

Valor del estudio del nervio óptico como marcador de discapacidad funcional y de pérdida de calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple

ELENA GARCÍA MARTÍN¹, RAQUEL HERRERO LATORRE¹, EVA SANCHO MORO¹, DIEGO RODRÍGUEZ MENA², CARMEN ALMÁRCEGUI LAFITA², ISABEL DOLZ ZAERA², JOSÉ R. ARA³, JESÚS MARTÍN³

¹Servicio de Oftalmología. ²Servicio de Neurofisiología. ³Servicio de Neurología.

Hospital Universitario Miguel Servet.

Zaragoza.

RESUMEN. *Objetivo:* evaluar la capacidad del estudio del nervio óptico para determinar la calidad de vida y la discapacidad funcional de los pacientes con esclerosis múltiple (EM). *Material y método:* se incluyeron 108 ojos de 54 pacientes a los que se les realizó una exploración oftalmológica y neurológica periódica durante 2 años de seguimiento. *Resultados:* la calidad de vida de los pacientes mostró una correlación negativa significativa con la duración de la EM y con la discapacidad funcional, y una correlación positiva moderada con los parámetros funcionales y estructurales del nervio óptico. *Conclusión:* los pacientes con mayor reducción del espesor del nervio óptico tienen mayor riesgo de que la EM les cause peor calidad de vida y mayor discapacidad funcional. El nervio óptico es un buen marcador de severidad en pacientes con EM.

Palabras clave: esclerosis múltiple, calidad de vida, capa de fibras nerviosas de la retina, MSQOL-54, tomografía de coherencia óptica.

ABSTRACT. *Objective:* to evaluate the ability of optic nerve evaluation as biomarker of life quality and functional disability in patients with multiple sclerosis (MS). *Methods:* fifty eyes of MS patients underwent a complete ophthalmic and neurological examination during two years of follow-up. *Results:* life quality shows negative with disease duration and functional disability and moderate positive correlation with optic nerve functional and structural parameters. *Conclusions:* MS patients with higher optic nerve thickness decrease have higher risk to present worse life quality and higher functional disability. Optic nerve is a good biomarker to test MS severity.

Key words: multiple sclerosis, quality of life, retinal nerve fiber layer, MSQOL-54, optical coherence tomography.

Se ha demostrado que el deterioro axonal de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) puede ser observado y cuantificado a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante técnicas de análisis digital de la imagen, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y que es útil para monitorizar la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo, ya que el espesor de la CFNR se relaciona con el grado de discapacidad funcional de estos pacientes¹⁻⁵. Además, estudios previos han demostrado que la degeneración axonal que tiene lugar en los pacientes con EM está directamente relacionada con la discapacidad funcional permanente^{6,7}.

La atrofia cerebral en la resonancia magnética (RM) era hasta ahora el marcador más utilizado para supervisar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, las correlaciones entre las mediciones de la RM y la discapacidad clínica son limitadas y, por otro lado, la CFNR es una parte del sistema nervioso central de fácil acceso para el examen clínico, por lo que algunos autores sugieren que el estudio cuantitativo del espesor de la CFNR puede sustituir a la RM

como método de control de la progresión en los pacientes con EM^{2,8,9}.

El interés por conocer el impacto de la enfermedad sobre el individuo desde la perspectiva del paciente ha ido incrementándose en las últimas décadas, tanto en la práctica clínica como en la investigación. En este sentido, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se considera hoy día como uno de los resultados de medida más relevantes en muchos estudios clínicos. La CVRS puede definirse como una medida de salud percibida (física, mental y social)¹⁰ o bien como la apreciación y valoración del propio paciente sobre el impacto que la enfermedad y sus consecuencias han supuesto en su vida cotidiana¹¹.

Numerosos estudios se han centrado en la CVRS de personas con EM, y se ha observado que obtienen resultados bajos en el cuestionario¹², especialmente por el curso progresivo de la enfermedad, y por su frecuente asociación con incapacidad física, fatiga, depresión y deterioro cognitivo¹³. Por ello, determinar la CVRS se ha convertido en una contribución

esencial para los pacientes con EM, ya que ayuda a entender la situación del sujeto y a evaluar los complejos cambios que deben afrontar a causa de la enfermedad. Además, las medidas de CVRS pueden ayudar a identificar los factores que influyen en la EM y contribuir a la planificación de las intervenciones y a la toma de decisiones¹¹.

El objetivo de este estudio es evaluar si las determinaciones funcionales y estructurales de la CFNR se correlacionan con la disfunción y con el grado de afectación que la EM produce en la calidad de vida; es decir, tratamos de ver si los sujetos que presentan mayor reducción del espesor y funcionalidad de la CFNR son también los que tienen peor calidad de vida o mayor discapacidad funcional.

□ Sujetos, material y métodos

Se realizó un estudio transversal en el que se incluyeron 54 pacientes con EM (108 ojos). El estudio fue aprobado por el Comité ético del hospital y todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: confirmación del diagnóstico de EM por un neurólogo basándose en los criterios de Poser¹⁴, agudeza visual igual o superior a 0,1 con la escala de Snellen en cada ojo para permitir el desarrollo correcto del protocolo exploratorio y valores de presión intraocular de aplanamiento inferiores a 20 mm Hg. Se excluyeron los pacientes que habían padecido un episodio de neuritis óptica en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio o que sufrieron un episodio a lo largo de su seguimiento.

Todos los sujetos fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa, que incluyó agudeza visual, test de colores (láminas isocromáticas de Ishihara), motilidad ocular, reflejos pupilares, examen del polo anterior, tonometría de aplanación, valoración fundoscópica papilar, campo visual con el analizador de campo Humphrey (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, California) (estrategia SITA Standard 30-2), tomografía de coherencia óptica (OCT) y potenciales evocados visuales (PEV).

También se recogieron las siguientes variables neurológicas: fenotipo de EM (recidivante-remitente, primaria progresiva, y secundaria progresiva), tiempo de evolución desde el diagnóstico, escala de disfunción neurológica EDSS (Expanded disability status scale), y cuestionario de calidad de vida MSQOL-54 para pacientes con EM traducida al castellano (University of California, Los Angeles).

La tomografía de coherencia óptica se llevó a cabo empleando el dispositivo de dominio Fourier de última generación Spectralis OCT (Heidelberg, Engineering Inc, Heidelberg, Alemania), con el que se

evaluó el espesor medio y los 6 sectores en los que el software divide la CFNR peripapilar para su análisis (superonasal, nasal, inferonasal, inferotemporal, temporal y superotemporal).

Los PEV de tipo *pattern* se registraron con el equipo Neuronics sensewitness 4.0 (Neuronics Zaragoza). Se analizaron latencia y amplitud del componente fundamental positivo (onda P100).

La encuesta de calidad de vida MSQOL-54 se basa en el instrumento genérico SF-36¹⁵, al que se le han añadido 18 ítems específicos de EM¹⁶. Consta de un total de 54 ítems, 52 distribuidos en 12 dimensiones (salud física, limitaciones debidas a problemas físicos, limitaciones debidas a problemas emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepción de salud, función social, función cognitiva, preocupación por la salud, calidad de vida en conjunto, función sexual) más 2 ítems individuales que miden el cambio en el estado de salud (comparación de la salud actual con la de hace un año) y la satisfacción con la función sexual. La puntuación de las dimensiones tiene un recorrido de 0 a 100, donde un valor más elevado indica mejor CVRS. Además, se obtienen dos subtotales de salud mental y física (Tabla I). Los autores del cuestionario han constatado su validez y fiabilidad, así como una buena aceptación por parte de los pacientes con EM¹⁶⁻¹⁹, y actualmente es el cuestionario específico más utilizado para esta enfermedad^{16, 20, 21}.

En el análisis estadístico, se analizó la media y desviación estándar de cada variable y se llevó a cabo un estudio de correlación entre las variables, incidiendo en la correlación existente entre los espesores de la CFNR, el estado funcional y la puntuación en el cuestionario MSQOL-54.

□ Resultados

Se estudiaron un total de 32 mujeres y 24 varones, siendo la proporción de mujer/varón de 3:2. La edad media era de $45,19 \pm 10,47$ años (rango: 25-65 años) y la mayoría de los sujetos padecían EM recurrente-remitente (Figura 1A). El antecedente de diplopía estuvo presente en 6 pacientes (10,7%), 13 (23,2%) habían tenido al menos un episodio previo de neuritis óptica unilateral, y en 2 pacientes (3,6%) este antecedente se presentó de forma bilateral. El porcentaje de pacientes adscritos a cada uno de los tratamientos se detalla en la Figura 1B. El grupo mayoritario correspondía a los sujetos que recibían betaferón (32,14%).

La media y desviación estándar de los principales parámetros funcionales y estructurales, así como de las puntuaciones medias obtenidas en cada una de las dimensiones evaluadas con el cuestionario MSQOL-54, se encuentran detallados en la Tabla I.

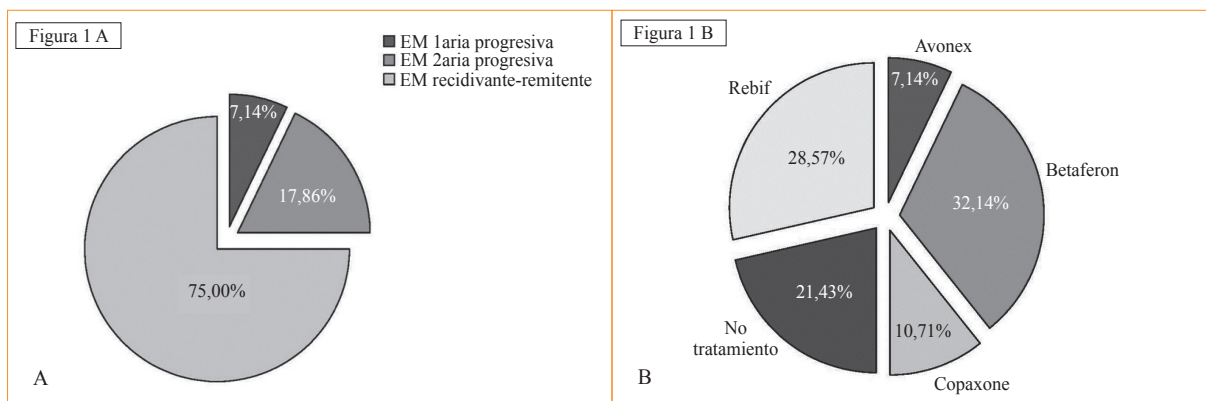


Figura 1 Representación con gráfico de sectores de las características de la población de pacientes con esclerosis múltiple (EM) incluidos en el estudio. A: Distribución del fenotipo de EM en la población a estudio. B: Distribución del tratamiento asignado a los pacientes del estudio.

Tabla 1 Valores de la media y la desviación estándar entre paréntesis de los parámetros funcionales y estructurales obtenidos en el estudio			
Pruebas funcionales	AV	Optotipo Snellen	0,932 (0,15)
	Visión colores	Test Ishihara	18,24 (4,93)
	Campo visual	DM	-2,65 (4,17)
	EDSS	EDSS Global	2,5 (2,37)
		EDSS Función visual	1,0 (1,14)
Pruebas estructurales	OCT Spectralis	Esp. medio	85,21 (13,94)
		Esp. superonasal	92,50 (17,32)
		Esp. nasal	66,24 (14,74)
		Esp. inferonasal	93,67 (26,63)
		Esp. inferotemporal	123,38 (24,04)
		Esp. temporal	59,67 (16,64)
		Esp. superotemporal	119,24 (20,64)
Encuesta de CVRS	Dimensiones del MSQOL-54	Salud física	59,64 (32,81)
		Limitaciones físicas	61,89 (43,77)
		Limitaciones emocionales	51,11 (38,31)
		Dolor	69,77 (26,78)
		Bienestar emocional	69,62 (14,62)
		Energía	45,85 (20,33)
		Percepción de salud	64,82 (26,02)
		Función social	66,49 (26,09)
		Función cognitiva	66,79 (25,44)
		Preocupación por salud	45,36 (21,27)
		Calidad de vida	43,73 (35,36)
		Función sexual	38,39 (19,63)
		Comparación de salud	58,0 (30,90)
		Satisfacción con sexualidad	61,03 (17,59)
		Subtotal salud mental	57,49 (25,45)
Subtotal salud física	63,05 (22,82)		
Pruebas electro-fisiológicas	PEV (P100)	Amplitud	11,02 (5,89)
		Latencia	112,16 (7,88)

Los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina están medidos en micras, la amplitud de los potenciales evocados visuales viene expresada en mV y su latencia en mseg. AV: agudeza visual; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; Esp: espesor; OCT: tomografía de coherencia óptica; PEV: potenciales evocados visuales.

El estudio de las correlaciones demostró una asociación de moderada a fuerte entre las variables estructurales (medidas con OCT) y las variables funcionales (AV, visión cromática, DM de la perimetría, PEV y escala EDSS). Encontramos numerosas correlaciones negativas significativas entre las dimensiones del MSQOL y los sistemas evaluados en el EDSS, destacando unas correlaciones fuertes halladas entre el EDSS y los parámetros de salud física ($r = -0,789$; $p < 0,001$) y de limitaciones debidas a problemas físicos ($r = -0,788$; $p < 0,001$); y entre el EDSS de la función cerebral y la función cognitiva del MSQOL ($r = -0,816$; $p < 0,001$).

Las dimensiones del MSQOL-54 se correlacio-

naron significativamente con diversos parámetros funcionales (principalmente con la AV) y estructurales aportados por la OCT, si bien estas asociaciones fueron positivas y de grado leve a moderado (r entre 0,200 y 0,494; $p < 0,05$) (Figura 2).

El tiempo de evolución de la EM se correlacionó significativamente con 4 variables del MSQOL: las limitaciones debidas a problemas emocionales ($r = -0,398$; $p = 0,013$), la salud física ($r = -0,445$; $p = 0,004$), la calidad de vida ($r = -0,587$; $p = 0,005$), y la percepción de la salud ($r = -0,340$; $p = 0,032$) (Figura 3).

Discusión

En los últimos años ha tomado gran importancia el concepto dinámico de discapacidad, entendida como un conjunto de posibilidades y limitaciones que determinan el funcionamiento de un individuo. En este sentido, la progresión de una enfermedad discapacitante como la EM no sólo se valora por los cambios en las pruebas de imagen o en análisis objetivos, sino que interesa conocer cómo la enfermedad afecta la calidad de vida del paciente o en qué medida un tratamiento puede mejorar su capacitación personal para realizar actividades de la vida diaria.

El estudio de las correlaciones que hemos llevado a cabo trata de valorar qué pruebas del análisis neurooftalmológico pueden ayudarnos a determinar la discapacidad de un paciente con EM, la progresión de la enfermedad y la afectación sobre su calidad de vida. Hasta el momento, numerosos autores han encontrado gran utilidad en las mediciones del espesor de la CFNR obtenidas mediante OCT, ya que se correlacionan tanto con el estado funcional general del paciente (medido con EDSS) como con las pruebas que valoran la función visual^{1,22}. Sin embargo, ya que la CVRS tiene tanta importancia en la evaluación de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, sería muy útil encontrar cómo se correlacionan las mediciones de la OCT con la escala MSQOL-54, con el objetivo de determinar si el espesor de la CFNR puede ser considerado un biomarcador de progresión en la EM y de afectación de esta enfermedad sobre la calidad de vida del paciente.

Al igual que otros autores previos, hemos encontrado una buena asociación entre estructura y función de la CFNR en pacientes con EM^{1,23,24}. También hemos observado que existe una correlación negativa entre las dimensiones del cuestionario MSQOL-54 y la puntuación obtenida por el paciente en la valoración del EDSS (Figura 3), lo que sugiere que los sujetos con mejor calidad de vida son los que muestran una mejor discapacidad funcional. Esta correlación demuestra la utilidad del cuestionario MSQOL-54 en la valoración específica de los sujetos con EM¹⁶⁻²¹.

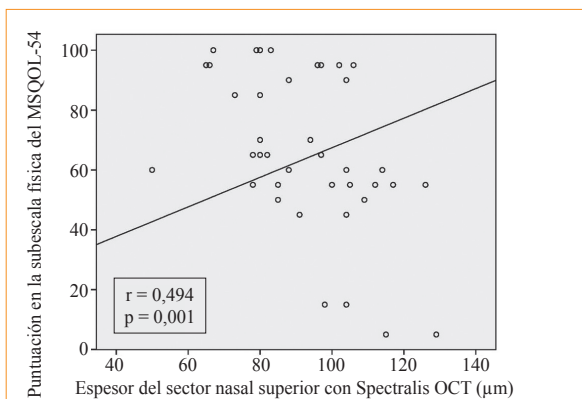


Figura 2 Representación gráfica de la correlación significativa hallada entre el subtotal de la escala de salud física y el valor del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) a nivel del sector nasal superior mediante el instrumento Spectralis OCT. Para el valor del espesor de la CFNR se ha empleado la media aritmética de los dos ojos en cada paciente.

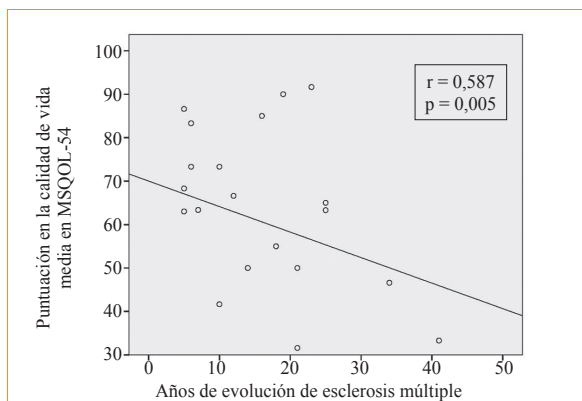


Figura 3 Representación gráfica de la correlación significativa hallada entre la media de la calidad de vida obtenida en el cuestionario MSQOL-54 y los años de evolución de la esclerosis múltiple desde su diagnóstico.

En nuestros pacientes, las puntuaciones obtenidas en las dimensiones del MSQOL-54 se correlacionan con los parámetros neuro-oftalmológicos, principalmente con la AV y con el espesor de la CFNR medido con OCT; lo que sugiere que la evaluación de la CFNR puede ser un buen biomarcador de progresión en la EM y de calidad de vida en estos pacientes. También demostramos que la CVRS se ve reducida en los pacientes con EM a medida que aumentan los años de evolución de la enfermedad, como resulta lógico en una enfermedad crónica y degenerativa^{1,2,5}.

En conclusión, hemos observado que el análisis estructural de la CFNR con un dispositivo de OCT de dominio Fourier se correlaciona de forma positiva con la puntuación de la escala MSQOL-54; por lo que los pacientes que presentan mayor espesor en la CFNR son presumiblemente los que tendrán una mejor calidad de vida, si bien esta asociación, aunque significativa, no ha mostrado una fuerza intensa. Se necesitaría realizar estudios de seguimiento para determinar si el análisis de la CFNR tiene un valor predictivo en cuanto al grado de pérdida de calidad de vida que la EM va a causar en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- García-Martin E, Pueyo V, Martín J, et al. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:167-73.
- 2.- García-Martin E, Pueyo V, Ara J, et al. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2011;17(7):830-7.
- 3.- Syc SB, Warner CV, Hiremath GS, Farrell SK, et al. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(7):829-39.
- 4.- Zaveri MS, Conger A, Salter A, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:924-8.
- 5.- Gundogan FC, Demirkaya S, Sobaci G. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? A structural and functional evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5773-81.
- 6.- Palace J. Inflammation versus neurodegeneration: consequences for treatment. *J Neurol Sci* 2007;259:46-9.
- 7.- Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation and neurodegeneration. *Neuron* 2006;52:61-76.
- 8.- Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009; 282:96-105.
- 9.- García-Martin E, Pueyo V, Pinilla I, Ara JR, Martín J, Fernández J. Fourier-Domain OCT in multiple sclerosis patients: Reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4124-31.
- 10.- Martínez-Martín P. Lectura-elaboración de estudios de calidad de vida en neurología. *Neurología* 2004;19 (Supl. 1): 55-63.
- 11.- Fayers PM, Machin D. Quality of life. Assessment, Analysis and Interpretation. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, Reino Unido 2000.
- 12.- Mitchell AJ, Benito-León J, Morales-González JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: Integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005;4:556-66.
- 13.- Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro A, Mitchell AJ. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil* 2003;25:1291-303.
- 14.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- 15.- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
- 16.- Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995;4:187-206.
- 17.- Aymerich M, Guillamón I, Perkal H. Validación de la versión española del MSQOL- 54. *Neurología* 2005;20(9):480.
- 18.- Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.
- 19.- Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002;11:193-205.

- 20.- Meyers AR, Gage H, Hendricks A. Health-related quality of life in neurology. *Arch Neurol* 2000;57:1224-7.
- 21.- Solari A, Fillipini G, Mendoz L, et al. Validation of Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:158-62.
- 22.- García-Martín E, Pueyo V, Fernández J, et al. Atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio prospectivo con dos años de seguimiento. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010;85(5):179-85.
- 23.- Pueyo V, Martín J, Fernández J, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(5):609-14.
- 24.- Pueyo V, Ara JR, Almarcegui C, et al. Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 2010;88(7):748-52.