



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Cuantificación de la progresión  
de la atrofia del nervio óptico  
mediante ecografía  
transorbitaria en pacientes con  
esclerosis múltiple.**

**Alumna: Tatiana Espinosa Oltra**

**Tutor: Sergio Padilla Urrea**

Curso 2017-2018. Convocatoria Julio



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Cuantificación de la progresión  
de la atrofia del nervio óptico  
mediante ecografía  
transorbitaria en pacientes con  
esclerosis múltiple.**

**Alumna: Tatiana Espinosa Oltra**

**Tutor: Sergio Padilla Urrea**

Curso 2017-2018. Convocatoria Julio

## **RESUMEN**

Introducción e hipótesis: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante, crónica y degenerativa del sistema nervioso central. La degeneración axonal se ha relacionado directamente con la discapacidad funcional y el deterioro cognitivo progresivo de estos pacientes, pero su medición a nivel cerebral precisa de técnicas de neuroimagen avanzadas no disponibles en todos los centros. Esta pérdida axonal también ocurre en el nervio óptico, convirtiéndolo en una diana de estudio accesible para valorar el componente degenerativo de la enfermedad a lo largo del tiempo.

Nuestra hipótesis es que la ecografía transorbitaria es una técnica adecuada para cuantificar la atrofia progresiva del nervio óptico en relación con la progresión del deterioro clínico funcional de los pacientes con EM. Este estudio busca demostrar que el duplex orbitario es una herramienta útil y accesible para monitorizar la evolución de la enfermedad y debería incluirse en la valoración y seguimiento rutinarios de los pacientes con EM.

Diseño del estudio: Estudio observacional, prospectivo, de cohortes mediante ecografía transorbitaria del nervio óptico en 145 pacientes con EM y 73 voluntarios sanos, con un seguimiento de 24 meses. Los participantes serán sometidos a valoración neurológica, oftalmológica, ecográfica y estudio cognitivo.

Resultados del estudio: La reducción progresiva en el diámetro ecográfico del nervio óptico se correlacionará con las modificaciones en la escala de discapacidad funcional de Kurtzke, la puntuación en la Batería Neuropsicológica Breve y el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina medido con tomografía de coherencia óptica.

Palabras clave: esclerosis múltiple, nervio óptico, ecografía transorbitaria, atrofia, degeneración axonal

## **ABSTRACT**

Background and hypothesis: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, demyelinating, chronic and degenerative disease of the central nervous system. Axonal deterioration has been directly related to progressive functional disability and cognitive impairment in these patients, but its measurement at the brain requires advanced neuroimaging techniques not available in all centers. Axonal loss also takes place in the optic nerve, turning it into an accessible target to assess the degenerative component of the disease over time.

Our hypothesis is that transorbital ultrasound is an adequate technique to quantify optic nerve's progressive atrophy in relation to the functional clinical deterioration in MS patients. This study tries to test that orbital duplex is an useful and accessible tool to monitor disease course and should be included in the routine assessment and follow-up of MS patients.

Study design: An observational prospective cohort study with optic nerve transorbital ecography in 145 patients with MS and 73 healthy volunteers with a 24-months follow-up. All participants will undergo a complete neurologic, ophthalmic and ecographic exploration and a cognitive study.

Study outcome: The progressive reduction in the optic nerve echographic diameter will be correlated with changes in the Kurtzke functional disability scale, in the Brief Repeatable Battery score and in the retinal fibers thickness measured by optical coherence tomography.

Key words: multiple sclerosis, optic nerve, transorbital ultrasound, atrophy, axonal deterioration

## ÍNDICE

<b>1. Introducción</b> .....	<b>Pág. 5</b>
<b>2. Hipótesis</b> .....	<b>Pág. 8</b>
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>Pág. 9</b>
<b>a. General</b>	
<b>b. Secundarios</b>	
<b>4. Metodología</b> .....	<b>Pág. 9</b>
<b>a. Diseño</b> .....	<b>Pág. 9</b>
<b>b. Lugar</b> .....	<b>Pág. 10</b>
<b>c. Sujetos</b> .....	<b>Pág. 11</b>
<b>d. Tiempo de ejecución</b> .....	<b>Pág. 12</b>
<b>e. Intervenciones</b> .....	<b>Pág. 13</b>
<b>f. Variables a estudio</b> .....	<b>Pág. 17</b>
<b>g. Recogida de variables</b> .....	<b>Pág. 20</b>
<b>h. Análisis de datos</b> .....	<b>Pág. 24</b>
<b>i. Dificultades y limitaciones</b> .....	<b>Pág. 24</b>
<b>5. Plan de trabajo</b> .....	<b>Pág. 26</b>
<b>a. Etapas del desarrollo del proyecto</b> .....	<b>Pág. 26</b>
<b>b. Final del proyecto</b> .....	<b>Pág. 26</b>
<b>c. Distribución de tareas del equipo investigador</b> .....	<b>Pág. 27</b>
<b>6. Aspectos éticos</b> .....	<b>Pág. 27</b>
<b>7. Aplicabilidad y utilidad práctica</b> .....	<b>Pág. 28</b>
<b>8. Presupuesto</b> .....	<b>Pág. 29</b>
<b>9. Bibliografía</b> .....	<b>Pág. 30</b>
<b>10. Anexos</b> .....	<b>Pág. 35</b>

## **ABREVIATURAS**

**BNB:** Batería Neuropsicológica Breve

**CFNR:** Capa de fibras nerviosas de la retina

**EDSS:** Escala de discapacidad funcional de Kurtzke (*Expanded Disability Status Scale*)

**EM:** Esclerosis múltiple

**HGUSL:** Hospital General Universitario Santa Lucía

**MS:** Multiple sclerosis

**NO:** Nervio óptico

**NOA:** Neuritis óptica aguda

**OCT:** Tomografía de coherencia óptica

**RM:** Resonancia magnética

**SNC:** sistema nervioso central

**UED:** Unidad de enfermedades desmielinizantes



## **1. INTRODUCCIÓN: Justificación del tema y estado de la cuestión**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante, crónica y degenerativa del sistema nervioso central (SNC). Es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Su prevalencia es de aproximadamente 590 casos por cada 100.000 habitantes en países europeos, con una proporción 3:1 de mujeres respecto a hombres. Entre los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de EM destacan infecciones víricas (como el virus de Epstein Barr), déficit de vitamina D relacionado con baja exposición solar, tabaquismo, antecedentes familiares o vivir en zonas de latitud alta (1). En la fisiopatología de la EM existen 3 aspectos principales: inflamación perivenosa, desmielinización y gliosis, secundario a una disregulación inmunológica de linfocitos T reactivos frente a antígenos del SNC (2). Aunque la desmielinización juega un papel importante en la patogenia de la EM, relacionándose con los brotes clínicos, es el proceso neurodegenerativo el que se relaciona directamente con la discapacidad funcional y cognitiva permanente (3,4).

Existe un interés creciente por la cuantificación de la degeneración axonal en el SNC y su correlación con la progresión clínica de la enfermedad, desarrollándose para ello técnicas de neuroimagen sofisticadas que cuantifican la atrofia cerebral en los pacientes con EM (5,6). Sin embargo, su limitada disponibilidad, altos costes económicos y baja reproducibilidad, han llevado a la búsqueda de alternativas para la valoración y seguimiento de esta neurodegeneración.

El nervio óptico (NO) es una localización frecuentemente afectada en la EM en forma de neuritis óptica aguda (NOA), neuropatía inflamatoria que suele ser el primer síntoma de EM en el 20% de los pacientes (7). Normalmente la recuperación de la agudeza visual tras una NOA suele iniciarse a las 2 semanas y completarse a los 6 meses, aunque hasta el 80% de los pacientes desarrollará algún grado de afectación visual durante su proceso evolutivo (8). Pero además de episodios inflamatorios desmielinizantes, existe evidencia de que la pérdida axonal progresiva también tiene lugar en el NO, incluso en ojos que no han presentado episodios clínicos de NOA (9,10). La degeneración axonal a nivel del NO se ha medido con técnicas como la tomografía de coherencia óptica (OCT), que ha demostrado correlación entre el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), la atrofia cortical cerebral y la severidad clínica en pacientes con EM, lo que permite que el ojo sea un modelo apropiado y accesible para el estudio de los

mecanismos de neurodegeneración del SNC en estos pacientes (11–13). Además, García-Marín et al demostraron que el adelgazamiento del grosor de la CFNR a lo largo de los 5 años de seguimiento era similar anualmente y corroboran que no existían diferencias entre los ojos que habían presentado episodios previos de NOA o no, lo que sugiere que está pérdida axonal es progresiva y continua conforme avanza la enfermedad y no está relacionada con los brotes clínicos (14).

Por otra parte, en el ámbito de la neurología los recientes avances en el manejo de las enfermedades vasculares cerebrales han permitido la aproximación de los neurólogos clínicos a las técnicas ultrasonográficas, llegando a convertirse en una de las herramientas básicas para la valoración de estos pacientes. Pero, además, esta expansión ha permitido avanzar en el conocimiento de la ecografía y ampliar su aplicación a otras estructuras neurológicas como en la valoración de nervios periféricos o de estructuras cerebrales profundas (ganglios de la base en trastornos del movimiento) (15). En el caso de la ecografía con ventana transorbitaria se ha llevado a cabo la medición del diámetro del NO y las alteraciones a nivel del sistema vascular oftálmico en pacientes con hipertensión intracraneal y con episodios de neuritis óptica (16,17). El duplex orbitario permite estudiar de forma sencilla, no invasiva y en tiempo real las diferentes estructuras de la órbita, demostrando ser una técnica reproducible con alta confiabilidad intra e interobservador en la valoración del diámetro del NO (18,19).

En este contexto Carraro et al estudian las diferencias en la vascularización arterio-venosa y en el diámetro del NO entre pacientes con EM y controles sanos, demostrando diferencias entre ambos grupos y sugiriendo que es posible detectar una atrofia del NO en pacientes con EM independientemente de que hayan presentado episodios previos de NOA o no (20,21). Posteriormente, diferentes grupos de estudio como Fernández-Domínguez et al relacionan el grado atrofia del NO con la discapacidad funcional en pacientes con EM de forma transversal, determinando una relación inversamente proporcional entre el diámetro del NO y la puntuación en la escala de discapacidad de Kurtzke o EDSS (22). Estos resultados son similares a los obtenidos por De Masi et al utilizando la ecografía transorbitaria en modo B, dando consistencia a los resultados independientemente de la modalidad ecográfica utilizada (23). Estos hallazgos llevan a considerar la ecografía orbitaria como una técnica útil para monitorizar la pérdida axonal asociada a EM, tal y como ocurriera con la OCT, llevándose a cabo estudios comparativos como el recientemente publicado por Pérez-Sánchez et al en el que



relacionan los grosores del NO medido por ecografía y el de la CFNR con OCT, encontrando una correlación positiva entre ambas técnicas (24). Además, el diámetro del NO medido ecográficamente también ha sido comparado con las medidas obtenidas mediante RM de 3 teslas con contraste, obteniéndose una buena correlación entre ambas técnicas (25,26). Sin embargo, aún no se ha estudiado la relación entre la atrofia ecográfica del NO y la atrofia cerebral global, correlación bien establecida por Siger et al entre el adelgazamiento de la CFNR medida por OCT y la atrofia cerebral (27).

Otro aspecto clínico relacionado con la degeneración axonal en los pacientes con EM es el deterioro cognitivo, que aparece en torno al 40-65% de los pacientes e implica, predominantemente, a las áreas de atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria verbal y visuoespacial, así como a las funciones ejecutivas. No existe un único perfil de deterioro cognitivo asociado a EM, siendo en general menos grave que en otras enfermedades neurodegenerativas, con menos del 10% alcanzando un grado de demencia subcortical severo. El deterioro cognitivo aparece en todos los tipos de EM y progresa con la evolución de la enfermedad, produciendo un impacto importante en las actividades diarias del paciente (28).

Para la valoración cognitiva de los pacientes con EM se han utilizado diversas baterías de cribado neuropsicológico elaboradas específicamente, ya que los test de cribado habituales (como el *Mini Mental State Examination*) útiles para valorar demencias corticales como la enfermedad de Alzheimer, son insensibles a los déficit cognitivos en EM (29). El instrumento de cribado breve más utilizado en EM es el *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in Multiple Sclerosis* o BRB-N desarrollado por Rao (30,31). En España, un grupo de estudio ha validado la Batería Neuropsicológica Breve (BNB) como batería de cribado normalizada tanto por edad como por nivel de escolaridad, que consta de 5 test con una duración total de 15 minutos y que ha demostrado ser una herramienta sensible para detectar alteraciones cognitivas en pacientes con EM con un nivel de fiabilidad del 97,2-99,1% (32,33).

En esta búsqueda insistente de biomarcadores que relacionen la pérdida axonal con la discapacidad funcional en EM, han aparecido estudios que demuestran una correlación significativa entre el adelgazamiento de las CFNR y el deterioro cognitivo en estos pacientes, especialmente en déficits de atención y funciones ejecutivas (34). Esta correlación entre OCT y deterioro cognitivo también se ha demostrado en otras

enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (35). Por tanto, teniendo en cuenta la correlación entre afectación cognitiva y adelgazamiento de las CFNR medida por OCT, junto con la evidencia de que la atrofia del NO medida con la OCT y la ecografía transorbitaria son equiparables, es razonable hipotetizar que debe existir una correlación entre el deterioro cognitivo y el adelgazamiento ecográfico del NO en los pacientes con EM.

En definitiva, existen diversos estudios que correlacionan el adelgazamiento ecográfico del NO con el aumento de la discapacidad funcional en los pacientes con EM de forma transversal, habiéndose encontrado sólo uno muy reciente que realiza un seguimiento longitudinal a 9 meses (24). Nos planteamos desarrollar un proyecto en el que se correlacionen las alteraciones ecográficas del NO, así como el adelgazamiento de la CFNR medida con la OCT, con la discapacidad funcional a largo plazo, con el objetivo de confirmar la progresión mantenida en estos parámetros como expresión indirecta de la degeneración axonal global que padecen los pacientes con EM y de disponer de una herramienta accesible que nos permita monitorizar la progresión de la enfermedad. Secundariamente pretendemos investigar si también existe correlación entre la atrofia ecográfica del NO y la progresión en el deterioro cognitivo de esta población, aspecto no evaluado previamente y que puede servir de punto de partida para estudios futuros.

## **2. HIPÓTESIS:**

La ecografía transorbitaria es una técnica que permite medir de forma sencilla, no invasiva y reproducible el diámetro del NO, por lo que consideramos que podríamos medir la atrofia progresiva del diámetro del NO en los pacientes con EM a lo largo del tiempo y correlacionarlo con el avance de su deterioro clínico funcional.

Además, consideramos que el duplex orbitario es una buena alternativa a la OCT en la valoración indirecta de la progresión de la atrofia cerebral y discapacidad en pacientes con EM y podría considerarse un marcador biológico del deterioro cognitivo en esta población.

### **3. OBJETIVOS:**

a. Objetivo principal: Correlacionar el cambio del diámetro del NO medido por doppler transorbitario en pacientes con EM, independientemente de que hayan presentado episodios previos de NOA o no, con la progresión de su discapacidad clínica medida mediante la escala de discapacidad de Kurtzke (*Expanded Disability Status Scale – EDSS*) a los 12 y 24 meses de la primera medida.

b. Objetivos secundarios:

- Evaluar las diferencias en el diámetro del NO entre pacientes con EM, con o sin episodios previos de NOA, y los voluntarios sanos, para la validación de nuestro instrumento.
- Correlacionar la reducción progresiva del diámetro del NO medido por duplex orbitario con el adelgazamiento de la CFNR medida con OCT en pacientes con EM.
- Relacionar el grado ecográfico de atrofia óptica con el nivel de deterioro cognitivo en pacientes con EM.

### **4. METODOLOGÍA**

❖ Diseño:

El proyecto se basa en un estudio analítico, observacional, prospectivo, abierto, simple ciego, tipo cohortes, realizado desde septiembre de 2018 mediante ecografía transorbitaria del NO en pacientes con EM definida y voluntarios sanos, con un seguimiento de 24 meses desde la inclusión. Está enfocado principalmente a pacientes con diagnóstico de EM que recibirán una valoración neurológica, oftalmológica, ecográfica y cognitiva periódica cuyos resultados se irán comparando a lo largo del tiempo (basal, 12 y 24 meses) para establecer una correlación directa de estas medidas como marcadores indirectos de la degeneración axonal del SNC de estos pacientes. Además, los resultados de la valoración oftalmológica y ecográfica de los pacientes con EM serán comparados con los voluntarios sanos para la validación de nuestros instrumentos (OCT y ecografía transorbitaria).

❖ Lugar:

El estudio será llevado a cabo en el Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL) de Cartagena, hospital perteneciente al Sistema Murciano de Salud con 667 camas que atiende al área de salud II de la Comunidad Autónoma de Murcia y tiene una población asignada de 279.000 habitantes. Cuenta con un servicio de Neurología compuesto por 12 facultativos, en el cuál se encuentran integrados la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes (UED) y el Laboratorio de Neurosonología.

La UED está compuesta por una enfermera especializada y dos neurólogos con amplia formación en enfermedades neurológicas autoinmunes que se encargan de la evaluación y seguimiento de más de 400 pacientes con diagnóstico de EM, además de pacientes con otras patologías inflamatorias del SNC. Entre los aspectos principales que se evalúan destacan una exploración neurológica completa, la valoración de la discapacidad clínica medida mediante la EDSS, la recogida de posibles efectos adversos de los tratamientos modificadores de la enfermedad (mediante valoración clínica y analíticas sanguíneas) y la valoración de la progresión radiológica de la enfermedad mediante pruebas de neuroimagen (RM cerebral y/o cervical de 1.5 Teslas) periódicamente (cada 6 o 12 meses, según el paciente). Todos estos aspectos son imprescindibles para evaluar la situación de la enfermedad, la eficacia del tratamiento actual y, por tanto, la necesidad de mantenerlo o modificar a otra línea de tratamiento.

En cuanto al Laboratorio de Neurosonología, se encuentra en la planta de hospitalización de Neurología donde dos neurólogos con formación específica en técnicas ecográficas aplicadas al paciente neurológico disponen de dos modelos diferentes de ecógrafos para, principalmente, la valoración ecográfica del sistema arterial en pacientes con patología cerebrovascular. Sin embargo, las aplicaciones de la ecografía en Neurología cada vez son más amplias incluyéndose el uso del duplex orbitario para la valoración del NO en pacientes con hipertensión intracraneal y neuritis óptica, modalidad que pretendemos aplicar en este estudio.

❖ Sujetos:

***-Población:***

Por un lado están los pacientes con diagnóstico de EM realizado por un especialista en Neurología según los criterios de McDonald 2010 (*Anexo 1*) que mantengan un seguimiento periódico regular por la UED (36). Para el reclutamiento de los pacientes con EM se realizará un muestreo no probabilístico consecutivo entre los pacientes de la UED, ofreciéndoles la participación en el estudio a aquellos que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los voluntarios sanos son trabajadores del hospital o familiares de los pacientes con EM emparejados por edad y sexo con los pacientes. Para su reclutamiento se utilizarán diferentes estrategias: en primer lugar en el momento en que se explique el proyecto a cada paciente de la UED para su selección también se le ofrecerá la oportunidad de participar a su acompañante como voluntario. Por otro lado, la investigadora principal realizará charlas informativas semestrales en el salón de actos de nuestro centro que se anunciarán mediante carteles informativos distribuidos tanto en el hospital como en la sede de la asociación de EM de Cartagena. Los voluntarios interesados en participar serán citados posteriormente para una entrevista personal en la que se valorará si cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para su enrolamiento en el estudio.

***-Criterios de inclusión:*** edad mayor o igual a 18 años y firma del consentimiento informado en ambos grupos, que mantengan el seguimiento periódico regular por la UED en los pacientes.

***-Criterios de exclusión:*** antecedentes oftalmológicos que pueden alterar la medición del NO (glaucoma, problemas refractivos severos con más de 5 dioptrías, maculopatía..) en ambos grupos, y episodios de NOA en los 6 meses previos a la inclusión en los pacientes.

El diagnóstico clínico de un episodio previo de neuritis óptica implica la presencia de los siguientes síntomas o signos: pérdida de la agudeza visual, dolor en los movimientos oculares, defectos en el campo visual, alteración en la visión de los colores, defecto pupilar aferente, disminución en los test de sensibilidad al contraste, con papila en el fondo de ojo aparentemente normal. La exclusión de estos pacientes se realiza porque el objetivo del estudio es evaluar solamente el daño axonal secundario a la progresión de

la EM, a la neurodegeneración crónica relacionada con la enfermedad y no a los cambios agudos y más intensos que se pueden detectar en un episodio activo de NOA y que puedan artefactar los resultados (37,38). Se establece el límite temporal en 6 meses porque es el período de tiempo establecido para la resolución de la fase aguda y estudios previos han determinado que después de 6 meses la atrofia evolutiva se relaciona con la progresión de la propia enfermedad independientemente a la presencia de NOA previa o no (8,12).

Todos los participantes firmarán un consentimiento informado escrito en el que se detalla el protocolo de la técnica ecográfica y la valoración oftalmológica, sus potenciales riesgos (potencial daño del NO si se utilizan frecuencias ecográficas superiores a las recomendadas) así como los potenciales beneficios de participar en el mismo (revisiones oftalmológicas periódicas). En el caso de los pacientes con EM además tendrán un seguimiento más estrecho de su patología al presentar revisiones adicionales a las rutinarias por la UED, así como revisiones oftalmológicas y ecográficas que pueden permitir la detección precoz de episodios de NOA paucisintomáticos (37).

-Tamaño de la muestra:

Se utilizó el programa Epidat 4.2 para el cálculo del tamaño muestral con el fin de alcanzar un nivel de confianza del 95% y una potencia de la prueba del 80%. La variación en el diámetro ecográfico del NO entre sanos y pacientes con EM oscila entre 0.2-0.4 mm en la bibliografía, por lo que considerando una diferencia de al menos 0.3 mm entre ambos grupos será necesaria una muestra de 263 ojos de pacientes con EM y 132 ojos de voluntarios sanos. Asumiendo unas pérdidas del 10%, se deberá alcanzar una muestra de 290 ojos de 145 pacientes con EM y 146 ojos de 73 voluntarios sanos.

❖ Tiempo de ejecución:

El período de enrolamiento dará comienzo en Septiembre de 2018. Para una población con EM en seguimiento por la UED del HGUSL en torno a 400 pacientes, con revisiones periódicas de forma semestral como máximo, un año después todos los pacientes habrán sido valorados en al menos 2 ocasiones, ofreciéndoles la oportunidad de participar en el estudio de forma reiterada. Tras completarse la inclusión de pacientes calculada para Septiembre de 2019, el período de recogida de datos será de 24 meses

desde la última inclusión, es decir, hasta Septiembre de 2021. Posteriormente tendrá lugar el análisis de datos y la interpretación de los resultados para lo que estimamos unos 3 meses de trabajo adicional, estableciéndose como fecha final del proyecto Diciembre de 2021.

#### ❖ Intervenciones

##### *-Evaluación clínica:*

En todos los participantes se realizará una entrevista médica para la recogida de datos sociodemográficos (sexo, edad, antecedentes médicos, nivel educativo) y, adicionalmente en los pacientes con EM, datos sobre la enfermedad (tipo de EM, año de diagnóstico y duración de la enfermedad, número y tipo de brotes clínicos, episodios previos de NOA y lateralidad, tiempo desde el último episodio de NOA, tratamiento modificador de la enfermedad, resultados de pruebas complementarias como bandas oligoclonales, potenciales evocados visuales y carga lesional en RM cerebral rutinaria).

En ambos grupos se llevará a cabo una evaluación neurológica completa por parte de especialistas en neurología que, en el grupo de los pacientes, incluirá la valoración de discapacidad funcional mediante la EDSS. Esta valoración se repetirá a los 12 y 24 meses de la inclusión, además de las posibles evaluaciones neurológicas que se realicen en las visitas rutinarias en la UED independientes al estudio y según criterio del neurólogo especialista.

La **escala de discapacidad de Kurtzke** (*Anexo 2*) fue establecida en 1983 y es una escala universal empleada en la evaluación clínica y de seguimiento en los pacientes con EM que pretende cuantificar la afectación neurológica valorando numéricamente la discapacidad en cada uno de los 8 sistemas funcionales (sistema piramidal, cerebelo, troncoencéfalo, sensibilidad, vejiga e intestino, visual, funciones mentales y otros), así como la limitación de los movimientos y la dificultad en la comunicación y deglución. Presenta unos valores numéricos desde el 0 (paciente asintomático) al 10 (fallecimiento por EM), con puntuaciones de 0.5 en 0.5 (29,39).

Durante el seguimiento, además de la progresión medida mediante la EDSS, se recogerán los brotes clínicos tanto en forma de NOA como los relativos a otros sistemas funcionales.

### ***-Evaluación ecográfica:***

Todos los participantes fueron sometidos a una valoración del NO mediante ecografía transorbitaria utilizándose el ecógrafo modelo Siemens Acuson X600 (Siemens AG, Alemania). Se utilizó una ventana ecográfica específica para órbita, rebajando al máximo la potencia acústica siguiendo los principios ALARA de ecografía (*as low as reasonably achievable*), para evitar daños a estructuras sensibles orbitarias, y un transductor lineal de 9-12 MHz en la adquisición de las imágenes. Los sujetos fueron examinados en decúbito supino con la cabeza y parte superior del cuerpo elevada 30° para evitar cualquier presión en el ojo. Se les indicó que mantuvieran los ojos cerrados en una posición neutra y con los párpados relajados para evitar artefactos. Tras aplicar gel conductor sobre el transductor, la sonda se colocó en la parte temporal del párpado superior, perpendicular al macizo facial y evitando presionar el globo ocular, ya que se podrían provocar cambios hemodinámicos. La porción anterior del NO se muestra en el plano axial, con la papila y el NO representados longitudinalmente como una imagen anecoica que nace del globo ocular y se extiende en trayecto rectilíneo hacia el ápex.

La medición del diámetro del NO se realiza en plano longitudinal, con sus envolturas (dada la difícil diferenciación entre axón y cubiertas meníngeas en la mayoría de pacientes), a 3 mm de la papila, cuantificándose la distancia entre los bordes externos del área hiperecogénica que rodea el NO. Cada NO fue medido 3 veces y el valor medio de las 3 medidas se usó para los cálculos estadísticos. También se calculó la diferencia entre los diámetros de ambos ojos de cada paciente (asimetría), considerándose dentro de la normalidad diferencias <0.70 mm entre ambos ojos.

Los valores de normalidad del diámetro ecográfico del NO varían en la literatura, oscilando entre 2,2 a 4,5 mm sin sus envolturas, siendo la medida más aceptada 3-3,5 mm, con unas diferencias intra e interobservador 0.1-0.2 mm. En el caso de seleccionar el NO con sus envolturas, como en nuestro proyecto, las medidas están en torno a 4.3-7.6 mm con una media de  $5.4 \pm 0.6$  mm con una diferencia interobservador <0.1 mm, por lo que se considera más aceptable la determinación del NO incluyendo sus envolturas, aunque establecer un claro punto de corte de normalidad puede ser complicado debido al amplio rango de valores normales que presentan los diferentes estudios (19,40). Carraro et al en su estudio comparativo entre pacientes con EM y voluntarios sanos recoge unas medidas del diámetro del NO con sus envolturas medido



a los 3 mm de la papila de  $5.54 \pm 0.85$  mm en sanos y  $5.18 \pm 0.58$  mm en pacientes con EM (41). En otro trabajo del mismo grupo de estudio realizado con la misma técnica ecográfica recogen medidas inferiores:  $5.19 \pm 0.70$  mm en sanos y  $5.08 \pm 0.52$  mm en pacientes con EM, haciendo hincapié en la gran variabilidad en cuanto a la medida ecográfica del NO y la necesidad de que cada laboratorio valide sus propios valores de normalidad con su técnica y aparatajes habituales, tal y como recomienda la Sociedad Española de Neurosonología. Por tanto, nos proponemos como significativo diferencias de al menos 0.3 mm entre los pacientes con EM y los voluntarios sanos.

#### ***-Evaluación oftalmológica:***

En todos los participantes se realizó una exploración oftalmológica por parte del facultativo especialista en oftalmología colaborador que incluyó la valoración de la agudeza visual mediante los optotipos de Snellen utilizando la escala decimal, los reflejos pupilares, la visión de colores con las cartas de Ishihara, una campimetría visual, medida de la presión intraocular (mmHg) mediante el tonómetro de aplanación de Perkins, exploración del fondo de ojo mediante biomicroscopia de no contacto y, finalmente, la medición del grosor de la CFNR con el tomógrafo de coherencia Cirrus HD OCT (Carl Zeiss Meditec, Alemania), realizándose la medición con el test Macular Cube 512x128 para el grosor macular y con el test Optic Disc Cube 200x200 para la CFNR del NO. El adelgazamiento de la CFNR media y por cuadrantes (temporal, nasal, superior, inferior) se obtuvo en  $\mu\text{m}$ . El análisis se focalizó en el cuadrante temporal ya que, según estudios previos, es el que muestra mayor afectación en pacientes con EM (34). La medición se repitió hasta conseguir una calidad de imagen considerada como fiable según el software incorporado.

Tanto a nivel ecográfico como oftalmológico (incluida OCT) cada ojo fue analizado separadamente en este estudio ya que los ojos, incluso en un mismo paciente, pueden afectarse de forma diferente, especialmente si existen episodios previos de neuritis óptica unilateral.

#### ***- Valoración cognitiva:***

En el grupo de los pacientes con EM se llevó a cabo la valoración del déficit cognitivo mediante la realización de la **Batería Neuropsicológica Breve (BNB)** de cribado en español, normalizada y validada, y que está estratificada por edad y nivel educativo.

Está compuesta por cinco test y tiene una duración total de 15 minutos (*Anexo 3*) (32,33):

-*Selective Reminding Test* para evaluar la memoria verbal. Consiste en presentar 12 palabras en tres láminas con cuatro palabras y se debe identificar cuál de las cuatro pertenece a una categoría semántica específica. Posteriormente se valora el recuerdo libre y el recuerdo facilitado a corto y largo plazo.

-*Symbol Digit Modalities Test (SDMT)* para evaluar la velocidad de procesamiento. Consiste en presentar nueve símbolos asociados con nueve números y una matriz con 100 símbolos, debiendo anotar el número correspondiente a cada símbolo en 90 segundos.

-*Fluencia verbal* mediante dos pruebas: La primera para evaluar fluencia fonética diciendo todas las palabras que comiencen por la letra P y todas las que no tuvieran la letra E. Para evaluar la fluencia semántica se utilizó la categoría de animales.

-*Paced Auditory Serial Attention Test (PASAT)* para valorar la memoria de trabajo. Para ello se solicita al examinado que sume cada número proporcionado en voz alta por el examinador con el inmediatamente anterior y no con el resultado de cada suma. Es el test más sensible de alteración cognitiva en EM.

A los 12 y 24 meses de la inclusión los participantes fueron reevaluados desde el punto de vista clínico (neurológico), ecográfico, oftalmológico y cognitivo (sólo pacientes con EM) y se registraron los cambios en todos los parámetros. Para minimizar las pérdidas durante el seguimiento se contactará telefónicamente con los participantes tanto para indicar el día de la cita de cada una de las valoraciones como los días previos a cada cita a modo de recordatorio. Además, en las valoraciones rutinarias en la UED se reforzará el recordatorio de las citas próximas, llevándose a cabo un seguimiento estrecho de los participantes.

❖ Variables a estudio (definición de las variables):

*-Variable clínicas independientes:*

**-Discapacidad funcional con la Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke:** escala numérica de 0 a 10, con puntuaciones de 0.5 en 0.5. Se definió progresión de la enfermedad como un aumento mayor de 0.5 en la puntuación de la EDSS mantenido durante más de 3 meses (para diferenciarlo de un brote clínico). Se registrarán las puntuaciones al inicio, a los 12 y 24 meses en cada caso, comparándose entre sí para establecer una relación lineal y, posteriormente, comparándose con la medida ecográfica del NO para determinar si existe una relación directa o inversamente proporcional entre ambas variables a lo largo del tiempo.

**-Déficit cognitivo con la Batería neuropsicológica breve para EM,** comparándose la puntuación basal con los baremos normativos estratificados por edad y nivel educativo para identificar los pacientes que estén en rango de normalidad, déficit cognitivo leve o demencia subcortical. Además se repetirá a los 12 y 24 meses, comparándose entre sí los resultados para determinar una progresión del deterioro cognitivo mediante una disminución en la puntuación de la BNB. Posteriormente se comparará la progresión de dichas puntuaciones con la medida ecográfica del NO para determinar si existe una relación directa o inversamente proporcional entre ambas variables en el tiempo.

*-Variables resultado o dependiente:*

**-Diámetro del NO** incluyendo sus envolturas medido a 3 mm de la papila (mm) con un ecógrafo modelo Siemens Acuson a través de la ventana transorbitaria según el protocolo de estudio ecográfico. La valoración ecográfica se realiza en el Laboratorio de Neurosonología por un facultativo en neurología especializado en técnicas ecográficas aplicadas al paciente neurológico. Se registran las medidas en mm del diámetro del NO de cada ojo por separado al inicio, a los 12 y 24 meses, comparándose entre sí para establecer una relación lineal. Su medición será posteriormente comparada con la puntuación en la escala de discapacidad clínica, con la puntuación en el estudio cognitivo y con el grosor de la CFNR para valorar si existe una relación directa o inversamente proporcional entre estas variables a lo largo del tiempo.

**-Grosor de la CFNR mediante OCT** medido según el protocolo oftalmológico al inicio, a los 12 y 24 meses, para determinar si existe una reducción progresiva del

grosos de la CFNR y posteriormente compararla con la medida ecográfica del NO para valorar si existe una relación directa o inversamente proporcional entre ambas variables a lo largo del tiempo.

***-Otras variables explicativas (covariables):***

**-Datos sociodemográficos:**

**-Sexo:** mujer / hombre

**-Edad:** años

**-Antecedentes médicos** que puedan afectar a la valoración oftalmológica: enfermedades sistémicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial,..), enfermedades oftalmológicas (glaucoma, defectos refractivos, cataratas,..) tratamientos farmacológicos sistémicos u oftálmicos y tratamiento quirúrgicos (cirugía láser ocular).

**-Nivel educativo:** sin estudios, enseñanza elemental, secundaria, formación profesional, título universitario y número de años de estudio.

**-Datos de la exploración oftalmológica:** permitirá la identificación de aquellos pacientes con patología oftalmológica o datos sugestivos de NOA (*criterios de exclusión*)

**-Agudeza visual medida mediante los optotipos de Snellen** a una distancia de 6 metros para descartar problemas refractivos. Debe ser  $>0.8$  para considerarse normal o mínimamente afectada.

**-Reflejos pupilares mediante estimulación lumínica** a 30 cm para descartar un defecto pupilar aferente, es decir, cuando al iluminar al ojo afecto no hay respuesta de contracción pupilar ipsi ni contralateral, mientras que al iluminar el ojo no afecto se produce respuesta miótica de ambos, lo que es sugestivo de NOA.

**-Visión de colores con las cartas de Ishihara:** serie de 38 láminas en las que aparecen puntos de colores primarios dispuestos formando números, sobre un fondo de puntos de colores similares, de modo que una persona con una capacidad visual normal podrá distinguirlos pero no en el caso de afectación en la percepción de los colores, lo que es sugestivo de NOA.

**-Campimetría visual** para la identificación de defectos campimétricos (cecales o centrocecales principalmente) sugestivos de una NOA.

**-Presión intraocular** medida mediante el tonómetro de aplanación de Perkins, cuyo rango de normalidad es entre 12 y 22 mmHg, por lo que una medida superior a 22 mmHg es indicativo de glaucoma (*criterio de exclusión*).

**-Fondo de ojo** mediante biomicroscopio de no contacto para descartar exudados, hemorragias y otras alteraciones sugestivas de retinopatía o NOA (*criterios de exclusión*)

-Datos sobre la enfermedad (sólo en los pacientes con EM):

**-Forma clínica de EM:** Remitente-Recurrente (cuadros agudos de síntomas neurológicos con recuperación parcial o total posterior), Secundariamente Progresiva (progresión de la forma anterior en la que cada vez son menos frecuentes los brotes agudos y predomina el empeoramiento gradual de los déficits neurológicos), Primariamente Progresiva (síntomas neurológicos progresivos y graduales sin remisiones desde el inicio). Nos permitirá valorar si existe mayor repercusión de las variables explicativas y dependientes en alguna de las forma clínicas en concreto, tal y como estudios previos han determinado para las formas progresivas (12).

**-Duración de la enfermedad** en años y año del diagnóstico

**-Número y tipo de brotes:** neuritis óptica, supratentorial (sensitivo, motor), troncoencefálico (diplopía, oftalmoparesia internuclear), cerebeloso (ataxia, dismetría), medular (paraparesia).

**-Episodio previo de neuritis óptica aguda** (sí/no) y el lado afecto, para determinar si existen diferencias en las medidas ecográficas del NO y de la CFNR entre los ojos afectados y sanos, y si la progresión en ambas determinaciones a lo largo del tiempo es independiente de haber padecido episodios de NOA o no.

**-Tiempo desde el último episodio de neuritis óptica** en meses: debe ser superior a 6 meses para no interferir en las medidas ecográfica y de OCT.

**-Tratamiento modificador de la enfermedad** (si/no) y tipo de tratamiento: interferon, acetato de glatirámico, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab,

dimetilfumarato, teriflunomida, otros. Nos permitirá obtener información preliminar sobre si algún tipo concreto de terapia inmunosupresora o inmunomoduladora podría relacionarse con una menor progresión de la atrofia del NO, lo que podría ser útil como punto de partida para estudios futuros.

**-Bandas IgG oligoclonales en LCR** como prueba de apoyo del diagnóstico de EM. Identificaremos a los pacientes que tengan resultado positivo, negativo o a los que no se haya realizado la prueba.

**-Potenciales evocados visuales** como prueba de apoyo de NOA previa. Identificaremos a los pacientes que presenten un resultado patológico, normal o a los que no se haya realizado la prueba.

**-Carga lesional mediante RM cerebral rutinaria**, que podemos clasificar en afectación leve si hay entre 1 y 3 lesiones características de EM, moderada entre 4 y 10 lesiones y severa cuando hay más de 10 lesiones. Nos permitirá identificar si existe una relación entre la carga lesional radiológica y las variables explicativa y dependientes.

❖ Recogida de variables:

A los pacientes con EM se les preguntará en sus revisiones periódicas en la UED si desean participar en el estudio y en caso afirmativo posteriormente serán entrevistados por la investigadora principal (TEO) para iniciar el estudio. En esta entrevista estructurada se recogerán los datos sociodemográficos y sobre la enfermedad oportunos (*covariables*), que podrán confirmarse y completarse posteriormente con la revisión de la historia clínica electrónica en el sistema informático del Servicio Murciano de Salud (Selene).

La evaluación clínica será llevada a cabo por los neurólogos especialistas en enfermedades autoinmunes del SNC que componen la UED (JPV y EHH), en la que se realizará una exploración neurológica completa, valoración de la escala de discapacidad y revisión de las pruebas complementarias rutinarias (RM cerebral, potenciales evocados visuales, analítica sanguíneas). Registrarán en la base de datos realizada para el estudio la puntuación en la escala EDSS al inicio, a los 12 meses y a los 24 meses desde la inclusión al estudio.

La evaluación ecográfica será realizada por un neurólogo especialista en técnicas ecográficas aplicadas al paciente neurológico (CSB), que será ciego para el resultado de la valoración oftalmológica y para la presencia de episodios previos de NOA o no del probando. Las imágenes quedarán registradas en nuestro ecógrafo con un número identificativo exclusivo para cada probando, sin datos personales identificables del mismo, para ser posteriormente evaluadas por un segundo ecografista (ATA) que adicionalmente será ciego para el grupo de pertenencia del probando y realizará la medida del diámetro del NO. Los datos relativos a las medidas ecográficas del NO se recogerán al inicio, a los 12 meses y a los 24 meses de la inclusión en la base de datos elaborada para tal efecto.

La evaluación oftalmológica será realizada por un especialista en oftalmología colaborador (LFM), que será ciego para el resultado de la valoración ecográfica del NO y para la presencia de episodios previos de NOA o no. Las imágenes de la OCT quedarán registradas en el ordenador con un número identificativo exclusivo para cada probando, sin datos personales identificables del mismo, para ser posteriormente evaluadas por un segundo oftalmólogo (AEC) que adicionalmente será ciego para el grupo de pertenencia del probando y reevaluará la medida del grosor de la CFNR. Los datos relativos a la reducción de la CFNR medida por OCT se recogerán al inicio, a los 12 meses y a los 24 meses de la inclusión en la base de datos elaborada para tal efecto. También se recogerá los datos del resto de covariables relacionadas con la exploración oftalmológica a fin de identificar aquellos participantes que cumplan criterios de exclusión oftalmológicos tanto al inicio como durante el seguimiento.

A pesar de la dificultad para mantener el cegamiento al grupo de pertenencia del probando para el neurólogo ecografista y el oftalmólogo que realizan las técnicas, ya que algunos pacientes con EM pueden presentar limitaciones funcionales evidentes, un auxiliar de enfermería colaborador con el proyecto ayudará a colocar a los participantes en la camilla/silla previamente a la llegada del facultativo y se le indicará a los participantes que no mencionen su grupo pertenencia.

La evaluación cognitiva en los casos será realizada por la investigadora principal, neuróloga adscrita al servicio (TEO) mediante la realización de la BNB adaptada a EM al inicio, a los 12 meses y a los 24 meses. Las puntuaciones serán registradas en la base de datos elaborada para tal efecto.

En los voluntarios sanos sólo se recogerán los datos sociodemográficos, la medición del nervio óptico mediante ecografía transorbitaria y la exploración oftalmológica para la validación de nuestros instrumentos.

El análisis estadístico de los datos será realizado por un bioestadístico externo. La relevancia clínica de los resultados será evaluada por la investigadora principal y los neurólogos de la UED colaboradores.





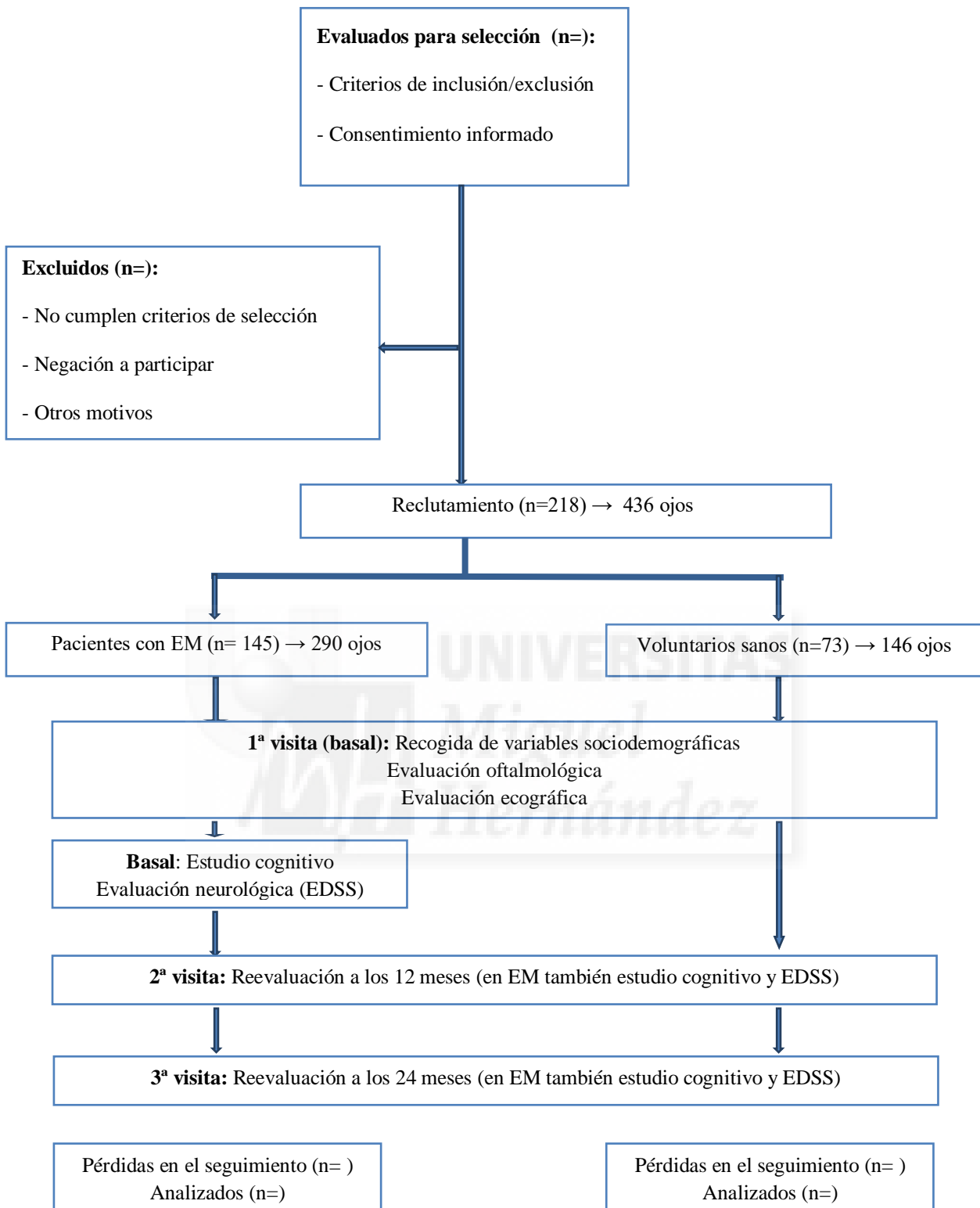


Diagrama de flujo para el estudio de valoración de la degeneración axonal a nivel del NO en pacientes con EM frente a controles sanos.

❖ Análisis de datos:

Para el análisis estadístico se incluirá a todos los pacientes que inicien el estudio, hayan completado o no el seguimiento a los 24 meses. Se intentará minimizar las pérdidas con un seguimiento estrecho de los participantes. Para el análisis de los participantes a los que les falte alguna medida se tratará estadísticamente para que se incluya o no se descarte.

Los datos serán analizados utilizando el programa SPSS v. 22.0 para Windows, considerando un nivel de significación de  $p < 0.05$ . Se realizará el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de la muestra. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentan como media  $\pm$  desviación estándar y aquellas con distribución no normal como mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresarán en porcentajes.

Las diferencias en las características basales se compararán mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba  $\chi^2$  para las variables categóricas. Los cambios registrados en la medición ecográfica del NO en los pacientes con EM y los voluntarios sanos fueron comparados mediante el test de comparación de medias t de Student. La correlación lineal entre los cambios ecográficos en el diámetro del NO y la puntuación en la EDSS, la puntuación en la BNB y los cambios en la OCT se determinarán mediante la prueba de la P de Spearman, al tratarse de variables que no siguen una distribución normal. Los cambios en la OCT, ecografía del NO y la puntuación en la EDSS además fueron comparados entre los pacientes con y sin episodios previos de NOA mediante el test t de Student y con los controles sanos mediante análisis de varianza. Se utilizará el índice kappa para determinar el grado de concordancia entre los dos neurosonólogos y los dos oftalmólogos.

❖ Dificultades y limitaciones:

Al ser un estudio con una duración de al menos 24 meses durante el cual los pacientes deberán añadir 3 nuevas visitas anuales a sus revisiones habituales (ecografía, oftalmología y estudio cognitivo), creemos que nuestra principal dificultad pueden ser las pérdidas durante el seguimiento. Para subsanarlo se llevará a cabo un seguimiento estrecho de los pacientes, con recordatorios telefónicos de las revisiones y se partirá de un tamaño muestral que asuma unas potenciales pérdidas del 10% para mantener la potencia de la prueba.

En segundo lugar, nuestro centro no dispone de técnicas de neuroimagen cerebral capaces de determinar cuantitativamente el grado de atrofia cerebral, por lo que no podemos realizar una comparación directa entre la atrofia del NO y cerebral. Por ello, debemos apoyarnos en estudios previos que han demostrado correlación entre la reducción de las CFNR medida por OCT y la atrofia cerebral, pues nuestro estudio se sustenta en la correlación entre ecografía orbitaria y OCT, además de que no existen otras pruebas complementarias gold-standar con las que comparar la ecografía del NO.

Además, los valores recogidos en la bibliografía sobre la diferencia entre el diámetro del NO en pacientes con EM y voluntarios sanos presentan una amplia variabilidad que podría deberse a la heterogeneidad en el grupo de pacientes con EM en cada uno de los estudios, pues a mayor evolución de la enfermedad se presupone mayor degeneración axonal y, por tanto, un diámetro del NO más reducido. Podría plantearse que en futuros estudios longitudinales todos los pacientes con EM deberían tener un período de evolución similar.

Por último, nuestro estudio presenta cierta dificultad para el enmascaramiento ya que, a pesar de utilizar tácticas para preservar el cegamiento del neurólogo ecografista y el oftalmólogo al grupo de pertenencia del probando, los pacientes con EM pueden presentar alteraciones oftalmológicas como paresias oculomotoras graves o nistagmus pueden hacer sospechar a los facultativos de que se encuentran ante un paciente y no un voluntario sano e influir en su valoración. Para evitar este sesgo las imágenes obtenidas con ambas pruebas serán reevaluadas por un segundo ecografista y un segundo oftalmólogo que no interactuarán directamente con el paciente. Además, aunque en estudios previos que han evaluado tanto OCT como duplex orbitario en pacientes con EM frente a voluntarios sanos no se han planteado esta limitación, consideramos que la presencia de alteraciones oculomotoras significativas secundarias a EM podría incluirse dentro de nuestros criterios de exclusión.

## 5. PLAN DE TRABAJO

### ❖ Etapas del desarrollo del proyecto:

- a. Reunión entre la investigadora principal y el equipo de neurólogos de la UED, los neurosonólogos y oftalmólogos colaboradores para culminar los detalles del proyecto propuesto y alcanzar su aceptación y compromiso con el mismo.
- b. Reunión con el jefe de servicio de Oftalmología y dirección médica del Hospital General Universitario Santa Lucía para explicar el proyecto propuesto y alcanzar su aprobación respecto al uso del ecógrafo y los instrumentos de valoración oftalmológica (incluido el tomógrafo de coherencia óptica) en el estudio.
- c. Solicitud de aprobación del proyecto por el Comité ético del Hospital General Universitario Santa Lucía.
- d. Elaboración del consentimiento informado para la realización de la valoración integral (ecográfica, oftalmológica y cognitiva) con inclusión en el estudio y compromiso del participante con el seguimiento posterior.
- e. Inicio de la recolección de los participantes y revisión anual de los mismos.
- f. Recogida prospectiva de las variables seleccionadas con informatización de las mismas.
- g. Análisis estadístico de seguridad a los 6 y 12 meses para comprobar reiteradamente la existencia de diferencias entre las medidas ecográficas del NO entre el grupo de pacientes con EM y los voluntarios sanos y la correlación entre duplex orbitario y OCT, con el propósito de validar nuestros instrumentos o finalizar precozmente el proyecto por inconsistencia de los mismos.
- h. Análisis estadístico definitivo a los 24 meses desde la última inclusión para evaluar los resultados de los objetivos propuestos.

### ❖ Final del proyecto:

El proyecto finalizará a los 24 meses de la última inclusión tras alcanzar el tamaño muestral propuesto o prematuramente si en los análisis intermedios de seguridad detectan inconsistencia en los resultados ecográficos.

Si se finaliza el enrolamiento y seguimiento del estudio satisfactoriamente se llevará a cabo el análisis estadístico final, comprometiéndose la investigadora principal a hacer públicos los resultados del mismo y a su veracidad.

Una vez concluido el proyecto y tras el consentimiento de la dirección médica y el comité ético del centro, se evaluará la inclusión de la determinación ecográfica del diámetro del NO en nuestra práctica clínica habitual para la evaluación y seguimiento del paciente con EM, con la pretensión futura de poder monitorizar la progresión de la neurodegeneración asociada a esta enfermedad.

❖ Distribución de las tareas del equipo investigador:

El investigador principal es el responsable de la coordinación y correcta ejecución del estudio. Es la impulsora de las reuniones entre los neurólogos y oftalmólogos colaboradores en el proyecto, así como la encargada de solicitar la aprobación a la dirección médica y al comité ético del centro. Una vez finalizado el estudio será la responsable de la publicación y veracidad de los resultados.

Los investigadores colaboradores se encargarán de los protocolos de estudio oportunos: valoración clínica por parte de los neurólogos componentes de la UED, valoración ecográfica por parte del neurosonólogo y valoración oftalmológica por parte del oftalmólogo. El estudio cognitivo será llevado a cabo por la investigadora principal.

La selección de los participantes del estudio será llevada a cabo por uno de los neurólogos componentes de la UED.

## **6. ASPECTOS ÉTICOS**

Los procedimientos del estudio se han llevado a cabo en acuerdo con la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio ha sido expuesto al comité ético del centro donde va a llevarse a cabo. Los datos personales de los pacientes serán recopilados respetando la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal. Se ha elaborado un consentimiento informado para los participantes que recoge las características del estudio y garantiza la confidencialidad de los resultados, y que deberá ser firmado por todos los participantes antes de ser incluidos en el proyecto.

## **7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA**

El desarrollo de nuevos biomarcadores en EM es crucial para mejorar nuestra capacidad de predecir la evolución de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. La mayoría de pacientes acabará padeciendo discapacidad neurológica progresiva y más del 80% requerirá ayuda para la deambulación a los 15 años de evolución. Es difícil establecer el pronóstico de progresión de cada paciente, aunque se han establecido una serie de factores desfavorables como una edad superior a 40 años, síntomas motores, esfinterianos o cerebelosos desde el inicio, mayor frecuencia de episodios agudos durante los primeros años de la enfermedad, un breve intervalo entre los dos primeros brotes clínicos o remisiones incompletas tras un brote (42).

Monitorizar la progresión de la atrofia del NO como biomarcador indirecto de la pérdida axonal global nos permite predecir la probabilidad de una discapacidad mayor a lo largo del tiempo al identificar aquellos pacientes que presentan una neurodegeneración mayor y que, por tanto, tendrán un curso clínico desfavorable con peor pronóstico y empeoramiento de su calidad de vida. Identificar esta subpoblación de pacientes permitirá tomar medidas precoces en cuanto a rehabilitación, que ha demostrado retrasar la evolución de la discapacidad física y del déficit cognitivo, así como permitirá la adaptación del entorno social y laboral del paciente para conseguir un desarrollo óptimo de sus capacidades en las distintas etapas de la enfermedad (43).

Consideramos que el duplex orbitario es una técnica sencilla, no invasiva, costo-eficiente y accesible para la valoración de la atrofia del NO en pacientes con EM como medida predictiva de la progresión de la enfermedad. Puede ser llevada a cabo por los propios neurólogos que se encargan del seguimiento clínico del paciente estando disponible en la mayoría de servicios de Neurología, lo que le confiere importantes ventajas respecto a la OCT o la RM de alta resolución. En definitiva, proponemos la incorporación de la medición del NO mediante ecografía transorbitaria en nuestra práctica clínica para la valoración y seguimiento de los pacientes con EM de la UED como biomarcador para monitorizar la progresión de la enfermedad, lo que nos podrá aportar información predictiva sobre la evolución de cada paciente.

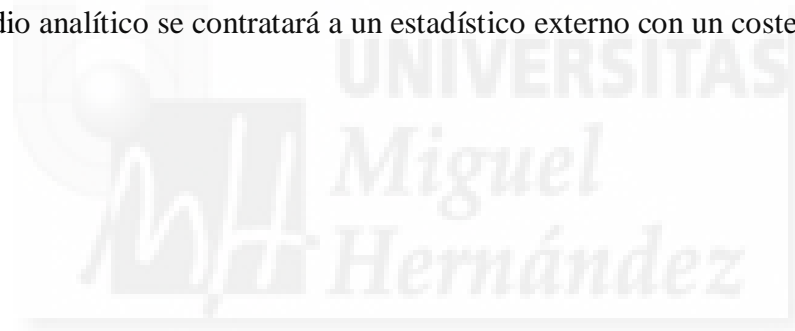
## **8. PRESUPUESTO**

Tanto la investigadora principal como los investigadores colaboradores participarán en el estudio de forma voluntaria, fuera de su jornada laboral y sin retribución económica extraordinaria.

La valoración neurológica está incluida en la valoración rutinaria de estos pacientes por lo que no supondrá un gasto adicional. En cuanto a la valoración ecográfica y oftalmológica, el centro ya dispone de los instrumentos para su realización, pudiéndose añadir un coste adicional de 200 euros para gel transductor ecográfico.

Para el estudio cognitivo se precisarán al menos 5 hojas por paciente con EM y por evaluación, que junto con las 3 hojas de los consentimientos informados (2 copias por participante), nos hacen estimar unas 3500 fotocopias, lo que supondría un coste de unos 250 euros.

Para el estudio analítico se contratará a un estadístico externo con un coste de 500 euros.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ebers GC, Wing W, Radcliff J, Ox O. Environmental factors and multiple sclerosis. Online. 2008;7(March):268-77.
2. Friese M. Immunopathology of multiple sclerosis Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Publ Gr. 2015;15(9):545-58.
3. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain. marzo de 1997;120 ( Pt 3):393-9.
4. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron. 5 de octubre de 2006;52(1):61-76.
5. Alroughani R, Deleu D, El Salem K, Al-Hashel J, Alexander KJ, Abdelrazek MA, et al. A regional consensus recommendation on brain atrophy as an outcome measure in multiple sclerosis. BMC Neurol. BMC Neurology; 2016;16(1):1-9.
6. De Stefano N, Filippi M, Miller D, Pouwels PJ, Rovira A, Gass A, et al. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. Neurology. 13 de noviembre de 2007;69(20):1942-52.
7. Oreja-Guevara C, Noval S, Manzano B, Diez-Tejedor E. Optic neuritis, multiple sclerosis-related or not: Structural and functional study. Neurol (English Ed. Elsevier; 2010;25(2):78-82.
8. González Gómez A, García-Ben A, Soler García A, García-Basterra I, Padilla Parrado F, García-Campos JM. Longitudinal study of visual function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with and without a history of optic neuritis. Neurologia. The Author(s); 2016;1-7.
9. Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Gabilondo I, Martínez-Heras E, Torres-Torres R, Ortiz-Pérez S, et al. The multiple sclerosis visual pathway cohort: Understanding neurodegeneration in MS. BMC Res Notes. 2014;7(1):1-11.
10. Garcia-Martin E, Pueyo V, Almarcegui C, Martin J, Ara JR, Sancho E, et al. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in



- multiple sclerosis patients. *Br J Ophthalmol*. 1 de noviembre de 2011;95(11):1577-82.
11. Petzold A. Optical Coherence Tomography to Assess Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Methods Mol Biol*. 2016;1304:131-41.
  12. Soler García A, Padilla Parrado F, Figueroa-Ortiz LC, González Gómez A, García-Ben A, García-Ben E, et al. Analysis of macular and nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis patients according to severity level and optic neuritis episodes. *Neurologia*. julio de 2016;31(6):379-88.
  13. García Martín E, Pueyo V, Fernández J, Almarceguib C, Dolz I, Martín 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. *Atrophy Retin nerve fibre layer Mult Scler patients Prospect study with two years Follow*. 2010;85(5):179-86.
  14. Garcia-Martin E, Ara JR, Martin J, Almarcegui C, Dolz I, Vilades E, et al. Retinal and Optic Nerve Degeneration in Patients with Multiple Sclerosis Followed up for 5 Years. *Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology; 2017;124(5):688-96.
  15. Shafieesabet A, Fereshtehnejad SM, Shafieesabet A, Delbari A, Baradaran HR, Postuma RB, et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Park Relat Disord*. 2017;42(2017):1-11.
  16. Cardim D, Robba C, Bohdanowicz M, Donnelly J, Cabella B, Liu X, et al. Non-invasive Monitoring of Intracranial Pressure Using Transcranial Doppler Ultrasonography: Is It Possible? *Neurocrit Care*. 2016;25(3):473-91.
  17. Lochner P, Leone MA, Coppo L, Nardone R, Zedde ML, Cantello R, et al. B-mode transorbital ultrasonography for the diagnosis of acute optic neuritis: A systematic review. *Clin Neurophysiol. International Federation of Clinical Neurophysiology*; 2016;127(1):803-9.
  18. Bäuerle J, Lochner P, Kaps M, Nedelmann M. Intra- and Interobserver Reliability of Sonographic Assessment of the Optic Nerve Sheath Diameter in Healthy

- Adults. *J Neuroimaging*. enero de 2012;22(1):42-5.
19. Lochner P, Coppo L, Cantello R, Nardone R, Naldi A, Leone MA, et al. Intra- and interobserver reliability of transorbital sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter and optic nerve diameter in healthy adults. *J Ultrasound*. 20 de marzo de 2016;19(1):41-5.
  20. Carraro N, Servillo G, Maria Sarra V, Bignamini A, Pizzolato G, Zorzon M. Optic nerve and its arterial-venous vascularization: an ultrasonologic study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *J Neuroimaging*. mayo de 2014;24(3):273-7.
  21. Carraro N, Servillo G, Sarra VM, Bignaminib A, Pizzolato G, Zorzon M. Ultrasound findings of the optic nerve and its arterial venous system in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis vs. healthy controls. *Perspect Med*. Elsevier GmbH; 2012;1-12(1):381-4.
  22. Fernández-Domínguez J, García-Rodríguez R, Mateos V. [Transorbital echography for assessment of optical nerve atrophy in demyelinating diseases: a pilot study]. *Rev Neurol*. 16 de mayo de 2012;54(10):587-92.
  23. De Masi R, Orlando S, Conte A, Pasca S, Scarpello R, Spagnolo P, et al. Transbulbar B-Mode Sonography in Multiple Sclerosis: Clinical and Biological Relevance. *Ultrasound Med Biol*. diciembre de 2016;42(12):3037-42.
  24. Pérez Sánchez S, et al. Utilidad de la ecografía del nervio óptico como predictor de progresión en esclerosis múltiple. *Neurología* 2017. Article in press.
  25. Bäuerle J, Schuchardt F, Schroeder L, Egger K, Weigel M, Harloff A. Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. *BMC Neurol*. 1 de diciembre de 2013;13(1):187.
  26. Harrigan RL, Smith AK, Lyttle B, Box B, Landman BA, Bagnato F, et al. Quantitative characterization of optic nerve atrophy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 13 de septiembre de 2017;3(3):205521731773009.

27. Siger M, Dziegielewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*. 25 de octubre de 2008;255(10):1555-60.
28. Oreja-Guevara C, Lubrini G. Deterioro Cognitivo en Esclerosis Múltiple. *Rev Española Escler Múltiplesclerosis múltiple*. 2009;12:9-16.
29. Izquierdo G, Ruiz-Peña JL. Clinical evaluation of multiple sclerosis: quantification by use of scales. *Rev Neurol*. 2003;36(2):145-52.
30. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis: Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 51: 685-691.
31. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler*. 2006;12(July 2005).
32. Duque P, Ibáñez J, del Barco A, Sepulcre J, de Ramón E, Fernández-Fernández Ó. Normalización y validación de la batería neuropsicológica breve como test neuropsicológico de referencia en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2012;54(5):263-70.
33. Duque P, Oltra-Cucarella J, Fernández Ó, Sepulcre J. Batería neuropsicológica breve en la esclerosis múltiple. Baremación normativa estratificada por edad y nivel educativo. *Rev Neurol*. 2017;64(3):97-104.
34. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2008;14(7):906-12.
35. Gimenez Castejon D, Lajara Blesa J (dir. tes. ., Gómez Gallego M (dir. tes. ., Martínez Martínez ML (dir. tes. . Utilidad de la tomografía de coherencia óptica en la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo. 2016;63(1):5-10.
36. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.

37. Karaali K, Senol U, Aydin H, Cevikol C, Apaydin A, Luleci E. Optic Neuritis: Evaluation with Orbital Doppler Sonography. *Radiology*. 2003;226(2):355-8.
38. Hradílek P, Stourac P, Bar M, Zapletalová O, Školoudík D. Colour Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phases of optic neuritis in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(1):65-70.
39. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444.
40. Bäuerle J, Lochner P, Kaps M, Nedelmann M. Intra- and interobserver reliability of sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in healthy adults. *J Neuroimaging*. enero de 2012;22(1):42-5.
41. Carraro N, Servillo G, Maria Sarra V, Bignamini A, Pizzolato G, Zorzon M. Optic Nerve and its Arterial-Venous Vascularization: An Ultrasonologic Study in Multiple Sclerosis Patients and Healthy Controls. *J Neuroimaging*. mayo de 2014;24(3):273-7.
42. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: A review. *Eur J Neurol*. 2008;15(2):123-7.
43. Motl RW, Sandroff BM, Benedict RHB. Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: Developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. *Mult Scler J*. 2011;17(9):1034-40.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1 (36)

#### 2010 Criterios de McDonald para el Diagnóstico de la EM

El diagnóstico de la EM requiere la eliminación de los diagnósticos más probables y diseminación demostrable de lesiones en tiempo y espacio.

Ataques Clínicos	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones <b>O</b> Evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior.	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM.
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por > $\geq 1$ lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); <b>O</b> > Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC
1	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por > Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; <b>O</b> > Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; <b>O</b> > Se espera un segundo ataque clínico
1	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por > $\geq 1$ lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); <b>O</b> > Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC <b>y</b> Diseminación en tiempo demostrada por > Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; <b>O</b> > Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; <b>O</b> > Se espera un segundo ataque clínico
0 (progresión desde el comienzo)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) <b>y</b> por lo menos 2 de estos 3 criterios: > Diseminación en espacio en el cerebro basada en $\geq 1$ lesión T2 en las regiones periventricular, juxtacortical o infratentorial; > Diseminación en espacio en la médula espinal basada en $\geq 2$ lesiones T2; <b>O</b> > LCR positivo

Abreviaciones: LCR – Líquido Cefalorraquídeo; RM- Resonancia Magnética; SNC- Sistema Nervioso Central

**Anexo 2: Escala de discapacidad funcional de Kurtzke o EDSS (29,39)**

DSS	Definición
0	Examen neurológico normal (todos los SF grado 0, incluye SF cerebral grado 1)
1	Sin discapacidad, signos mínimos (alguno o todos los SF grado 1)
2	Discapacidad mínima (1 o 2 SF grado 1)
3	Discapacidad moderada (1 o 2 SF grado 3 o varios grado 2)
4	Discapacidad que no limita las actividades normales (1 SF grado 4 o varios $\leq 3$ )
5	Discapacidad que limita la marcha a varias manzanas (1 SF grado 5 o grados menores combinados)
6	Requiere ayuda para caminar (1 SF grado 6 o combinaciones menores)
7	Silla de ruedas autopropulsada (SF generalmente grado 4+ en varios)
8	Paciente encamado con función de EESS conservada (SF generalmente grado 4+ en muchos)
9	Paciente encamado incapacitado (SF generalmente grado 4+ en la mayoría)
10	Muerte debida a EM

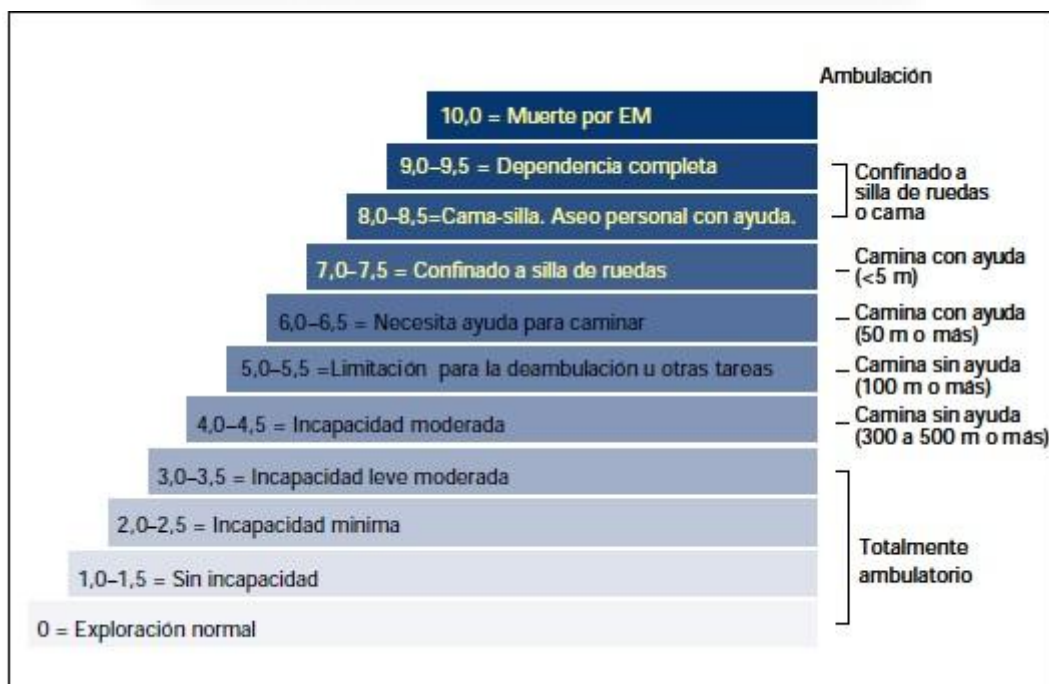


<b>Función piramidal</b>
0. Normal
1. Signos anormales sin discapacidad
2. Discapacidad mínima
3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada; monoparesia grave
4. Paraparesia o hemiparesia grave; cuadriparesia moderada o monoplejía
5. Paraplejía, hemiplejía o cuadriparesia grave
6. Cuadriplejía
V. Desconocida
<b>Función cerebelosa</b>
0. Normal
1. Signos anormales sin discapacidad
2. Ataxia leve
3. Ataxia de tronco moderada o ataxia de extremidades
4. Ataxia grave, todas las extremidades
5. Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia
V. Desconocida
X. Se utiliza después del número cuando la debilidad (grado 3 o mayor en piramidal) interfiere en la evaluación
<b>Función de tronco cerebral</b>
0. Normal
1. Signos solamente
2. Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
3. Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada en otros pares craneales
4. Disartria marcada u otra discapacidad marcada
5. Incapacidad para tragar o hablar
V. Desconocida
<b>Función sensitiva</b>
0. Normal
1. Disminución sólo de la sensibilidad vibratoria o grafestesia, en 1 o 2 miembros
2. Disminución leve de la sensibilidad táctil o dolorosa o posicional; y/o disminución moderada de la vibratoria en 1 o 2 miembros; o sólo de la vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros
3. Disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa o posicional, y/o pérdida de la vibratoria en 1 o 2 miembros; o disminución leve de la táctil o dolorosa y/o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en 3 o 4 miembros

4. Disminución marcada de la sensibilidad táctil o dolorosa o pérdida de la propioceptiva, sola o combinada, en 1 o 2 miembros; o disminución moderada en táctil y dolorosa y/o grave disminución de la propioceptiva en más de 2 miembros
5. Pérdida de la sensibilidad en 1 o 2 miembros; o disminución moderada de la táctil o dolorosa y/o pérdida de la propiocepción para la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza
6. Pérdida de sensibilidad por debajo de la cabeza
V. Desconocida
<b>Función esfinteriana</b>
0. Normal
1. Dificultad para iniciar la micción, urgencia o retención urinaria leve
2. Dificultad para iniciar la micción, urgencia o retención urinaria o fecal moderada, o incontinencia urinaria infrecuente
3. Incontinencia urinaria frecuente
4. Necesidad de sondaje prácticamente constante
5. Pérdida de función vesical
6. Pérdida de función vesical e intestinal
V. Desconocida
<b>Función visual</b>
0. Normal
1. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30
2. El peor ojo con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59
3. El peor ojo con gran escotoma o disminución moderada del campo visual, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99
4. El peor ojo con disminución marcada del campo visual y agudeza visual máxima (corregida) de 20/100 a 20/200; grado 3 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor
5. El peor ojo con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 4 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor
6. Grado 5 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor
V. Desconocida
X. Se añade a los grados 0 a 6 por presencia de palidez temporal
<b>Función cerebral o mental</b>
0. Normal
1. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación de la EDSS)
2. Leve alteración de la cognición
3. Moderada alteración de la cognición
4. Marcada alteración de la cognición (síndrome cerebral crónico-moderado)
5. Demencia o síndrome cerebral crónico-grave
V. Desconocida
<b>Otras funciones</b>
0. Ninguna
1. Cualquier otro hallazgo neurológico atribuible a la EM (especificar)
V. Desconocida



EDSS	Definición
0	Examen neurológico normal (todos los SF grado 0, se acepta grado 1 en cerebral)
1.0	Ninguna discapacidad. Signos mínimos en 1 SF (grado 1 en cualquier función excepto SF cerebral)
1.5	Ninguna discapacidad. Signos mínimos en más de 1 SF (más de 1 grado 1, exceptuando SF cerebral)
2.0	Discapacidad mínima en 1 SF (1 SF grado 2, el resto grados 0 o 1)
2.5	Discapacidad mínima en 2 SF (2 SF grado 2, el resto grados 0 o 1)
3.0	Discapacidad moderada en 1 SF (1 SF grado 3, el resto grados 0 o 1), o discapacidad leve en 3 o 4 SF (3 o 4 SF grado 2, el resto 0 o 1), pero el paciente es completamente ambulatorio
3.5	Completamente ambulatorio pero con discapacidad moderada en un SF (1 grado 3) y 1 o 2 SF grado 2; o 2 SF grado 3; o 5 grados 2 (el resto 0 o 1)
4.0	Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, activo unas 12 horas al día a pesar de una discapacidad relativamente grave que consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 500 metros
4.5	Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, activo una gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, puede tener algunas limitaciones para un actividad plena o requerir asistencia mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave que generalmente consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 300 metros
5.0	Camina sin ayuda ni descanso unos 200 metros; discapacidad suficientemente grave para alterar las actividades diarias (por ejemplo, trabajar un día completo sin medidas especiales). Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4,0
5.5	Camina sin ayuda ni descanso unos 100 metros; discapacidad suficientemente grave para impedir las actividades diarias. Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4,0
6.0	Requiere ayuda intermitente o unilateral constante (bastón, muleta u otra ayuda) para caminar unos 100 metros con o sin descanso. Las equivalencias habituales en SF son combinaciones con más de 2 SF grado 3+



### Anexo 3: Modelos de plantillas de la batería neuropsicológica breve (32)

#### TEST DE RECUERDO SELECTIVO DEMORADO (SRT-D)

#### PLANTILLA DE RESPUESTA



Manual  
(Pág. 9)

Palabras	Puntuación
1. Aceite	
2. Brazo	
3. Agua	
4. Carta	
5. Puerta	
6. Mujer	
7. Pollo	
8. Campo	
9. Billete	
10. Moto	
11. Libro	
12. Vista	
SRT-D (Total)	

CLAVE

┌	>	┐	÷	+	Γ	)	÷	⊂
1	2	3	4	5	6	7	8	9

⊂	┐	÷	⊂	┌	>	÷	Γ	⊂	>	÷	⊂	>	⊂	÷
Γ	>	⊂	÷	┐	>	┌	Γ	⊂	÷	>	÷	Γ	┌	)
Γ	┐	+	)	⊂	┌	+	Γ	)	┐	÷	÷	┌	Γ	+
÷	Γ	┐	⊂	>	Γ	⊂	┐	>	+	÷	)	┌	>	Γ
÷	┐	)	┌	>	+	Γ	┐	÷	┌	+	÷	÷	)	⊂
>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	⊂	+	÷	┐	>	)	Γ
÷	)	+	÷	┌	+	)	┐	⊂	÷	÷	⊂	Γ	┌	>
┐	÷	⊂	>	Γ	÷	⊂	>	÷	+	┌	┐	Γ	)	÷

**LISTA DE PALABRAS (WLG)**

**PLANTILLA DE RESPUESTA**



Manual  
(Pág. 10)



Cronómetro

Palabras que comiencen con la P (90''):

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Número de respuestas válidas =

Número de intrusiones =

Número de repeticiones =

Nombres de frutas y hortalizas (90''):

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Número de respuestas válidas =

Número de intrusiones =

Número repeticiones =

PASAT

PLANTILLA DE REPUESTA



Manual  
(Pág. 9)



CD  
de audio

PRÁCTICA 1

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10 ___	4 ___	8 ___	7 ___	8 ___	10 ___	13 ___	16 ___	8 ___	5 ___

Test 1 (3'')

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5 ___	12 ___	9 ___	6 ___	6 ___	4 ___	10 ___	9 ___	8 ___	15 ___
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13 ___	11 ___	10 ___	8 ___	8 ___	9 ___	14 ___	10 ___	7 ___	6 ___
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6 ___	9 ___	10 ___	9 ___	11 ___	9 ___	8 ___	11 ___	13 ___	12 ___
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10 ___	9 ___	8 ___	15 ___	14 ___	7 ___	6 ___	12 ___	11 ___	4 ___
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9 ___	13 ___	12 ___	8 ___	9 ___	10 ___	6 ___	13 ___	16 ___	16 ___
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12 ___	4 ___	6 ___	12 ___	11 ___	12 ___	9 ___	4 ___	11 ___	10 ___

Total respuestas correctas:

