



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

**OCT COMO MÉTODO PREDICTIVO DE LA
EVOLUCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

DAVID GÓMEZ MARÍN



OCT COMO MÉTODO PREDICTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Trabajo Fin de Grado. Revisión bibliográfica

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Óptica y Optometría

Autor: David Gómez Marín

Tutora: María Concepción de Hita Cantalejo

DE HITA
CANTALEJO
MARIA
CONCEPCION -
08823138Q

Firmado digitalmente
por DE HITA
CANTALEJO MARIA
CONCEPCION -
08823138Q
Fecha: 2022.06.17
12:04:00 +02'00'

Departamento: Física de la Materia Condensada

Sevilla, Junio de 2022

1. RESUMEN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, crónica y progresiva del Sistema Nervioso Central (SNC) que afecta principalmente a adultos jóvenes (entre 20 y 40 años). La desmielinización provoca la destrucción de la mielina que envuelve a los axones de las neuronas, dando pie a la aparición de lesiones en la sustancia blanca. La EM puede mostrar una gran variedad de síntomas y signos en la mayoría de los sistemas del cuerpo. En el sistema visual, los síntomas y signos más comunes son: visión borrosa, diplopía o visión doble, neuritis óptica (NO), uveítis, lesión de las vías nerviosas retroquiasmáticas, oftalmoplejía internuclear (INO), trastornos oculares asintomáticos, lesión de los nervios oculomotores y trastornos de la fijación.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva y reproducible que proporciona imágenes *in vivo*, de alta resolución, de los tejidos biológicos oculares. Así, proporciona datos sobre alteraciones vítreo-retinianas, valores de espesor y volumen de las capas retinianas, volumen macular y analiza la cabeza del nervio óptico.

Esta revisión bibliográfica tiene el objetivo de comprobar si las imágenes de OCT pueden predecir la evolución en el tiempo de la EM, así como verificar que dicha técnica es eficaz para valorar la efectividad del tratamiento de la enfermedad y si puede pronosticar la disfunción visual y el deterioro cognitivo consecuencia de la progresión de la EM.

Los artículos revisados demuestran que la OCT es una técnica capaz de predecir la evolución de la enfermedad, el deterioro cognitivo y la pérdida visual con el paso del tiempo. Además, es un método efectivo y sencillo de monitorizar la neuroprotección del tratamiento de la EM. Asimismo, la viabilidad de esta técnica está respaldada por el resto de pruebas paraclínicas.

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	3
2.1. Esclerosis Múltiple (EM)	3
2.1.1. Definición	3
2.1.2. Etiología	4
2.1.3. Diagnóstico y evolución	4
2.1.4. Evaluación clínica	6
2.1.5. Clasificación clínica	7
2.1.6. Síntomas y signos generales	9
2.1.7. Síntomas y signos oculares	10
2.1.7.1. Enfermedades inflamatorias oculares	11
2.1.7.2. Alteraciones del sistema oculomotor	12
2.1.8. Tratamiento	15
2.2. Tomografía de coherencia óptica (OCT)	16
2.2.1. Definición	16
2.2.2. Historia	17
2.2.3. Tipos	17
2.2.4. Funcionamiento	18
2.2.5. Interpretación	18
3. Objetivos	21
4. Metodología	21
5. Resultados y discusión	22
5.1. OCT para predecir la evolución de la EM	23
5.2. OCT para predecir la conversión de un SCA a EM	27
5.3. OCT para predecir la evolución del tratamiento en pacientes con EM	28
5.4. OCT para predecir la evolución de la función visual en pacientes con EM	29
5.5. OCT para predecir el deterioro cognitivo en pacientes con EM	30
5.6. Validación de la OCT como método predictivo de la EM	30
6. Conclusión	32
7. Bibliografía	33

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Esclerosis Múltiple (EM)

2.1.1. Definición

Para que las órdenes neurológicas impuestas por el Sistema Nervioso Central (SNC) se cumplan correctamente, la información, en forma de impulsos nerviosos, debe transportarse de manera rápida y eficiente. Este atributo se cumple gracias a que las fibras nerviosas del SNC (neuronas y axones) están envueltas por una vaina multilamelar llamada mielina. La mielina está compuesta mayoritariamente por lípidos (70%) y proteínas (30%) y, a su vez, envuelve y protege a dichas fibras nerviosas (Baumann and Pham-Dinh, 2001; Ransom, 2017; Stadelmann et al., 2019; Tarlinton et al., 2020).

La mielina puede verse alterada por varios tipos de enfermedades, que pueden producirse por destrucción de la vaina de mielina normalmente formada (enfermedades desmielinizantes), por defectos metabólicos que llevan a la destrucción de una vaina de mielina formada anormalmente, o bien por una falla en la formación de la mielina (Fernández Pardal and Micheli, 2010).

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante, inflamatoria, crónica y autoinmune del SNC más frecuente (Fernández Pardal and Micheli, 2010; Klineova and Lublin, 2018). Se estima que aproximadamente 2,8 millones de personas en el mundo padecen EM (Walton et al., 2020) y afecta principalmente a pacientes de entre 20 y 40 años, siendo una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes (Klineova and Lublin, 2018). Su prevalencia varía en función de la latitud, y es mayor en países más alejados del ecuador (Cárdenas-Robledo et al., 2020); además, la incidencia es de dos a tres veces mayor en mujeres y en individuos de raza blanca (Fernández Pardal and Micheli, 2010). Desde el punto de vista clínico, la EM se caracteriza por la aparición de lesiones focales múltiples o áreas de desmielinización (causadas por la aparición de infiltrado inflamatorio) (Delgado-Cabrera et al., 2021) que afectan predominantemente a la sustancia blanca del cerebro, médula espinal y nervios ópticos, quedando una cicatriz denominada lesión, placa o esclerosis (Garg and Smith, 2015). Las lesiones están asociadas a un grado variable de neurodegeneración (Cárdenas-Robledo et al., 2020) y en ellas tiene lugar una pérdida de vainas de mielina (desmielinización), junto a un grado versátil de inflamación y pérdida axonal (Garg and Smith, 2015).

2.1.2. Etiología

La etiología de la EM aún está por determinar, sin embargo, se postula que puede ser causada por una desregularización inmunitaria desencadenada por factores genéticos (sin ser una enfermedad hereditaria) y ambientales (Garg and Smith, 2015).

Al mismo tiempo, existe la hipótesis de una etiología viral, cada vez con un mayor número de evidencias científicas. Sin embargo, a día de hoy, no se ha aislado ningún agente viral de la totalidad de los pacientes que padecen EM. Es por ello que, si en realidad ocurre una infección viral del SNC, algún otro factor secundario debería desencadenar la enfermedad. Existe un consenso generalizado acerca de que este mecanismo secundario se halle representado por una reacción autoinmunitaria que ataca a alguno de los componentes proteicos de la mielina, produciendo la ya mencionada desmielinización (Fernández Pardal and Micheli, 2010).

Por otro lado, la deficiencia de vitamina D y el tabaquismo han sido fuertemente relacionados con el riesgo de padecer EM (Garg and Smith, 2015).

2.1.3. Diagnóstico y evolución

El diagnóstico de la EM está enfocado al juicio clínico (Hunter, 2016) y se basa en la aplicación de los criterios de McDonald. Estos criterios ayudan a dar un diagnóstico más temprano de la enfermedad, con un alto grado de especificidad y sensibilidad (Polman et al., 2011).

A grandes rasgos, los criterios de McDonald incluyen la demostración de síntomas y signos atribuibles a lesiones en la sustancia blanca diseminados en el tiempo y en el espacio (la diseminación en el tiempo significa que debe haber, al menos, dos episodios de actividad de la enfermedad inflamatoria separados por un mes; por otro lado, la diseminación en el espacio requiere la demostración de que el proceso de la enfermedad involucra, al menos, dos áreas neuroanatómicas distantes, dentro del SNC). A su vez, debe llevarse a cabo la exclusión de diagnósticos alternativos (Hunter, 2016).

Además del juicio clínico, existen estudios paraclínicos para certificar el diagnóstico, como son la resonancia magnética, el análisis de líquido cefalorraquídeo, los potenciales evocados y más recientemente, las imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) (Moreno et al., 2012).

De forma general, estas pruebas pueden usarse para diagnosticar la enfermedad, para seguir su evolución, o para ambos procesos.

Diagnóstico

- Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)

La presencia de niveles elevados de proteínas, bandas oligoclonales y/o inmunoglobulina G (IgG) en el LCR corresponde con una respuesta inmunitaria anormal en el SNC (Garg and Smith, 2015).

Diagnóstico y evolución

- Resonancia magnética (RM)

Las imágenes de RM son capaces de detectar lesiones desmielinizantes provocadas por la EM, pudiendo estimar la carga de la lesión, la actividad de la enfermedad y medir la atrofia cerebral (Hunter, 2016). Usando esta técnica de forma seriada, puede mostrarse la aparición de nuevas lesiones con el tiempo, controlando la evolución de la enfermedad (Compston and Coles, 2008).

- Potenciales evocados (PE)

Los PE sirven para valorar si existe una afectación en las vías sensoriales del SNC, es decir, una merma en los tiempos de conducción central de los impulsos nerviosos (Hunter, 2016). Una latencia prolongada en esta prueba refleja el efecto específico de la desmielinización en la conducción saltatoria (Compston and Coles, 2008). Los PE más usados en el diagnóstico de la EM son los visuales, auditivos y los somatosensoriales (Hunter, 2016). Al realizar exámenes separados en el tiempo, es posible valorar la progresión de la EM.

- Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Recientemente ha surgido la OCT como un método alternativo más rápido para el diagnóstico y el seguimiento de la evolución de la EM. Esta técnica se basa en la evaluación del daño axonal y neuronal de la neurorretina, ya que capta imágenes que permiten la medición del grosor de las capas retinianas, las cuales se ven afectadas como consecuencia de la EM (Montolío et al., 2021).

2.1.4. Evaluación clínica

La EM es una enfermedad con una gran variedad de síntomas neurológicos, lo cual hace difícil su valoración integral, siendo inexacta en ocasiones, aunque absolutamente necesaria para poder comparar la evolución de los pacientes de forma objetiva y para realizar valoraciones clínicas del efecto del tratamiento. Las escalas disponibles miden aspectos distintos del deterioro neurológico producido por la enfermedad. De estas, la más usada es la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) (Figura 1) (Kurtzke, 1983), la cual fue desarrollada por Kurtzke en 1983 y cuantifica la afección de 8 sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensibilidad, intestino y vejiga, visual, mental y otros), presentando como principal inconveniente que se condiciona mucho por la capacidad de deambular, que a su vez condiciona también las puntuaciones (Moreno et al., 2012).

Esta escala cuantitativa se representa con unos valores de entre 0 y 10, con puntuaciones de 0,5 en 0,5. El 0 se corresponde con el paciente totalmente asintomático, y el 10 con el fallecimiento por EM (Moreno et al., 2012).



Figura 1. Escala EDSS para la evaluación clínica de la EM (Moreno et al., 2012).

En lo correspondiente al sistema visual, se incluyen 7 grados (Kurtzke, 1983):

- Grado 0: normal.
- Grado 1: escotoma con agudeza visual (AV) corregida superior a 20/30.
- Grado 2: el ojo peor con escotoma presenta una AV corregida de entre 20/30 y 20/59.

- Grado 3: el peor ojo con gran escotoma o disminución moderada de los campos tiene una mejor AV corregida de entre 20/60 y 20/99.
- Grado 4: el peor ojo con marcada disminución de los campos tiene una mejor AV corregida de entre 20/100 y 20/200; grado 3 asociado a una mejor AV del mejor ojo de 20/60 o menos.
- Grado 5: el peor ojo tiene una AV corregida inferior a 20/200; grado 4 asociado a una mejor AV del mejor ojo de 20/60 o menos.
- Grado 6: grado 5 asociado a una mejor AV del mejor ojo de 20/60 o inferior.

2.1.5. Clasificación clínica

La EM se puede clasificar en varios subtipos atendiendo a su curso clínico (*Figura 2*):

- Síndrome radiológicamente aislado (SRA)
Identifica a los pacientes con anomalías encontradas incidentalmente en la RM, altamente sugestivas de desmielinización, en ausencia de síntomas o signos clínicos. Actualmente, el SRA no se reconoce como un curso formal de la EM; sin embargo, el 35% de los casos evoluciona a EM en un periodo medio de 5 años (Klineova and Lublin, 2018).
- Síndrome clínicamente aislado (SCA)
El SCA describe un primer evento clínico altamente sugestivo de enfermedad desmielinizante del SNC que puede aparecer en la EM (como puede ser la neuritis óptica, la mielitis transversa o síndromes del tronco encefálico) y que en el 85% de los casos evoluciona a EM remitente-recurrente (Klineova and Lublin, 2018).
- EM remitente-recurrente (EMRR)
Es el fenotipo más común de EM, presentándose en el 85% de los pacientes (Klineova and Lublin, 2018). Se caracteriza por cuadros agudos de síntomas y signos neurológicos o recaídas (con recuperación total, parcial o déficit residual), separados por periodos de estabilidad clínica, en los que la enfermedad no progresa (Hunter, 2016).

- EM secundaria progresiva (EMSP)
Este tipo aparece en el 90% de los pacientes con EMRR después de 25 años desde el inicio de la enfermedad. Durante su curso tiene lugar una progresión de la enfermedad, con o sin remisiones, que conlleva a un empeoramiento gradual de los síntomas neurológicos (Klineova and Lublin, 2018).
- EM primaria progresiva (EMPP)
Es menos frecuente, afectando al 15% de los pacientes y se caracteriza por una progresión constante de la enfermedad desde el inicio (Hunter S). No hay episodios de recidiva ni periodos de recaída, sólo fases de estabilidad ocasionales y mejorías pasajeras (Klineova and Lublin, 2018).
- EM progresiva-recurrente (EMPR)
Es una forma atípica de presentación y es considerada un subtipo de EMPP. Ésta es una enfermedad progresiva desde el inicio con claras recaídas agudas, con o sin recuperación completa. Los periodos entre recaídas se caracterizan por una progresión continua de la enfermedad (Hunter, 2016).

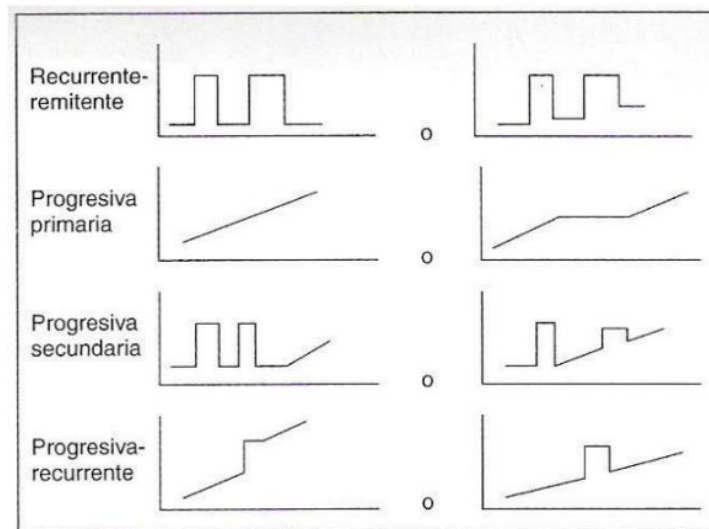


Figura 2. Esquemas de la progresión de la EM
(Asociación Salmantina De Esclerosis Múltiple, 2018).

2.1.6. Síntomas y signos generales

Los síntomas y signos de la EM aparecen durante los episodios de recaída de la enfermedad, debido a la interrupción de los tractos mielinizados del SNC (Hunter, 2016) a causa de los brotes de déficit neurológicos que tienen lugar (Cárdenas-Robledo et al., 2020). Los síntomas y signos se desarrollan a lo largo de varios días, volviéndose máximos tras una o dos semanas, para finalmente disminuir y resolverse en el transcurso de semanas o meses (Moreno et al., 2012). Esta disminución se debe a que tiene lugar una remielinización de la zona del SNC afectada (Klineova and Lublin, 2018). A pesar de esto, pueden persistir síntomas residuales de manera indefinida (Moreno et al., 2012).

La EM es una enfermedad impredecible y variable en sus manifestaciones clínicas, por lo que éstas varían entre pacientes (Felipe and Morcuende, 2012) y dependen del lugar de afectación neurológica (Hunter, 2016). Sin embargo, son particularmente característicos de la EM el síntoma de Lhermitte (sensación eléctrica que recorre la columna o las extremidades al flexionar el cuello) y el fenómeno de Uhthoff (empeoramiento transitorio de los síntomas y signos cuando aumenta la temperatura corporal, especialmente después de realizar ejercicio o tras un baño caliente) (Compston and Coles, 2008).

De manera general, los síntomas y signos con los que debuta la EM se muestran en la *Tabla 1* (Felipe and Morcuende, 2012; Moreno et al., 2012; Muñoz Ortiz et al., 2019):

Alteraciones iniciales de la EM	Manifestaciones clínicas	Probabilidad
Alteraciones sensitivas	Hormigueo, entumecimiento y picazón, sensibilidad al calor	45%
Alteraciones motoras	Pérdida de equilibrio, espasmos musculares, ataxia, vértigos y mareos, pérdida de fuerza en brazos o piernas, debilidad, espasticidad	45%
Alteraciones visuales	Visión borrosa, diplopía, pérdida de visión, neuritis óptica (síntoma inicial en el 25% de los casos), nistagmo	20%

Tabla 1. Alteraciones iniciales de la EM.

Además, durante el transcurso de la enfermedad pueden aparecer nuevos síntomas y signos, como los mostrados en la *Tabla 2* (Camargo Rojas et al., 2018; Felipe and Morcuende, 2012; Moreno et al., 2012):

Alteraciones durante el transcurso de la EM	Manifestaciones clínicas	Probabilidad
Alteraciones de la vejiga e intestinales	Incontinencia urinaria o fecal	80%-96%
Alteraciones sexuales	Impotencia sexual	60%
Alteraciones del habla y la deglución	Disartria, problemas para masticar y deglutir	10%
Alteraciones cognitivas	Problemas de memoria a corto plazo, trastornos de la concentración, depresión, trastornos del sueño, alteración del carácter	24%-67%
Otras alteraciones	Fatiga, cefalea	80% y 53% respectivamente

Tabla 2. Alteraciones durante el transcurso de la EM.

2.1.7. Síntomas y signos oculares

La afectación ocular es la forma de presentación inicial en el 20% de los casos de EM (Muñoz Ortiz et al., 2019) y es referida por el 70%-100% de los pacientes durante el transcurso de la misma (Álvarez Cermeño et al., 2013).

La patología neurooftalmológica se origina por afectación de cualquiera de las áreas oculares y neurológicas que están involucradas en la función visual (Álvarez Cermeño et al., 2013) (principalmente retina, nervio óptico, quiasma óptico, vías postquiasmáticas y córtex visual), produciendo una amplia gama de anomalías (Chen and Gordon, 2005). Su diagnóstico se basa en una anamnesis y exploración, tanto visual como neurológica, correctas; para ello, se debe examinar la agudeza visual, el fondo de ojo, la motilidad ocular extrínseca, la visión cromática, el campo visual y la función pupilar (Álvarez Cermeño et al., 2013).

Los principales síntomas oculares que padecen los pacientes con EM son visión borrosa, visión doble o diplopía y pérdida de visión, y son ocasionados, principalmente, por enfermedades inflamatorias y por alteraciones del sistema oculomotor.

2.1.7.1. Enfermedades inflamatorias oculares

Neuritis óptica (NO)

La NO es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del nervio óptico (Álvarez Cermeño et al., 2013) fuertemente relacionada con la EM. Ésta es su manifestación clínica inicial en el 25% de los pacientes y llega a desarrollarse durante su curso en hasta el 50%-85% de los casos (Chen and Gordon, 2005).

Típicamente, la NO consta de una disminución unilateral de la AV, que empeora durante los primeros días y que se estabiliza alrededor de la segunda semana de evolución. La gravedad de la pérdida de visión puede variar desde defectos leves del campo visual con una AV central prácticamente normal, hasta la ausencia de percepción de luz (Chen and Gordon, 2005). Tras un año desde la aparición de la NO, tiene lugar una mejoría de la AV en el 90% de los casos (Álvarez Cermeño et al., 2013).

Además de la disminución de AV, la NO puede ir acompañada de discromatopsia o alteración en la percepción de los colores, dolor periocular, percepción alterada del movimiento y de la profundidad, disminución de la sensibilidad al contraste, defecto del reflejo pupilar aferente a la luz y alteraciones del campo visual (Álvarez Cermeño et al., 2013):

Se pueden distinguir cuatro subtipos de NO. Éstos son: neuritis retrobulbar (inflamación del nervio óptico por detrás del globo ocular), papilitis (inflamación del disco óptico), perineuritis (inflamación de la vaina del nervio óptico, sin afectar al nervio) y neurorretinitis (edema del nervio óptico asociado a edema malar). De estos, la neuritis retrobulbar y la papilitis son los que se asocian en mayor proporción a la EM (Álvarez Cermeño et al., 2013).

Uveítis

La uveítis consiste en la inflamación de la capa intermedia del globo ocular, la úvea, afectando a cuerpos ciliares, iris y/o coroides, o a las estructuras adyacentes, como cuerpo vítreo, esclera, retina y/o nervio óptico (Álvarez Cermeño et al., 2013).

Es una manifestación poco frecuente de la EM, con una incidencia aproximada del 1%, siendo hasta 17 veces mayor que en la población sana (Álvarez Cermeño et al., 2013). La gran mayoría de los casos de uveítis en pacientes con EM son bilaterales (94% de los individuos afectados) (Chen and Gordon, 2005) y su presentación no muestra correlación con la fase o gravedad de la EM (Álvarez Cermeño et al., 2013).

Desde un punto de vista anatómico, la uveítis puede clasificarse en: uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior y panuveítis (Álvarez Cermeño et al., 2013); siendo la uveítis intermedia y la panuveítis las más frecuentes en pacientes con EM (Chen and Gordon, 2005).

El pronóstico visual de la uveítis suele ser favorable, siendo necesario el tratamiento con corticoides, midriáticos, inmunosupresores o cirugía (Álvarez Cermeño et al., 2013).

Lesión de las vías nerviosas retroquiasmáticas

Las radiaciones ópticas son las principales vías visuales retroquiasmáticas afectadas por la EM, produciendo déficits campimétricos homónimos (entre el 1% y el 9% de los casos) y déficits campimétricos bitemporales (5% de los casos). Estas anomalías visuales no siempre son sintomáticas y todas ellas presentan una evolución favorable (Álvarez Cermeño et al., 2013).

2.1.7.2. Alteraciones del sistema oculomotor

Oftalmoplejía internuclear (INO)

Es la manifestación ocular motora más frecuente y específica consecuencia de la EM (Nerrant and Tilikete, 2017), estando presente en el 30% de los pacientes con EM (Muñoz Ortiz et al., 2019), aunque se estima que está presente en un mayor porcentaje de pacientes, debido a su dificultad diagnóstica (Álvarez Cermeño et al., 2013).

La INO se debe a la afectación de las neuronas internucleares que, a través del fascículo longitudinal medial del tronco encefálico, conectan el núcleo del VI par craneal (abducens o

motor ocular externo) con el subnúcleo del III par craneal contralateral (oculomotor o motor ocular común) (Álvarez Cermeño et al., 2013).

El cuadro clínico se caracteriza por una mirada lateral no conjugada, consecuencia de un déficit en la aducción del ojo ipsilateral y un nistagmo en abducción del ojo contralateral, con conservación de la aducción en los movimientos de convergencia (Álvarez Cermeño et al., 2013).

En pacientes con EM, la INO es frecuentemente bilateral (Nerrant and Tilikete, 2017) y los pacientes acusan diplopía, oscilopsia, visión borrosa, pérdida de estereopsis y fatiga en la lectura (Chen and Gordon, 2005).

Con menor frecuencia, se pueden observar en pacientes con EM cuadros clínicos más complicados derivados de la INO, como el síndrome del uno y medio y el síndrome de WEBINO (Álvarez Cermeño et al., 2013).

- Síndrome del uno y medio: se caracteriza por la parálisis de los movimientos horizontales (aducción y abducción) en uno de los ojos y parálisis de la aducción en el ojo contralateral, conservando la convergencia (Álvarez Cermeño et al., 2013).
- Síndrome de WEBINO (wall eyed bilateral internuclear opthalmoplegia): caracterizado por una exotropía bilateral en posición primaria de la mirada y una INO bilateral, afectando a la convergencia (Álvarez Cermeño et al., 2013).

Trastornos oculomotores asintomáticos

El seguimiento suave se ve afectado de forma crónica y silenciosa en el 30% de los pacientes con EM. Además, la enfermedad provoca una inhibición asintomática del reflejo vestíbulo-ocular en el 75% de los afectados. La alteración del seguimiento suave puede deberse a lesiones cerebelosas, del tronco encefálico y hemiesféricas, mientras que la falta de inhibición del reflejo vestíbulo-ocular parece ser más específica de la afectación cerebelosa crónica (Nerrant and Tilikete, 2017).

Lesión de los nervios oculomotores

A pesar de la frecuencia con la que se afecta el tronco cerebral en la EM, la lesión aislada de los nervios craneales es muy rara, ocurriendo tan solo en el 10% de los casos, de los que solamente el 16% corresponde a los nervios oculomotores, concretamente el VI par (nervio motor ocular externo) y el III par (nervio motor ocular común) (Álvarez Cermeño et al., 2013).

Las lesiones pueden manifestarse como diplopía, oscilopsia, sensación de visión borrosa e incluso mareos y es más frecuente como signo de inicio de la EM que durante las recidivas (Álvarez Cermeño et al., 2013).

Trastornos de la fijación

Son bastante comunes en pacientes con EM y son causados por la desmielinización del cerebelo o de los tractos entre el cerebelo y el tronco encefálico (Midelfart et al., 2019).

- Nistagmo: se define como una oscilación de los ojos rítmica, periódica e involuntaria en asociación de una capacidad reducida para mantener la fijación (Midelfart et al., 2019). Las oscilaciones son de igual velocidad y amplitud en el caso de nistagmo pendular (presente en el 11% de los casos), y constan de una fase inicial lenta seguida de una fase correctora rápida en el caso del nistagmo en resorte (16% de los pacientes con EM) (Álvarez Cermeño et al., 2013; Nerrant and Tilikete, 2017). Estos tipos de nistagmo son frecuentes en la EM. Clínicamente, cuando el nistagmo es sintomático puede manifestarse con dificultad visual y oscilopsia (Álvarez Cermeño et al., 2013). Los nistagmos suelen permanecer de forma permanente durante la enfermedad (Nerrant and Tilikete, 2017).
- Dismetría en los movimientos sacádicos: es una de las anomalías crónicas del movimiento ocular más comunes en la EM, presente en el 30%-40% de los pacientes (Nerrant and Tilikete, 2017). Se refiere a movimientos sacádicos de amplitud inadecuada, pudiendo ser hipermétricas o hipométricas (Álvarez Cermeño et al., 2013; Nerrant and Tilikete, 2017).
- Intrusiones sacádicas: son movimientos oculares disruptivos que aparecen cuando el paciente intenta enfocar un objeto. Las más frecuentes son las sacudidas en onda cuadrada, que son movimientos oculares de pequeña

amplitud, conjugados, que mueven los ojos fuera del punto de fijación y en unos 200 ms retornan a la posición original (Álvarez Cermeño et al., 2013).

2.1.8. Tratamiento

En lo respectivo al tratamiento, existe un amplio abanico de medicamentos aprobados por la FDA (Food and Drugs Administration) capaces de modificar el curso de la enfermedad; sin embargo, actualmente, no existe ninguno que revierta los daños del SNC (Muñoz Ortiz et al., 2019). Es por esto que el objetivo del tratamiento es el de reducir la frecuencia y la gravedad de las recaídas, además de prevenir o retrasar la evolución hacia una fase progresiva de la enfermedad (Horga and Tintoré, 2011).

En la *Tabla 3* se resumen las terapias vigentes con su mecanismo de acción y las consecuencias oftalmológicas que producen (Muñoz Ortiz et al., 2019).

Tipo	Mecanismo de acción	Alteración oftalmológica
Corticoesteroides	Se usa en las recaídas de la EM. Regula al alza la expresión de proteínas antiinflamatorias, regula a la baja la expresión de proteínas proinflamatorias y desempeña un papel en el desarrollo y la homeostasis de los linfocitos T	Catarata, aumento de presión intraocular y coroidopatía serosa central
Primera línea de terapias inyectables		
Interferón beta 1a y 1b	Acción antivírica, inmunomoduladora y antiproliferativa	Retinopatía asociada a signos isquémicos como manchas de algodón, oclusiones de venas y arterias retinianas
Peginterferón beta 1a	Regulación al alza de las citoquinas antiinflamatorias, regulación a la baja de las citoquinas proinflamatorias e inhibición de la migración de los linfocitos T	Trastornos vasculares de la retina (manchas de algodón u obstrucción de la arteria o vena de la retina)
Glatirámico acetato	Inmunomodulación	Ninguna reportada
Terapia oral inmunomoduladora		
Dimetil fumarato	Ayuda a regular la alteración de la actividad transcripcional del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas	Ninguna reportada

Teriflunomida	Inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa. Como consecuencia, bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados	Ninguna reportada
Fingolimod	Bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos	Edema macular, la presentación es a menudo unilateral y se asocia con disminución de la visión y dolor ocular
Terapia intravenosa inmunosupresora		
Natalizumab	Inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas	Ceguera cortical secundaria a la leucoencefalopatía multifocal progresiva
Ocrelizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa selectivamente en los linfocitos B que expresan el CD20	Ninguna reportada

Tabla 3. Tratamientos aprobados para la EM (Muñoz Ortiz et al., 2019).

2.2. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

2.2.1. Definición

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva que proporciona imágenes seccionales *in vivo*, de alta resolución, de tejidos biológicos ópticamente accesibles, como es el caso del globo ocular (Aumann et al., 2019; Sastre Garriga and Montalban, 2012).

Constituye el mayor avance tecnológico de los últimos años en el mundo de la oftalmología y ha llegado a convertirse en el método diagnóstico y de seguimiento por excelencia de patologías que afectan a la retina y al nervio óptico (Lasave, 2016), convirtiéndose en una herramienta fundamental en la neurooftalmología.

La OCT permite analizar tanto el segmento anterior como el posterior (Aumann et al., 2019). Su uso principal es valorar el estado de la retina, pues permite la obtención de imágenes a tiempo real de las diferentes capas que la conforman (Sastre Garriga and Montalban, 2012) ofreciendo una resolución mucho mayor que otros métodos, como el ultrasonido o la RM (Aumann et al., 2019). Normalmente la OCT alcanza una resolución de 20 a 3 μm (Lasave, 2016).

La capacidad de segmentar las capas de la retina permite analizarlas en profundidad y poder detectar patologías con una alta tasa de éxito, incluso observar cómo progresan dichas patologías. Estos hechos son inimaginables con otros instrumentos.

2.2.2. Historia

Las técnicas de imagen ocular anteriores a la OCT no ofrecían una alta resolución y no permitían realizar cortes anatómicos transversales de la retina (Lasave, 2016).

Es por eso, que desde que surgió el prototipo inicial de OCT en el año 1991 (desarrollado por un grupo de investigadores, bajo la dirección del Dr. J.Fujimoto, del Massachusetts Institute of Technology y de la Tufts University) fue creciente el interés en alguna de las ramas de la medicina, como en cardiología y, especialmente, en oftalmología; debido a que demostraron que esta técnica proporcionaba imágenes de microestructuras biológicas tisulares en seres humanos (Lasave, 2016).

Fue en 1995 cuando salió al mercado el primer dispositivo, introduciéndose comercialmente para su uso oftalmológico un año más tarde. Éste usaba una tecnología denominada Time Domain OCT (TD-OCT) (Lasave, 2016).

Años más tarde, en el 2001, surge una nueva generación de dispositivos, produciéndose una expansión mundial y su instalación comercial definitiva. Desde entonces, esta tecnología ha seguido evolucionando favorablemente (Lasave, 2016).

En el año 2006, se desarrollan sistemas de alta resolución, gracias a la aparición de la tecnología Spectral Domain OCT (SD-OCT) (Lasave, 2016).

2.2.3. Tipos

Actualmente, existen dos tipos de OCT, los que usan la tecnología Time Domain o TD-OCT y los que usan la tecnología Spectral Domain o SD-OCT.

La SD-OCT ha sido la sucesora de la TD-OCT, ya que la diferencia de los detalles anatómicos observados es inmensa. La SD-OCT cuenta con una resolución de entre 3 y 10 μm , proporcionando una visualización más real y detallada de la morfología retiniana que cualquier otra técnica o tecnología disponible. Ha mejorado los 400 escaneos por segundo de la TD-OCT a

50.000 por segundo y la resolución axial de entre 15 y 20 μm a entre 3 y 10 μm (Lasave, 2016). Además, evita la distorsión por los movimientos oculares (Sastre Garriga and Montalban, 2012).

2.2.4. Funcionamiento

La OCT se basa en el principio óptico de la interferometría, técnica que consiste en combinar ondas de luz provenientes de diferentes superficies para generar una imagen de mayor resolución. Podría considerarse como una ecografía con luz (Sastre Garriga and Montalban, 2012).

Un generador emite una onda de luz infrarroja de baja coherencia, que es dividida en dos haces por un divisor; uno de los haces se dirige a la retina y el otro hacia un espejo de referencia. Al llegar a la retina, el haz de luz recorre las diferentes capas y, en función de su capacidad de absorción o refringencia, cada una de éstas emite una onda de luz de vuelta hacia el receptor. Los patrones de interferencia de la luz reflejada por ambas fuentes se procesarán para producir información sobre las diferentes capas de la retina, generando una imagen (Sastre Garriga and Montalban, 2012).

2.2.5. Interpretación

La OCT permite diferenciar estructuras histológicas retinianas y subretinianas usando un haz de luz. Cuando el haz luminoso llega a las capas tisulares retinianas sufre los fenómenos de absorción, dispersión, y transmisión. La reflectividad de las capas profundas se verá afectada por las propiedades de las capas más superficiales, por lo que se puede afirmar que la OCT de un tejido es el resultado de la combinación de la reflectividad del tejido y las propiedades ópticas de los tejidos más superficiales (Sánchez González, 2015).

Existe una escala de colores usada para diferenciar las capas de la retina en una imagen tomográfica (*Figura 3*), ésta puede ser una escala de grises o una escala de falso color. La alta reflectividad suele representarse mediante los colores rojo-blanco (en función de la escala) e indica que el tejido tiene una gran reflexión, bloqueando la transmisión de la luz. Por otro lado, la baja reflectividad se suele representar mediante los colores azul-negro e indica que el tejido posee muy poca reflexión a la luz (*Tabla 4*). Los colores únicamente representan a las propiedades ópticas de los tejidos, no a estos en sí (distintas estructuras pueden aparecer

representadas con igual color); es decir, es una imagen no real que representa las verdaderas dimensiones de la estructura medida (Sánchez González, 2015).

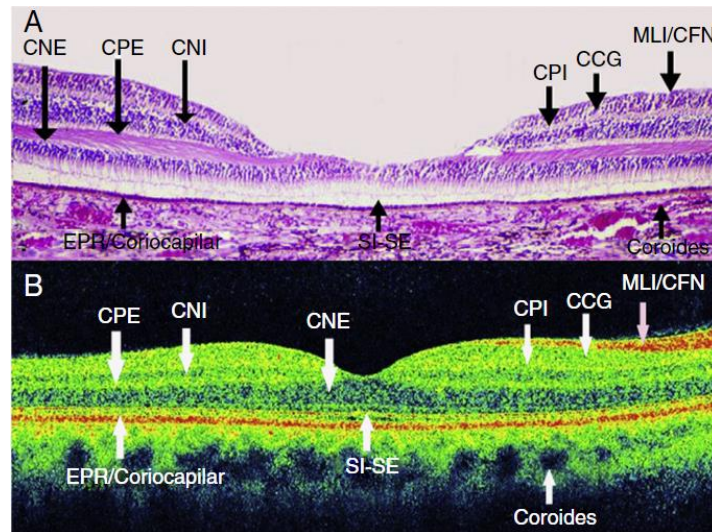


Figura 3. Evaluación de equivalencias anatómicas entre un corte histológico del área macular y un corte axial del área macular con SD-OCT.

CPE: capa plexiforme externa; CNI: capa nuclear interna; CNE: capa nuclear externa; CPI: capa plexiforme interna; CCG: capa de células ganglionares; MLI/CFN: membrana limitante interna/capa de fibras nerviosas; EPR: epitelio pigmentario de la retina; SI-SE: segmentos externos-segmentos internos de los fotorreceptores (capa mioide, elipsoide y segmentos externos)

(Lasave, 2016)

Capas de la retina	Reflectividad en escala de falso color
Membrana limitante interna y capa de fibras nerviosas de la retina	Rojo
Capa de células ganglionares	Azul
Capa de células nucleares	Azul
Capa plexiforme interna	Verde-Amarillo
Capa plexiforme externa	Verde-Amarillo
Fotorreceptores	Azul
Epitelio pigmentario de la retina	Rojo
Coriocapilar	Rojo

Tabla 4. Reflectividad en escala de falso color de las capas de la retina

(Sánchez González, 2015)

Además, la OCT es capaz de detectar y medir:

- Alteraciones vítreo-retinianas.
- Espesor y volumen de las capas retinianas
- Volumen macular.
- Análisis de la cabeza del nervio óptico.

El software de análisis de datos de la OCT sintetiza los valores obtenidos y genera valores medios del grosor de la RNFL de forma global y por cuadrantes (expresados en μm). Además, el programa incorpora una base de datos normalizados por edad y sexo, de forma que los valores pueden distribuirse de forma cualitativa en función de si se centran dentro del rango de normalidad (entre los percentiles 5 y 95) o no (*Figura 4*) (Sastre Garriga and Montalban, 2012). La línea negra indica la medida del paciente individual en comparación con el grosor promedio para esta edad y población (línea verde) y en comparación con los márgenes de la base de datos normativa (verde-normal, amarillo-límite, rojo-fuera de rango normal) (Aumann et al., 2019).

Al mismo tiempo, el sistema permite almacenar estos datos en la memoria para comparar así exámenes distanciados en el tiempo y analizar como progresan las patologías.

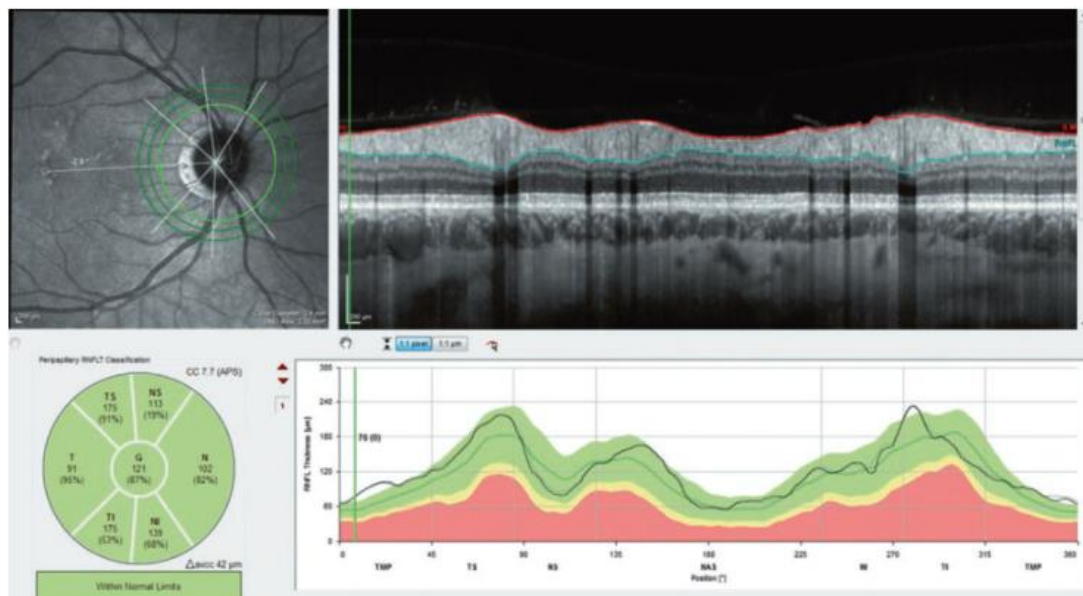


Figura 4. Análisis del grosor de la RNFL mediante OCT.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Comprobar si una imagen de tomografía de coherencia óptica (OCT) puede predecir la evolución en el tiempo de la Esclerosis Múltiple (EM).

3.2. Objetivos secundarios

Verificar que la tomografía de coherencia óptica (OCT) es eficaz para valorar la efectividad del tratamiento modificador de la enfermedad.

Analizar si la tomografía de coherencia óptica (OCT) puede pronosticar la disfunción visual y el deterioro cognitivo provocados por la Esclerosis Múltiple (EM).

4. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica mediante una estrategia de búsqueda de artículos bibliográficos destinada a responder a la cuestión del objetivo principal y secundarios.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en diferentes plataformas, como PubMed, ScienceDirect, Scopus, MedLine, Dialnet, Google Scholar, Intramed y Fama+. Todo ha sido referenciado mediante el gestor de bibliografías Mendeley.

Las palabras clave empleadas mayoritariamente en la búsqueda, tanto en español como en inglés, fueron: esclerosis múltiple (multiple sclerosis), tomografía de coherencia óptica (optical coherence tomography), evolución de la esclerosis múltiple (multiple sclerosis progress), estudio longitudinal (longitudinal study); además del operador booleano AND.

Se han tenido en cuenta una serie de criterios de inclusión y exclusión a la hora de seleccionar los artículos para su posterior estudio (*Tabla 5*).

Inclusión	Exclusión
Artículos de libre disposición	Artículos no relacionados con los objetivos
Disponibilidad de texto completo	Artículos sobre estudios transversales
Artículos en inglés	Artículos que no profundizan en el tema

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión para la revisión bibliográfica.

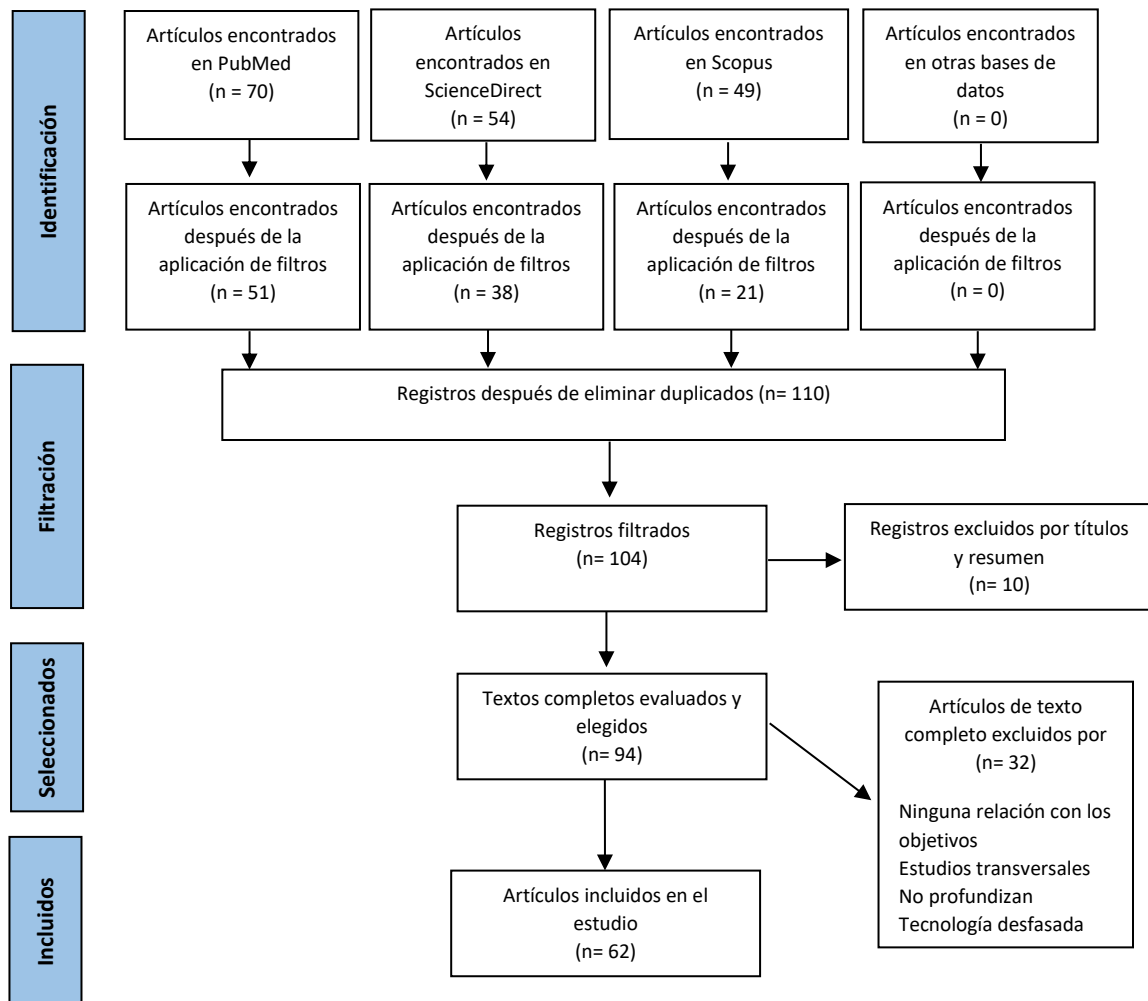


Figura 5. Diagrama de flujos de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La OCT se ha ganado un lugar en la primera línea de tecnologías para diagnosticar y controlar la evolución de la EM. Durante el transcurso de la enfermedad se producen una gran variedad de cambios en la morfología retiniana, como pérdida y/o atrofia de axones, adelgazamiento de las capas de la retina o trastornos maculares; todos ellos captables in vivo mediante la OCT. Es por esto de gran utilidad para valorar la progresión de los que la padecen, así como comprobar la efectividad de terapias modificadoras de la enfermedad.

Las capas retinianas más relevantes durante la EM para evaluar la neurodegeneración son la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL), la capa de células ganglionares (GCL), la capa plexiforme interna (IPL) y, potencialmente, la capa nuclear interna (INL). A menudo, la GCL y la IPL aparecen combinadas en la GCIPL. La tecnología OCT es capaz de segmentar estas capas retinianas y medir el grosor de cada una de ellas. Cualquier alteración en su grosor (aumento o disminución), constituye una lectura directa del daño axonal y neuronal, pues no están cubiertas de mielina, abriendo una ventana única hacia el estudio del SNC. Como tal, la OCT proporciona un modelo sencillo para estudiar la neurodegeneración, la neuroprotección y la neurorreparación en la EM (Britze and Frederiksen, 2018; Petzold, 2016; Sastre Garriga and Montalban, 2012).

5.1. OCT para predecir la evolución de la EM

Análisis de la RNFL y la GCIPL

Tanto la RNFL como la GCIPL experimentan una disminución de su grosor como consecuencia de la degeneración producida por la EM al compararse con controles sanos (esta disminución es significativamente mayor a la pérdida de grosor fisiológica debida al envejecimiento) (Petzold, 2016). Este adelgazamiento fue detectado por primera vez mediante OCT por Parisi et al., en 1999, pues hallaron una disminución del grosor de estas capas frente a sujetos sanos, incluso en pacientes sin NO previa (Parisi et al., 1999).

El mecanismo patológico detrás de este adelgazamiento aún está en discusión. En pacientes con NO previa, la explicación más probable es la pérdida de axones por degeneración retrógrada tras el evento inflamatorio agudo. Sin embargo, en el caso de pacientes con EM que no hayan padecido NO, algunos autores sugieren que la pérdida de espesor de estas capas es causada por una degeneración retrógrada después de una NO subclínica leve; otros han propuesto que podría deberse a la degeneración primaria de las neuronas GCIPL consecuencia de la EM; por último, muchos han sugerido que las lesiones en la radiación óptica a través de la degeneración transináptica podrían conducir a una pérdida de células ganglionares y sus axones en la retina (Britze and Frederiksen, 2018).

Como se mencionó anteriormente, en pacientes con EM el proceso de pérdida fisiológica de la RNFL se ve acelerado, produciéndose un adelgazamiento medio de 2.0 μm al año (1.4 μm en ojos con NO previa y 2.4 μm en ojos sin antecedentes de NO) (Petzold, 2016). En

el caso de sujetos sanos, la pérdida media es de 0.16 μm al año (Sastre Garriga and Montalban, 2012). Estos valores fueron respaldados por un estudio realizado por Talman et al., en el año 2010, donde, además, la disminución del grosor de la RNFL se relacionó con la duración del seguimiento, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad (Talman et al., 2010).

Al observar esta reducción significativa, surgió el interés de comprobar si una medida tomada mediante OCT podría predecir la progresión de la EM tras varios años de evolución. Diferentes autores realizaron estudios longitudinales para analizarlo.

Entre ellos, destaca el estudio realizado Rothman et al., en el año 2019, en el que, tras observar periódicamente mediante imágenes de OCT a 172 pacientes con EM, demostraron que las medidas de la RNFL obtenidas mediante esta técnica pueden predecir el estado de la discapacidad 10 años más tarde del primer control (Rothman et al., 2019). Este hecho ha sido respaldado en estudios posteriores, como el llevado a cabo por Bsteh et al., en 2020, donde, tras analizar longitudinalmente durante 3 años a 151 pacientes con EM, demostraron que el adelgazamiento de la RNFL está asociado con la progresión de la discapacidad, independientemente de la actividad de recaída (Bsteh et al., 2020).

De forma similar, Kupersmith et al., en 2013 demostraron que la pérdida temprana de RNFL medida por OCT al mes del diagnóstico de EM, es predictiva del adelgazamiento de dicha capa a los seis meses (Kupersmith et al., 2013). También se ha demostrado que los valores más bajos de RNFL se correlacionan con una reducción de la agudeza visual (AV), la sensibilidad al contraste, el campo visual y la visión cromática (Petzold, 2016).

Además, según el estudio de García-Martín et al., en el 2011, los cambios observados en la RNFL son similares entre los ojos afectados y no afectados de NO, pues una vez superada la fase aguda de la NO, la atrofia de la RNFL está relacionada con la progresión de la enfermedad y no con el episodio inflamatorio inicial (García-Martín et al., 2011). Sin embargo, es necesario tener en cuenta que, por cada episodio de NO, la RNFL disminuye una media de 9.0 μm (Yeh et al., 2009).

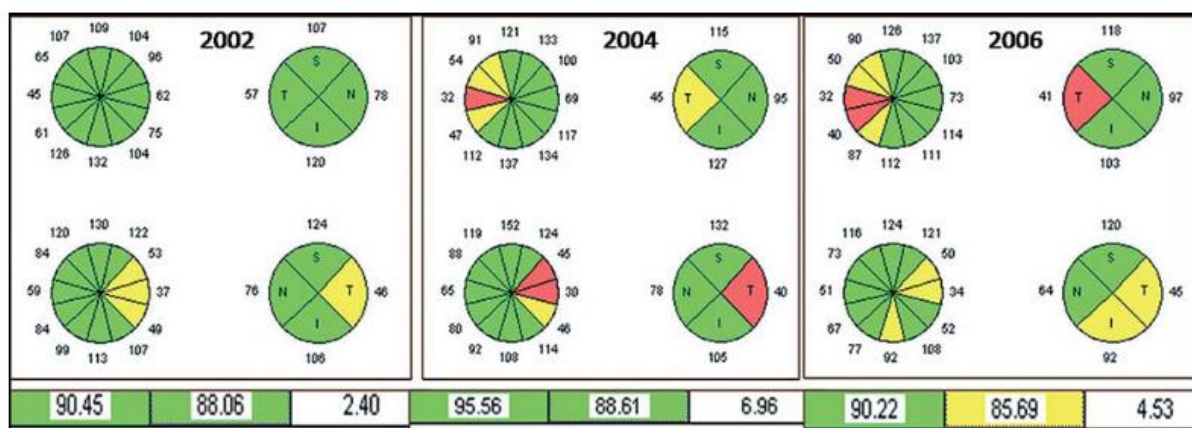


Figura 5. Paciente con NO en el OI que evoluciona a EMRR, desarrollando un adelgazamiento progresivo en ambos ojos (Rebolleda et al., 2015)

Por otro lado, se observó una correlación lineal entre el grosor de la RNFL inicial y la tasa de atrofia en los dos años siguientes, de modo que, cuanto mayor era el valor medido de la RNFL inicial, más RNFL se perdía en los dos años siguientes (Winges et al., 2019).

Los resultados de los estudios mencionados extrapolan que la medida del grosor de la RNFL medido por OCT es un valor diferencial para predecir la evolución de la EM. Sin embargo, dado que el grosor de la RNFL sufre un aumento cuando los nervios ópticos se inflaman, como en el caso de una NO aguda, podría resultar en una normalización de su espesor, subestimando las tasas reales de adelgazamiento. Es por esto que recientemente se ha estudiado la posibilidad de considerar el grosor de la GCIPL como un nuevo factor predictivo de la EM (Chua et al., 2022).

A pesar de la similitud entre estas capas (pueden considerarse extensiones biológicas), en términos de evaluación de la neurodegeneración, las medidas del grosor de la GCIPL derivadas de la OCT pueden tener varias ventajas sobre las medias del grosor de la RNFL, incluidas una mejor reproducibilidad, menor variación y ausencia de hinchazón durante la inflamación del nervio óptico. En este contexto, el adelgazamiento de la GCIPL puede ser la primera manifestación de pérdida neuronal retrógrada detectable, pues la señal de esta capa no está oscurecida por el edema superpuesto. Como consecuencia, el grosor de la GCIPL proporciona un mayor valor significativo para diagnosticar y predecir la evolución de la EM (Chua et al., 2022; Petzold, 2016).

Además, se ha demostrado que el grosor de la GCIPL se correlaciona mejor con la función visual y los marcadores radiológicos de la actividad de la EM en comparación con el adelgazamiento de la RNFL. Lo que sugiere que la actividad de la enfermedad en la EM da como resultado una mayor afectación de la GCIPL (Ratchford et al., 2013).

De hecho, la pérdida de GCIPL en el primer mes de NO aguda es un buen predictor de la disfunción visual a corto plazo. Una pérdida de menos de 4.5 μm predice una recuperación de la AV de bajo contraste; si la pérdida no supera las 7.0 μm , normalmente tendrá lugar una buena recuperación del campo visual y de la visión cromática (Petzold, 2016).

Resulta interesante destacar que la disminución del grosor de la GCIPL en sujetos con EM, tanto con antecedentes de NO como sin ellos, frente a sujetos sanos está distribuida de forma difusa entre los cuadrantes peripapilares, mientras que la disminución del grosor de la RNFL es más significativa en el cuadrante temporal (Figura 6) (Bueno-Gimeno et al., 2020). Además, la disminución del grosor medio de la RNFL en el cuadrante temporal se iniciaba a los dos meses del episodio de NO, mientras que en los sectores superior e inferior era necesario que transcurrieran de tres a cuatro meses (Soler García et al., 2016).

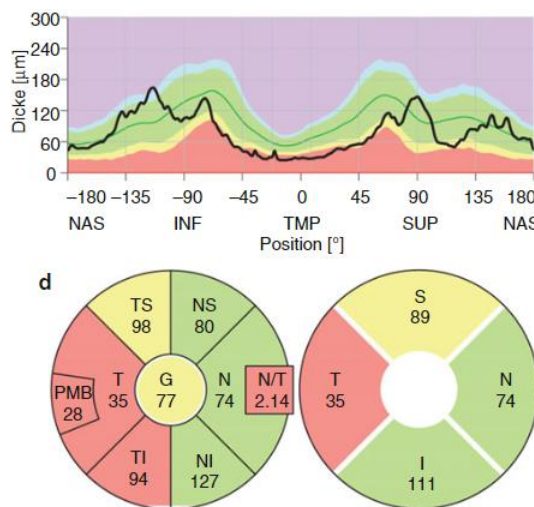


Figura 6. Imagen OCT de paciente con EMSP con antecedente de NO (Petzold, 2016).

Análisis de la INL

Se ha descubierto que la patología retiniana de la EM no está restringida a la RNFL y la GCIPL, sino que la lesión está más extendida de lo que se creía. Se ha demostrado que la INL puede sufrir alteraciones en su grosor durante el transcurso de la EM (Petzold, 2016).

En un estudio longitudinal realizado por Saidha et al., 2012, en el que participaron 164 pacientes con EM, se encontró que el aumento del grosor de la ILN predijo la actividad de la enfermedad (recaídas no oculares y formación de nuevas lesiones) y la progresión de la discapacidad durante el seguimiento (Saidha et al., 2012). Este hallazgo se confirma por Kaushik et al., en el año 2013, pues, en su estudio, demostraron que el engrosamiento de la ILN aumenta con la gravedad de la enfermedad y, además, se correlaciona con valores reducidos de RNFL y GCIPL (Kaushik et al., 2013).

Al mismo tiempo, en esta capa se ha informado la aparición del llamado edema macular microquístico, que ocurre en el 5-6% de los pacientes con EM y que, de la misma forma, se ha correlacionado con el nivel de gravedad de la enfermedad (Petzold, 2016).

Análisis del volumen macular

La mácula posee un gran interés para los neurooftalmólogos, pues es la única zona de la retina donde la capa de células ganglionares consta de mayor cantidad núcleos celulares, siendo ideal para estudiar los procesos de neurodegeneración.

En los pacientes con EM se produce una reducción del espesor macular medio, presente en ojos con antecedentes de NO y sin ellos (Bueno-Gimeno et al., 2020; Mehmood et al., 2021). La pérdida de volumen macular se relaciona con adelgazamiento de la RNFL en pacientes con EM, pues una diferencia de 10.0 μm en el grosor de la RNFL corresponde con una reducción de 0.20 mm^3 del volumen macular. Además, esta pérdida se ha correlacionado con el deterioro de las capacidades ambulatorias en pacientes con EM (Petzold, 2016).

El sector de la mácula mayoritariamente afectado es el nasal, conectado con el sector temporal de la RNFL peripapilar a través del haz papilomacular (Montolío et al., 2021).

5.2. OCT para predecir la conversión de un SCA a EM

En un estudio llevado a cabo por Oberwahrenbrock et al., en 2013 se observó que pacientes con SCA sin evidencia de NO mostraron una disminución significativa del grosor de la capa GCIPL. Esto se interpretó para respaldar el concepto de que la pérdida neuroaxonal puede ocurrir en el SNC de pacientes sin diagnóstico de EM definitiva, por lo tanto, es concebible que la OCT pueda usarse para detectar evidencias de neurodegeneración por pérdida de espesor en

la GCIPL en SCA sin NO en el desarrollo temprano de la enfermedad (Oberwahrenbrock et al., 2013).

En un estudio con SD-OCT realizado por Pérez-Rico et al., 2014 que involucró a 29 pacientes con SCA sin NO, se encontró que el grosor de la RNFL medido por OCT era un predictor independiente del diagnóstico de EM clínicamente definitivo a los 12 meses. Basándose en sus hallazgos, los autores concluyeron que la pérdida axonal retiniana medida por OCT es un factor pronóstico importante de conversión a EM en pacientes con SCA en ausencia de NO sintomática (Pérez-Rico et al., 2014).

5.3. OCT para predecir la evolución del tratamiento en pacientes con EM

Desde una perspectiva fisiopatológica, los axones desmielinizados no siempre están destinados a la degeneración, pues puede ser potencialmente remielinizado (parcial o completamente) gracias al efecto de terapias remielinizantes, protegiendo contra la degeneración. Esto produciría efectos en la RNFL y GCIPL que podrían cuantificarse mediante OCT (Petzold, 2016).

Como muestran estudios realizados, se produce un mayor adelgazamiento de la RNFL en pacientes con EM que no reciben tratamiento con agentes inmunomoduladores; esto no sorprende, ya que estos agentes reducen el número de recaídas de EM y, por lo tanto, se esperaría que reduzcan el daño axonal (Petzold, 2016).

Tras el estudio realizado por Sepulcre et al., en 2007 los pacientes con EM que recibían tratamiento inmunomodulador presentaron un adelgazamiento menor de la RNFL tras dos años de seguimiento (Sepulcre et al., 2007). Esta tendencia se confirma en el estudio llevado a cabo por García-Martín et al., en el año 2010 en el que el espesor temporal de la RNFL descendió una media de 2.59 μm durante el año de seguimiento en los pacientes con EM, siendo este descenso de 4.98 μm en los sujetos que no recibieron tratamiento alguno y de 1.08 μm en los que sí lo recibieron. Esto hace pensar que existen mecanismos fisiopatológicos, diferentes a la inflamación del nervio óptico, que acusan daño axonal y que éste es menor en los pacientes que reciben tratamiento patogénico para la EM (García-Martín et al., 2010).

Además, la OCT puede emplearse para controlar los efectos secundarios conocidos de ciertos tratamientos, como es el caso del edema macular producido en el 1% de los casos por

finolimid. Este edema presenta buenos resultados clínicos después de la interrupción de la medicación (Olbert and Struhal, 2022).

5.4. OCT para predecir la evolución de la función visual en pacientes con EM

Uno de los hallazgos más importantes que han resultado del uso de la OCT en la EM es la correlación entre el adelgazamiento de las capas de la retina y la pérdida visual, medida por la agudeza visual de bajo contraste.

En un estudio realizado por Fisher et al., en 2006 se obtuvo que las puntuaciones más bajas de la función visual se asociaron con una reducción del grosor promedio general de la RNFL en los ojos con EM. Por cada disminución de una línea en la AV de bajo contraste, el grosor medio de la RNFL disminuyó en 4.0 μm (Petzold, 2016). Además, en un estudio más reciente realizado por Walter et al., en el 2012 encontraron que el adelgazamiento de la GCIPL fue mayor en los pacientes con los grados más altos de pérdida visual (Petzold, 2016).

Por otro lado, Henderson et al., en un estudio realizado en el año 2011, encontraron que tanto la visión cromática como la AV de bajo contraste estaban asociadas con el adelgazamiento de la RNFL y eran predictivas de pérdida axonal (Petzold, 2016). Al mismo tiempo, se ha establecido un grosor umbral de 75.0 μm para la RNFL. Por debajo de este umbral, las mediciones de RNFL predijeron una disfunción visual persistente a los seis meses (Costello et al., 2009). Además, cada pérdida posterior de 10.0 μm se corresponde con una disminución de 6.46 dB en la desviación media del campo visual (Petzold, 2016).

En estudios paralelos, como el de Gabilondo et al., en el 2015, establecieron que una pérdida de 4.5 μm de grosor de la RNFL en el primer mes de evolución de la enfermedad, se correspondía con una mala recuperación de la AV a los seis meses; mientras que una disminución del grosor de la GCIPL mayor de 7.0 μm en el mismo periodo de tiempo, predijo una pobre recuperación del campo visual y de la visión cromática (Gabilondo et al., 2015).

5.5. OCT para predecir el deterioro cognitivo en pacientes con EM

El deterioro cognitivo es una de las principales consecuencias de la EM y además afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes afectados. Éste puede aparecer desde las primeras etapas de la enfermedad y se ha informado incluso al inicio de la EM (Dreyer-Alster et al., 2022).

En un estudio llevado a cabo por Lambe et al., en el año 2021, donde incluyeron a 132 pacientes con EM, los cuales fueron seguidos durante una media de 10.4 años, obtuvieron que los pacientes con un grosor de la GCIPL por debajo de 70.0 μm al inicio del estudio, tenían casi cuatro veces más probabilidades de empeoramiento en la escala EDSS a los diez años de evolución (Lambe et al., 2021). Hechos similares tuvieron lugar en el estudio realizado por Rothman et al., en el 2019, en el que un volumen macular por debajo de la media en el momento basal, se asoció con una puntuación EDSS más alta a los diez años siguientes (Rothman et al., 2019).

Además, Martínez-Lapiscina et al., informaron de una asociación similar entre el grosor bajo de RNFL y el riesgo de progresión de la discapacidad durante un período más corto de tiempo. En este estudio, las personas con EM y un grosor de la RNFL inferior a 88.0 μm tenían el doble de riesgo de empeoramiento de la discapacidad de uno a tres años más tarde, y casi cuatro veces más riesgo de empeoramiento de la discapacidad en los tres a cinco años posteriores (Martinez-Lapiscina et al., 2016).

Por otro lado, los parámetros de la OCT se correlacionaron significativamente con los componentes de la evaluación cognitiva. El grosor de la RNFL se correlacionó con la puntuación global, la función verbal, la atención y las habilidades motoras. Asimismo, el grosor de la capa GCIPL se correlacionó con la puntuación cognitiva global, la función ejecutiva, la atención, la velocidad de procesamiento de la información y las habilidades motoras (Dreyer-Alster et al., 2022).

5.6. Validación de la OCT como método predictivo de la EM

Para validar la OCT como un método útil y reproducible de valorar la progresión de la EM, es interesante comparar los valores obtenidos con esta técnica con los dados por otros métodos con garantías de valorar la progresión de la enfermedad, como son la RM y los PEV.

Los estudios de RM han encontrado varias asociaciones entre el grosor de la RNFL y parámetros de RM en pacientes con EM (Figura 7), como es el caso del volumen de la corteza visual, de las radiaciones ópticas, el volumen de LCR y la aparición de nuevas recaídas (Cilingir et al., 2017).

Además, estudios recientes han observado correlaciones entre el grosor de la GCIPL y el volumen del tálamo, el volumen de las lesiones corticales, el volumen intracraneal y el volumen de la materia gris intracortical (Petracca et al., 2017). Por otro lado, estudios han encontrado asociaciones entre el aumento del adelgazamiento de la GCIPL y lesiones T2 (Ratchford et al., 2013). La tasa de adelgazamiento de GCIPL se ha asociado con la atrofia de la sustancia blanca, la sustancia gris cortical del tálamo, el tronco encefálico y todo el cerebro (Saidha et al., 2015).

Por otro lado, las amplitudes de los PEV se reducen en pacientes con atrofia de la RNFL como consecuencia de la pérdida axonal en la EM. Varios estudios también han demostrado una asociación entre latencias prolongadas de PEV (el sello electrofisiológico de la desmielinización de la vía visual) y la pérdida de RNFL (Petzold, 2016).

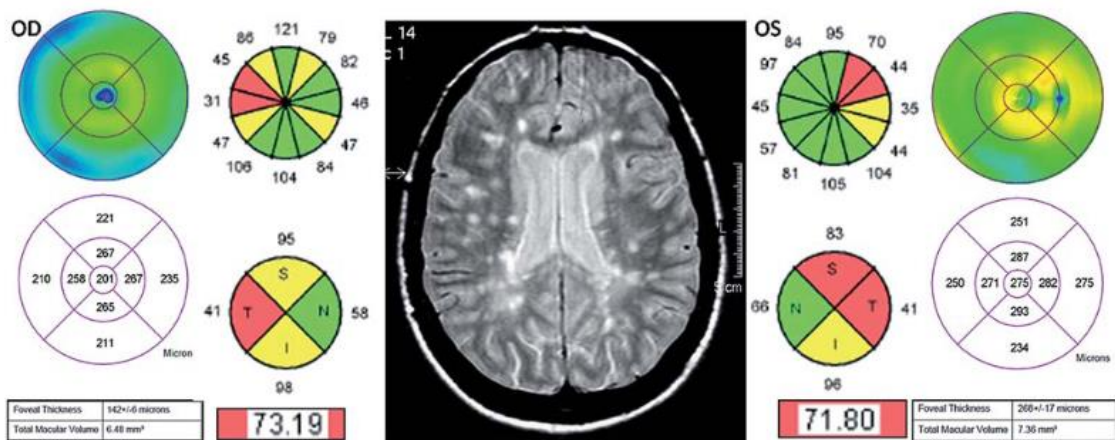


Figura 7. Paciente con EMSP e historia de NO del OD. Existe adelgazamiento de la RNFL en ambos ojos y adelgazamiento macular en el OD. RM con múltiples lesiones ovoides periventriculares típicas (Rebolleda et al., 2015)

6. CONCLUSIÓN

Tras este estudio de carácter bibliográfico, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La OCT es capaz de medir los cambios de grosor que sufren las distintas capas de la retina como consecuencia de la EM.
2. Las imágenes de tomografía de coherencia óptica tienen el potencial de convertirse en un pilar en el seguimiento de los pacientes con EM, ya que la RNFL y la GCIPL se ven afectadas por la enfermedad. Además, los cambios retinianos evaluados por OCT son un marcador de pérdida axonal global y neurodegeneración.
3. El espesor de la RNFL es un marcador fiable de la degeneración axonal a largo plazo, mientras que el espesor de la GCIPL actúa como índice temprano de la integridad neuronal.
4. El aumento de grosor de la ILN medido por OCT es predictivo de la actividad de la enfermedad y de la progresión de la discapacidad, actuando como un marcador de la gravedad de la EM.
5. En función del grado de adelgazamiento (RNFL y GCIPL) o engrosamiento (INL) medido en el momento basal con OCT, se puede predecir el estado de discapacidad en la escala EDSS en un periodo demostrado de hasta 10 años de evolución.
6. La OCT aporta una ayuda esencial para predecir si un SCA va a progresar a un diagnóstico de EM clínicamente definitiva.
7. Los efectos del tratamiento para la EM pueden ser monitorizados mediante imágenes de OCT, comprobando si la degeneración disminuye y si el efecto neuroprotector va a ser positivo.
8. Espesores disminuidos de la RNFL y la GCIPL en momentos basales de la enfermedad se han asociado con pérdida de AV de bajo contraste, alteración de la visión cromática y pérdida de campo visual.
9. La disminución de grosor de las capas retinianas puede sugerir un deterioro cognitivo, pues el proceso neurodegenerativo observado en la retina a través del análisis OCT en la EM refleja lo que ocurre en el cerebro. Por lo tanto, la pérdida axonal en la retina puede ser indicativa de deterioro cognitivo y puede emplearse como un biomarcador temprano para el deterioro cognitivo en pacientes con EM.

10. La correlación entre la atrofia de la RNFL y la GCIPL y los marcadores radiológicos de la enfermedad es alentadora y proporciona evidencia de que las medidas de espesor de estas capas reflejan procesos globales del SNC en la EM. Como tal, la función predictiva de la OCT está respaldada por la EM y los PEV.

7. BIBLIOGRAFÍA

Álvarez Cermeño JC, Arbizu Urdiain T, Arroyo González R, Casanova Estruch B, Fernández Fernández Ó, Izquierdo Ayuso G, et al. Neurooftalmología, neurootología y comorbilidades en Esclerosis Múltiple. 2013.

Asociación Salmantina De Esclerosis Múltiple. ¿Qué es la Esclerosis Múltiple? n.d.

Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology, Springer International Publishing; 2019, p. 59–85. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16638-0_3.

Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of Oligodendrocyte and Myelin in the Mammalian Central Nervous System. 2001.

Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Eye (Basingstoke) 2018;32:884–8. <https://doi.org/10.1038/s41433-017-0010-2>.

Bsteh G, Hegen H, Altmann P, Auer M, Berek K, Pauli F di, et al. Retinal layer thinning is reflecting disability progression independent of relapse activity in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical 2020;6. <https://doi.org/10.1177/2055217320966344>.

Bueno-Gimeno I, Argudo-Iturriaga M, Casanova-Estruch V, España-Gregori E. Valoración de las medidas de OCT en la detección del daño axonal en pacientes con esclerosis múltiple. Gaceta de Optometría y Óptica Oftálmica 2020;34–9.

Camargo Rojas AP, Gómez López AM, Hernández LF, Palacios Sánchez E. Síntomas presentes en la Esclerosis Múltiple: serie de casos. Acta Neurológica Colombiana 2018;34:108–14. <https://doi.org/10.22379/24224022198>.

Cárdenas-Robledo S, Otero-Romero S, Montalban X, Tintoré M. Prevalence and impact of comorbidities in patients with multiple sclerosis. *Revista de Neurologia* 2020;71:151–8.
<https://doi.org/10.33588/RN.7104.2020095>.

Chen L, Gordon LK. *Ocular manifestations of multiple sclerosis*. 2005.

Chua J, Bostan M, Li C, Sim YC, Bujor I, Wong D, et al. A multi-regression approach to improve optical coherence tomography diagnostic accuracy in multiple sclerosis patients without previous optic neuritis. *NeuroImage: Clinical* 2022;34:103010.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103010>.

Cilingir V, Batur M, Bulut M, Milanlioglu A, Yilgor A, Batur A, et al. The association between retinal nerve fibre layer thickness and corpus callosum index in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Neurological Sciences* 2017;38:1223–32.

Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet* 2008;372:1502–17.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7).

Costello F, Hodge W, Pan Y, Freedman M, DeMeulemeester C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *Neurological Sciences* 2009;281:74–9.

Delgado-Cabrera R, Galán-Palma PA, Fernández-Mogollón JL. Clinical-epidemiological characteristics of patients with multiple sclerosis in two high complexity hospitals. *Revista Del Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo* 2021;14:35–9.
<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.868>.

Dreyer-Alster S, Gal A, Achiron A. Optical Coherence Tomography Is Associated with Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2022;42:E14–21.
<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001326>.

Felipe J, Morcuende R. *Esclerosis múltiple: una enfermedad degenerativa*. vol. 4. 2012.

Fernández Pardal MM, Micheli FE. *Neurología*. 2010.

Gabilondo I, Martínez-Lapiscina E, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Neurology* 2015;77:517–28.

García-Martín E, Pueyo V, Ara J, Almarcegui C, Martín J, Pablo L, et al. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal* 2011;17:830–7.

García-Martín E, Pueyo V, Fernández J, Martín J, Ara JR, Almarcegui C, et al. Influencia del tratamiento en la pérdida de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Archivos de La Sociedad Espanola de Oftalmologia 2010;85:209–14.

<https://doi.org/10.1016/j.ofal.2010.08.004>.

Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. Brain and Behavior 2015;5. <https://doi.org/10.1002/brb3.362>.

Horga A, Tintoré M. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Neurologia 2011;26:357–68. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.004>.

Hunter SF. Overview and Diagnosis of Multiple Sclerosis. The American Journal of Managed Care 2016.

Kaushik M, Wang CY, Barnett MH, Garrick R, Parratt J, Graham SL, et al. Inner Nuclear Layer Thickening Is Inversely Proportional to Retinal Ganglion Cell Loss in Optic Neuritis. PLoS ONE 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078341>.

Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2018;8. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>.

Kupersmith M, Anderson S, Kardon R. Predictive value of 1 month retinal nerve fiber layer thinning for deficits at 6 months after acute optic neuritis. Multiple Sclerosis Journal 2013;19:1743–8.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983.

Lambe J, Fitzgerald KC, Murphy OC, Filippatou AG, Sotirchos ES, Kalaitzidis G, et al. Association of Spectral-Domain OCT With Long-term Disability Worsening in Multiple Sclerosis. Neurology 2021;96:e2058–69. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011788>.

Lasave AF. Interpretación actual de la tomografía de coherencia óptica en el polo posterior. Archivos de La Sociedad Espanola de Oftalmologia 2016;91:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2015.09.007>.

Martinez-Lapiscina E, Arnow S, Wilson J, Saidha S, Preiningerova J, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurology 2016;15:574–84.

- Mehmood A, Ali W, Song S, Din ZU, Guo RY, Shah W, et al. Optical coherence tomography monitoring and diagnosing retinal changes in multiple sclerosis. *Brain and Behavior* 2021;11. <https://doi.org/10.1002/brb3.2302>.
- Midelfart J, Dhayalan M, Midelfart A, Roushan A, Bo L. Visual dysfunction in multiple sclerosis. 2019.
- Montolío A, Martín-Gallego A, Cegoñino J, Orduna E, Vilades E, Garcia-Martin E, et al. Machine learning in diagnosis and disability prediction of multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Computers in Biology and Medicine* 2021;133. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104416>.
- Moreno RD, Morales Esponda M, Lorena N, Echazarreta R, Olan Triano R, Luis J, et al. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. 2012.
- Muñoz Ortiz J, Terreros Dorado JP, Facio Lince LA, Camacho N, Moreno F. Fenómenos vasculares retinianos en esclerosis múltiple. Reporte de caso y revisión narrativa de la literatura. *Sociedad Colombiana de Oftalmología* 2019;52:31–42.
- Nerrant E, Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2017;37:332–40. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000507>.
- Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, Klumbies K, Bellmann-Strobl J, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19:1887–95.
- Olbert E, Struhal W. Retinal imaging with optical coherence tomography in multiple sclerosis: novel aspects. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2022. <https://doi.org/10.1007/s10354-022-00925-2>.
- Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between Morphological and Functional Retinal Impairment in Multiple Sclerosis Patients. *IOVS* 1999;40:2520–7.
- Pérez-Rico C, Ayuso-Peralta L, Rubio-Pérez L, Roldán-Díaz I, Arévalo-Serrano J, Jiménez-Jurado D, et al. Evaluation of visual structural and functional factors that predict the development of multiple sclerosis in clinically isolated syndrome patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014;55:6127–31. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14807>.

Petracca M, Cordano C, Cellerino M, Button J, Krieger S, Vancea R, et al. Retinal degeneration in primary-progressive multiple sclerosis: A role for cortical lesions? *Multiple Sclerosis* 2017;23:43–50.

Petzold A. *Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis*. 2016.

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. *Annals of Neurology* 2011;69:292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.

Ransom B. *Organization of the nervous system*. 2017.

Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Michaela Seigo FA, Christopher Eckstein S, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 2013;80:47–54.

Rebolleda G, Noval S, Hurtado J, García-García Á, Kim H-RW, Contreras I, et al. OCT en neuritis óptica y esclerosis múltiple. 2015.

Rothman A, Murphy OC, Fitzgerald KC, Button J, Gordon-Lipkin E, Ratchford JN, et al. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2019;6:222–32. <https://doi.org/10.1002/acn3.674>.

Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Annals of Neurology* 2015;78:801–13. <https://doi.org/10.1002/ana.24487>.

Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, et al. Microcystic macular oedema, Thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: A retrospective study. *The Lancet Neurology* 2012;11:963–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70213-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70213-2).

Sánchez González JM. Tomografía de coherencia óptica. Técnicas avanzadas en aplicaciones clínicas de la fisiología ocular. *Gaceta* 2015.

Sastre Garriga J, Montalban X. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Revista de Neurología* 2012.

Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68:1488–94.

Soler García A, Padilla Parrado F, Figueroa-Ortiz LC, González Gómez A, García-Ben A, García-Ben E, et al. Análisis del grosor macular y de capa de fibras nerviosas en pacientes con esclerosis múltiple en relación con su nivel de gravedad y antecedentes previos de neuritis óptica. *Neurología* 2016;31:379–88. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.09.003>.

Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiol Rev* 2019;99:1381–431. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2018.-Oligodendro>.

Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA, Galetta KM, Ratchford JN, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2010;67:749–60. <https://doi.org/10.1002/ana.22005>.

Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of viruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Viruses* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/v12060643>.

Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal* 2020;26:1816–21. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>.

Winges KM, Murchison CF, Bourdette DN, Spain RI. Longitudinal optical coherence tomography study of optic atrophy in secondary progressive multiple sclerosis: Results from a clinical trial cohort. *Multiple Sclerosis Journal* 2019;25:55–62. <https://doi.org/10.1177/1352458517739136>.

Yeh E, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Reynolds J, Weinstock A, Madurai N, et al. Retinal nerve fiber thickness in inflammatory demyelinating diseases of childhood onset. *Multiple Sclerosis Journal* 2009;15:802–10.