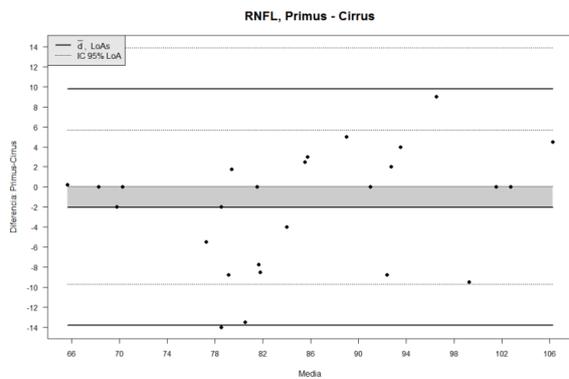
DT = Desviación Típica; Med = Mediana; Min = Mínimo; Max = Máximo; SW = Shapiro-Wilk

No se rechaza la hipótesis de normalidad en ninguna de las dos comparaciones.

Límites de acuerdo,

	N	$\bar{d}$	$S_D$	Límites de acuerdo					
				$L_{Inferior}$	IC 95% $L_{Inferior}$		$L_{Superior}$	IC 95% $L_{Superior}$	
					Inf.	Sup.		Inf.	Sup.
Primus vs Cirrus	26	-2.01	5.89	-13.79	-17.915	-9.671	9.77	5.652	13.896
Topcon vs Cirrus	26	-0.28	8.9	-18.09	-24.314	-11.857	17.53	11.299	23.756

Gráfico de Bland-Altman,



Para la comparación Primus vs Cirrus, el coeficiente de correlación lineal de Pearson entre la diferencia y la media es 0.254 (95%CI: -0.1479, 0.5839; p-valor=0.2105). En este caso, la diferencia en cuanto al parámetro RNFL entre los dos dispositivos se encuentra entre -13.79 y 9.77 unidades. En el caso de la comparación Topcon vs Cirrus, el coeficiente de correlación es 0.51 (95%CI: 0.1529, 0.7493; p-valor=0.0078), que es estadísticamente significativo, la diferencia entre las dos mediciones aumenta a medida que aumenta el valor medido. En este caso, el análisis de Bland Altman, los límites de acuerdo y la estimación del sesgo tal y como se ha planteado hasta ahora no son válidos.

Se evalúa el acuerdo entre estos dos OCT mediante **un modelo de regresión** [Bland y Altman 1999]. La idea es evaluar el sesgo utilizando una recta de regresión, la que ajusta la diferencia entre mediciones respecto la media,

Coeficiente	Estimación	Error Estándar	t-valor	p-valor
(Intercept)	-32.47	11.19	-2.902	<b>0.0078</b>
Media	0.38	0.13	2.905	<b>0.0078</b>

Para calcular los límites de acuerdo hay que estimar la desviación típica que no tiene por qué ser constante a lo largo de todo el rango de posibles valores. Para ello se consideran las diferencias absolutas entre los valores predichos por el modelo anterior y las diferencias observadas (residuos), y se modelizan estos residuos, que representan la desviación estándar de las diferencias, utilizando las medias como variable independiente. Asumiendo normalidad, y multiplicando esta recta de regresión por  $\sqrt{\frac{\pi}{2}}$ , se tiene una estimación de la desviación típica.

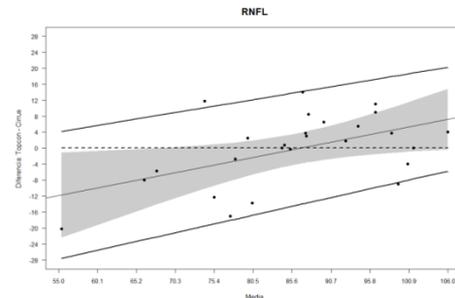
Hipótesis: Normalidad de los residuos,

	Media	IC 95% media		Med.	Asimetría		Curtosis		H <sub>0</sub> : normalidad	
		Inf.	Sup.		Coef.	p-valor	Coef.	p-valor	SW test	p-valor
Residuos	0	-3.09	3.09	0.69	-0.01	0.9797	-0.49	0.6136	0.965	0.5074

Med. = Mediana, SW = Shapiro-Wilk. Se asume la hipótesis de normalidad en los residuos.

Los límites de acuerdo se estiman para cada valor de la media observado utilizando la ecuación  $\bar{d} \pm 1.96 * S_D$ , y sustituyendo la media por la primera recta de regresión y la desviación típica por la segunda,

Linferior	Lsuperior
-51.49 + 0.431 * Media	-13.448 + 0.318 * Media



Plot de Bland-Altman,

### Sesgo entre mediciones

T-Student para muestras pareadas,

	t	gl	p-valor	Media de las diferencias	95% Intervalo de confianza para la media de las dif.	
					Inferior	Superior
Primus vs Cirrus	-1.74	25	0.0943	-2.01	-4.389	0.37
Topcon vs Cirrus	.	.	.	.	.	.

La diferencia de medias (sombreado en gris en el gráfico de Bland-Altman) no es estadísticamente significativa cuando se compara el Primus respecto del Cirrus, aunque el p-valor se queda al borde de la significación. En el caso de la comparación entre Topcon y Cirrus, observando el gráfico de Bland Altman se observa que las bandas no contienen al 0 en valores bajos, aproximadamente por debajo de 70, en estos casos la diferencia es negativa es decir que Cirrus proporciona valores mayores que Topcon.

#### Coefficiente de correlación intra-clase

	n	CCI	IC 95% CCI	
			Inf	Sup
Primus vs Cirrus	26	0.8547	0.7054	0.9318
Topcon vs Cirrus	26	0.7703	0.555	0.8895

El CCI es superior al 85% cuando se compara Primus y Cirrus, y al 77% cuando se compara el Topcon con el Cirrus, por lo tanto, el acuerdo es fuerte en las dos comparaciones.

#### ESPESOR MACULAR (EM)

Descriptivos,

OCT	n	Media	DT	IC 95% media		Med	Min	Max	H <sub>0</sub> : Normalidad	
				Inf.	Sup.				SW	p-valor
Primus	26	274.54	18.75	266.96	282.11	272.5	232.33	304.33	0.963	0.4572
Topcon	26	264.66	16.05	258.18	271.15	262.67	236.67	295	0.957	0.3296
Cirrus	26	277.03	15.81	270.65	283.42	275.66	251	306	0.958	0.3482

DT = Desviación Típica; Med = Mediana; Min = Mínimo; Max = Máximo; SW = Shapiro-Wilk

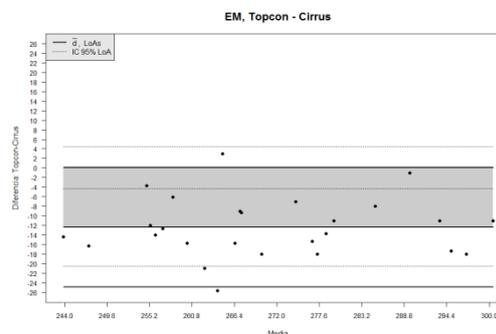
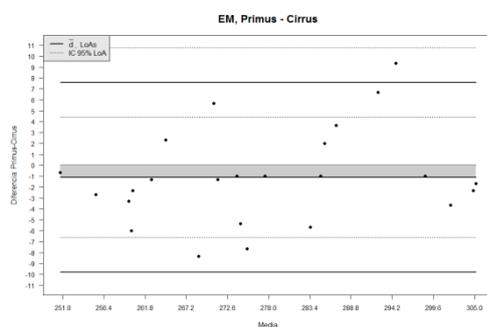
No es posible asumir la hipótesis de normalidad en la comparación Primus vs Cirrus. Existen dos diferencias muy extremas, eliminando estas observaciones puede asumirse que la variable diferencia es normal.

## Descriptivos,

OCT	n	Media	DT	IC 95% media		Med	Min	Max	H <sub>0</sub> : Normalidad	
				Inf.	Sup.				SW	p-valor
Primus	24	277.05	16.84	269.94	284.16	273.5	250.33	304.33	0.943	0.1941
Cirrus	24	278.16	15.77	271.51	284.82	277.5	251	306	0.959	0.418

DT = Desviación Típica; Med = Mediana; Min = Mínimo; Max = Máximo; SW = Shapiro-Wilk

## Gráfico de Bland-Altman,



Para la comparación Primus vs Cirrus, el coeficiente de correlación lineal de Pearson entre la diferencia y la media es 0.249 (95%CI: -0.172, 0.593; p-valor=0.2415). En el caso de la comparación Topcon vs Cirrus, el coeficiente es 0.039 (95%CI: -0.354, 0.42; p-valor=0.8494). En el primer caso, la diferencia en cuanto al parámetro EM entre los dos dispositivos se encuentra entre -9.81 y 7.58 unidades. En la segunda comparación entre -24.9 y 0.16.

## Sesgo entre mediciones

T-Student para muestras pareadas,

	t	gl	p-valor	Media de las diferencias	95% Intervalo de confianza para la media de las dif.	
					Inferior	Superior
Primus vs Cirrus	-1.25	23	0.2234	-1.11	-2.946	0.725
Topcon vs Cirrus	-10.07	25	<b>&lt;0.0001</b>	-12.37	-14.901	-9.84

La diferencia de medias (sombreado en gris en el gráfico de Bland-Altman) es estadísticamente significativa en la comparación Topcon vs Cirrus. De manera sistemática, la diferencia es negativa, es decir que la medición hecha por Topcon es sistemáticamente menor que la hecha por Cirrus, de media 12.37 unidades.

**Coefficiente de correlación intra-clase**

	n	CCI	IC 95% CCI	
			Inf	Sup
Primus vs Cirrus	24	0.9637	0.9189	0.984
Topcon vs Cirrus	26	0.6729	0.3974	0.8381

El CCI es superior al 96% cuando se compara Primus y Cirrus, por lo tanto el acuerdo es muy fuerte entre los dos OCT. En cambio, para la comparación entre Topcon y Cirrus, el CCI es aproximadamente del 67%, por lo que el acuerdo sólo es moderado.

**Comparación de la RNFL entre sujetos normales y pacientes de EM:**

RNFL SUJETOS NORMALES: 94,02 (+/-8,68)

RNFL PACIENTES EM: 85,32 (+/- 12,49)

P: 0,01

**Comparación del EMAC entre sujetos normales y pacientes de EM:**

EMAC SUJETOS NORMALES: 280,99 (+/-19,27)

EMAC PACIENTES EM: 272,03 (+/-16,87)

P: 0,05

**Discusión.**

Como se ha mencionado, el trabajo que se presenta está inacabado y se espera terminarlo en los próximos meses, determinando no solo la concordancia de las medidas de dos equipos, sino la capacidad de estimar la presencia de brotes de NO, como aparece en la literatura.

En cualquier caso, parece evidente por los datos aquí presentados, que los dos sistemas de una misma casa comercial obtienen unos resultados muy concordantes, frente a otro OCT de otra empresa. En el análisis del RNFL los valores del Topcon aparecen sobre-estimados en sujetos

normales. Respecto a la comparativa de los valores medios en sujetos con EM frente a los sujetos normales, los valores medios aparecen significativamente menores, corroborando así lo ya descrito en la literatura.<sup>12-17</sup>

En los sujetos normales, no hay diferencia estadísticamente significativa en las mediciones de la RNFL entre el OCT Primus 200 con el Cirrus 500. Por el contrario de manera sistemática Topcon proporciona valores mayores que Cirrus. En los sujetos normales, existe acuerdo fuerte entre el OCT Primus 200 y Cirrus 500 en la medición de la RNFL, entre el OCT Topcon 3 D 2000 y el Cirrus 500 el acuerdo es moderado.

La diferencia en la medición del EMAC es estadísticamente significativa en las dos comparaciones. El acuerdo entre el OCT Primus 200 y el Cirrus 500 para la medición del EMAC en sujetos normales es fuerte, el acuerdo entre el Topcon y el Cirrus, por el contrario, es bajo.

En el grupo de sujetos con EM, en la medición de la RNFL, Cirrus proporciona valores mayores que Topcon, a pesar de esto, en la medición de la RNFL en sujetos con EM, el acuerdo es fuerte, tanto entre el OCT Primus con el Cirrus, como el Topcon con el Cirrus.

La diferencia en la medición del EMAC no es estadísticamente significativa entre el OCT Primus y el Cirrus, mientras que en la comparación Topcon vs Cirrus, de manera sistemática, la diferencia es negativa, es decir que la medición hecha por Topcon es sistemáticamente menor que la hecha por Cirrus. Cuando se compara Primus y Cirrus en la medición del EMAC el acuerdo es muy fuerte entre los dos OCT. En cambio, para la comparación entre Topcon y Cirrus, el acuerdo solo es moderado.

El estudio comparativo del EMAC vuelve a mostrar que los valores obtenidos en pacientes con EM, sin que se hayan clasificado en función de la existencia de signos de NO, son significativamente menores que los obtenidos en sujetos normales.

Un aspecto muy relevante es que no existen trabajos que aborden la significación clínica de los descensos tanto en el RNFL como en el EMAC. O dicho de otra manera, no hay un valor de descenso por debajo del cual, se haya encontrado una correlación con el daño funcional ya sea con la agudeza visual o mejor aun con la existencia de defectos campimétricos. Es decir, que aunque se hayan encontrado diferencias significativas desde un punto de vista estadístico, es posible que no todas reflejen una significación clínica.

En la continuación de este estudio se espera poder incorporar el número suficiente de pacientes con EM como para subdividirlos en cuatro grupos: EM sin historia clínica de NO ni

signos de ella, EM sin historia clínica de NO pero con signos evidentes, EM con historia de NO pero sin signos de ella y EM con historia de NO y también signos evidentes de la misma, para poder aportar datos sobre la capacidad de la OCT de detectar lesiones, incluso subclínicas, y sobre cuál de los dos parámetros parece más fiable, el RNFL o el EMAC.

En cualquier caso y aunque este trabajo esté incompleto, es el primero de estas características y permite establecer la importancia de tener en cuenta los equipos de OCT, lo que será clave en el desarrollo de estudios multicéntricos.

## **8. CONCLUSIONES**

- 1) El OCT PRIMUS 200 presenta un fuerte acuerdo frente al Cirrus 500 desde el punto de vista estadístico para la medición de la RNFL y el EMAC en sujetos normales y diagnosticados de EM.
- 2) EL OCT Topcon 3 D 2000 presenta poco acuerdo frente al Cirrus 500, además de realizar mediciones sistemáticamente menores, tanto para la RNFL como el EMAC, en ambos grupos de estudio.
- 3) La diferencia de valores obtenidos para RNFL y EMAC es estadísticamente significativa entre sujetos normales y pacientes de EM.

## **9. RECOMENDACIONES**

- 1) Cuando se realicen estudios multicéntricos en pacientes con EM, debe tomarse en cuenta las diferencias existentes entre los diferentes dispositivos para realizar las mediciones, utilizando la misma tecnología en los diferentes centros o tomando en cuenta las diferencias que hay entre ellas cuando se interpreten los datos.
- 2) Debido a que se observa que desde el punto de vista estadístico puede haber diferencias en las mediciones, y aun así permanecer el acuerdo, es necesario establecer cuál diferencia en micras es relevante desde el punto de vista clínico, y no sólo estadístico, al decidir si existe acuerdo entre diferentes dispositivos. Así mismo, qué nivel de disminución en las mediciones de RNFL y EMAC tiene relevancia clínica en el diagnóstico de neuritis óptica subclínica por ejemplo.
- 3) Realizar estudios prospectivos, con muestras mayores, para correlacionar la disminución del grosor de la RNFL y del EMAC con la progresión de la EM según la escala EDSS.
- 4) Incluir la OCT en los estudios de seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento para las formas progresivas de la EM.

## REFERENCIAS

1. Lublin F, Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*. 1996; 46: 907-11.
2. Polman C, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revision to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011; 69:292-302.
3. Izquierdo, G. Ruiz Peña, J. Evaluación clínica de la Esclerosis Múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev. Neurol*. 2003; 36: 145-52.
4. Murray, T. Diagnosis and Treatment of Multiple Esclerosis. *BMJ*. 2006; 332: 525-7.
5. Simon J. Update on multiple sclerosis. *Radiol Clin North Am*. 2006; 44: 79-100.
6. Savino P, Carmona O, Arbizu T, Arruga J, Sánchez B, Vidaller A, García O. Neuritis ópticas. En: Arruga J. *Neuropatías ópticas: Diagnóstico y tratamiento*. LXXVIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Madrid, Mac Line 2002; 78: 176-206.
7. Martin T, Corbett J. Trastornos del nervio óptico. *Neurooftalmología. Los requisitos en oftalmología*. Harcourt, Madrid, 2001; 1: 68-72.
8. Beck R. The Optic Neuritis Treatment Trial: three year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 136-7.
9. Beck R, Cleary P, Trobe J, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764-9.
10. Jacobs L, Beck R, Simon J, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
11. García C, Lugo F, León M, Ligeró S, Ruiz J, Montero J. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), funcionamiento y utilidad. *Gac Opt*. 2009; 6: 14-18.
12. Gordon L, Calabresi P. Optical Coherence Tomography: a quantitative tool to measure neurodegeneration. *J Neuroimmunol*. 2017; 304: 93-96.
13. Grazioli, E. Zivadinov, R, Weinstock-Guttman B, Linkoff N, Baier, M, Wong, JR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurology Sci*. 2008; 268: 12-17.

14. Young, KL, Brandt, AU, Petzold A, Reitz, LY, Lintze, F, Paul, F, et al. Loss of retinal fiber layer axons indicates white but not gray-matter damage in early multiple sclerosis. *Euro J Neurology*. 2013; 20: 803-11.
15. Rebolleda G, Diez L, Casado A, Sánchez A, de Dompablo E, González J, Muñoz F. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol*. 2015; 29: 9-25.
16. El ayoubi N, Ghassan S, Said M, Allam J, Darwish H, Khoury S. Retinal measures correlate with cognitive and physical disability in early multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016; 263: 2287-95.
17. Martínez-Lapiscina E, Arnow S, Wilson J, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 574-84.
18. Leurs C, Podlesdny P, Trullas R, Balk L, Steenwijk Martinjk, Malekzadeh Arjan, Piehl F, Uitdehaag B, Killestein J, Van Hoorsen J, Teunissen G. Cerebrospinal fluid mtDNA concentration is elevated in multiple sclerosis disease and responds to treatment. *MSJ*. 2017; 1:1-9.
19. Eftekharian M, Azimi T, Ghafouri-Fard S, Sayad A, Omrani D, Sarrafzadeh S, Abbasalipourkabir R, Mazdeh M, Taheri M. Phospholipase D1 expression analysis in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2017; 2: 1072-77.
20. Prieto J, Dios E, Gutierrez J, Mayo A, Calonge M, Herreras J. Pars Planitis: epidemiology, Treatment and association with multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2001; 9: 93-10



HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO  
Avda. Ramón y Cajal, 3  
Telf. 983 42 00 00  
47003 - VALLADOLID

ANEXOS



**CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO**

**Don Francisco Javier Vadillo Olmo,**  
Director Gerente del  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
PI 17-753	VALIDACIÓN DEL OCT PRIMUS 200 FRENTE AL OCT TOPCON 3 D 2000 PARA EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	I.P.: LISANDRO CORDERO EQUIPO: JOSE CARLOS PASTOR, NIEVES TÉLLEZ, GLORIA GONZÁLEZ, MARTA PARA OFTALMOLOGÍA RECIBIDO: 18-05-2017

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIC Área Valladolid Este en su sesión del 15-06-2017.

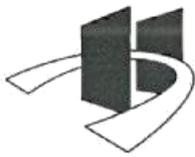
Se Informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 15 de junio de 2017

EL DIRECTOR GERENTE

D. Francisco Javier Vadillo Olmo





**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)**

Valladolid a 15 de junio de 2017

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 15 de junio de 2017, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 17-753	VALIDACION DEL OCT PRIMUS 200 FRENTE AL OCT TOPCON 3 D 2000 PARA EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	I.P.: LISANDRO CORDERO EQUIPO: JOSE CARLOS PASTOR, NIEVES TÉLLEZ, GLORIA GONZÁLEZ, MARTA PARA OFTALMOLOGÍA RECIBIDO: 18-05-2017
-----------	--	--

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



F. Javier Álvarez  
Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIC Área de Salud Valladolid Este –  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,  
47005 Valladolid  
alvarez@med.uva.es,  
jalvarezgo@saludcastillayleon.es  
tel.: 983 423077



## AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

D./Dña. José Carlos Pastor Jimeno.

en calidad de Tutor/a del alumno/a

D. /Dña. José Carlos Lisandro Cordero Ramos.

del Máster en: Neurooftalmología.

Curso académico: 2016-2017.

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado

“VALIDACIÓN DEL OCT PRIMUS 200 FRENTE AL OCT CIRRUS 500 PARA EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.”

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de 26 de julio de 2017.

(indicar julio o septiembre)

En Valladolid a 12 de julio de 2017

Vº Bº

Fdo.: Dr. Pastor Jimeno

El/La Tutor/a



Registro:

**SOLICITUD DE DEFENSA Y EVALUACIÓN DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER**  
**Reglamento sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster, aprobado en Consejo de Gobierno de 12 de Junio de 2008. Modificado en Comisión Permanente de 20 de enero de 2012 (BOCyL 20 de febrero de 2012)**

**DATOS DEL ALUMNO:**

D./D <sup>a</sup> . : José Carlos Lisandro Cordero Ramos
DNI: 224477374
MÁSTER: Subespecialidades oftalmológicas
CENTRO: IOBA

Solicita la presentación y evaluación del Trabajo Fin de Máster, una vez superados todos los créditos necesarios para la obtención del título de Máster, salvo los correspondientes al propio trabajo.

**DATOS DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER:**

TÍTULO: VALIDACIÓN DEL OCT PRIMUS 200 FRENTE AL OCT CIRRUS 500 PARA EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	
Tutor/a: D./D <sup>a</sup> . Prof. José Carlos Pastor Jimeno.	DNI: 15771327-C
Si el Comité del Título ha autorizado la cotutela(*):	
Tutor/a 2: D./D <sup>a</sup> .	DNI:

**DOCUMENTACIÓN QUE SE ADJUNTA:**

<input checked="" type="checkbox"/> Memoria del Trabajo Fin de Máster en formato electrónico.
<input type="checkbox"/> Otro material relevante realizado en el marco del Trabajo Fin de Máster.
<input type="checkbox"/> Informe/s del tutor/es.

En Valladolid , a 12 de julio de 2017

Firma del alumno/a

Vº Bº Tutor/a

Sr. Coordinador de Título del Máster en 36

(\* ) En caso de cotutela, incorporar la firma del tutor/a 2.



